

**T.C**  
**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

# **VİTİLİGODA OTOİMMÜNİTE**

**Dr. Ahu ÖZBİLEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Yaşargül DENLİ**

**ADANA-2007**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tez konum olan “**Vitiligoda Otoimmünite**” isimli çalışmamda her türlü desteği veren hocalarım;

Prof. Dr. Varol L. AKSUNGUR’a, Prof. Dr. Hamdi R. MEMİŞOĞLU’na, Prof. Dr. M. Alpaslan ACAR’a, Prof. Dr. Metin ÖZPOYRAZ’a, Prof. Dr. Soner UZUN’a, Doç. Dr. Mehmet KARAKAŞ’a ve Yrd. Doç. Dr. Aydın YÜCEL’e,

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam;

Prof. Dr. Yaşargül DENLİ’ye,

Hastaların biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerini gerçekleştiren Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İlhan TUNCER’e,

Vitiligoya eşlik edebilen hastalıkların tanı ve takibindeki yardımlarından dolayı Dahiliye Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tamer TETİKER’e ve Uzm. Dr. Mehtap EVRAN’a , Dahiliye Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK’e, Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Emel GÜRKAN’a,

Hastaların laboratuvar incelemelerini sağlayan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Başkanı Prof. Dr. Akgün YAMAN ve laboratuvar çalışanlarına, Romatoloji- İmmünoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Verilerin değerlendirilmesindeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Uzm. Dr. Yaşar SERTDEMİR’e,

Destekleri için Uzm. Dr. Suhan GÜNAŞTI ve Uzm. Dr. Selma SÖNMEZOĞLU MARAKLI’ya, araştırma görevlisi çalışma arkadaşlarıma, Anabilim Dalı sekreterimiz Birsen ÇETGİN ve diğer bölüm çalışanlarına,

Manevi desteğini esirgemeyen eşim Dr. Onur ÖZBİLEN’e ve oğlum Yağız’a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma **Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu** tarafından TF. 2006.LTP.29 nolu proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b>	i
<b>İÇİNDEKİLER</b>	ii
<b>TABLO LİSTESİ</b>	iv
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	v
<b>KISALTMALAR</b>	vi
<b>ÖZET - ANAHTAR KELİMELER</b>	viii
<b>ABSTRACT - KEYWORDS</b>	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1 Vitiligo	2
2.1.1 Melanositlerin normal fonksiyonu	2
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Vitiligonun genetiği	3
2.2 Etyopatogenez	6
2.2.1 Nöral hipotez	6
2.2.2 Self destrüksiyon hipotezi	7
2.2.3 Otoimmün hipotez	9
2.3 Vitiligoda presipite edici faktörler	16
2.4 Klinik bulgular	18
2.4.1 Klinik varyantlar	21
2.5 Vitiligonun sınıflandırılması	23
2.5.1 Fokal vitiligo	23
2.5.2 Segmental vitiligo	24
2.5.3 Jeneralize vitiligo	25
2.6 Eşlik edebilen kutanöz anormallikler	26
2.7 Oküler anormallikler	27
2.8 Otik anormallikler	27
2.9 Histopatoloji	28
2.10 Tanı - ayırıcı tanı	30
2.10.1 Nevüs anemikus	33
2.10.2 Tinea versikolor	33
2.10.3 Nevüs depigmentozus	34
2.10.4 Ito'nun hipomelanozu	34
2.10.5 Tüberoz skleroz	34
2.10.6 Piebaldizm ve Woolf sendromu	35
2.10.7 Waardenburg sendromu	35
2.11 Tedavi	37
2.11.1 Genel/Adjuvan Tedavi	39
2.11.1.1 Nutrisyonel tedavi	39
2.11.1.2 Bakırın rolü	40
2.11.1.3 Vitamin siyanokobalamin (vit B <sub>12</sub> ) ve folik asitin rolü	40
2.11.1.4 Diğer vitaminler ve eser elementler	40
2.11.2 Vitiligo tedavisinde sıklıkla kullanılan immünomodülatör-immünosupresifler	41

2.11.2.1	Topikal/intralezyonel kortikosteroidler	41
2.11.2.2	Sistemik Kortikosteroidler	42
2.11.2.3	Metharman F	43
2.11.2.4	Levamisol	43
2.11.2.5	Siklofosfamid ve siklosporin	43
2.11.3	Foto (kemo) terapi	43
2.11.3.1	Topikal PUVA tedavisi	44
2.11.3.2	Sistemik PUVA tedavisi	44
2.11.3.3	Puvasol tedavisi	47
2.11.3.4	PUVA Banyo Terapi	47
2.11.3.5	Minoksidil PUVA	47
2.11.3.6	Khellin ve UVA (KUVA)	47
2.11.3.7	Fenilalanin ve UVA (PAUVA)	48
2.11.3.8	Tirozin veya L-dopa ile UVA kombinasyonu	48
2.11.3.9	Dar band UVB fototerapi	49
2.11.4	Psödokatalaz tedavisi	51
2.11.5	Excimer lazer tedavisi	51
2.11.6	Helium-Neon lazer tedavisi	51
2.11.7	Diğer Topikal ve oral tedaviler:	51
2.11.7.1	Kalsipotriol	51
2.11.7.2	Takrolimus	52
2.11.7.3	Topikal prostoglandin analogu tedavisi	53
2.11.7.4	Plasental ekstre (melagenina) tedavisi	53
2.11.7.5	5-Florourasil tedavisi	53
2.11.7.6	Nitrojen mustard tedavisi	54
2.11.8	Diğer tedaviler	54
2.11.9	Cerrahi tedavi	54
2.11.9.1	Kısmi (Split) kalınlıkta deri greftleri	55
2.11.9.2	Otolog epidermal greft transplantasyonu	55
2.11.9.3	Emme bülü greftleme	55
2.11.9.4	Mini greftleme	55
2.11.9.5	Kültürü edilmemiş melanosit/keratinosit greftlemesi	56
2.11.9.6	Kültürü edilmiş melanosit süspansiyon greftlemesi	56
2.11.9.7	Kültürü edilmiş epidermal greftleme	56
2.11.9.8	Saç follikülü greftlemesi	56
2.11.10	Mikropigmentasyon	56
2.11.11	Depigmentasyon tedavisi	57
2.11.12	Kozmetik çözümler	58
2.11.13	Kamuflaj ve makyaj	58
2.11.14	Psikoterapi, psikiyatrik tedavi, yardımcı tedaviler	58
2.12	Seyir ve prognoz	58
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>60</b>
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>62</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇLAR</b>	<b>113</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>115</b>
<b>8.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>132</b>

## TABLO LİSTESİ

<b><u>Tablo no</u></b>		<b><u>Sayfa no</u></b>
<b>Tablo 1</b>	Vitiligolu hastaların klinik tiplerine göre dağılımı	63
<b>Tablo 2</b>	Vitiligolu çocuk hastaların klinik tiplerine göre dağılımı (15 yaş ve altı)	63
<b>Tablo 3</b>	Vitiligolu erişkin hastaların klinik tiplerine göre dağılımı (15 yaş üstü)	64
<b>Tablo 4a</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin cinsiyetlerine göre dağılımı	74
<b>Tablo 4b</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin cinsiyetlerine göre dağılımı	75
<b>Tablo 4c</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin cinsiyetlerine göre dağılımı	75
<b>Tablo 5a</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin klinik tiplerine göre dağılımı	76
<b>Tablo 5b</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin klinik tiplerine göre dağılımı	76
<b>Tablo 6a</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin çocuk ve erişkin olarak dağılımı	77
<b>Tablo 6b</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin çocuk ve erişkin olarak dağılımı	78
<b>Tablo 6c</b>	Vitiligolu hastaların verilerinin çocuk ve erişkin olarak dağılımı	78

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>		<u>Sayfa no</u>
Şekil 1	Vitiligoda Köbner fenomeni	17
Şekil 2	Vitiligo: Depigmente maküller	18
Şekil 3	Vitiliginöz alan üzerindeki beyaz kıllar	19
Şekil 4	Ekstremitelerin ekstensör yüzeylerine simetrik yerleşimli vitiliginöz maküller	20
Şekil 5	Vitiligo: periungual ve perioral yerleşimli depigmente maküller	20
Şekil 6	El bilek ve palmar yüzde depigmente maküller	21
Şekil 7	Vitiligolu hastada poliosis	21
Şekil 8	Depigmente makül etrafında eritem (inflamatuvar vitiligo)	22
Şekil 9	Fokal vitiligo	23
Şekil 10	Trigeminal alanı tutmuş segmental vitiligo	24
Şekil 11	Universal vitiligolu olgu	25
Şekil 12	Sistemik PUVA tedavisi ile oluşan perifoliküler repigmentasyon paterni	46
Şekil 13	Sistemik PUVA tedavi öncesi, tedavi arası ve tedavi sonrası belirgin repigmentasyonun gözlendiği vitiligolu olgu	46
Şekil 14	Dar band UVB fototerapi sonrası perifoliküler repigmentasyon gelişimi	50
Şekil 15a	Dar band UVB fototerapi öncesi vitiliginöz maküller	50
Şekil 15b	Dar band UVB fototerapi sonrası belirgin repigmentasyonun görüldüğü vitiligolu olgu	50
Şekil 16	Vitiligo: depigmente maküller	64
Şekil 17	Çocuk ve erişkin hastalardaki vitamin B <sub>12</sub> düzeyi	69
Şekil 18	Vitiligo ile halo nevüs birlikteliği	71
Şekil 19	Vitiligo ve alopesi totalis birlikteliği	71
Şekil 20	Vitiligo liken planus birlikteliği	72
Şekil 21a	Depigmente makülden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde Fontana özel boyası ile dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin yokluğu gözlenmektedir.	73
Şekil 21b	Normal deri ile depigmente makül birleşim yeri lezyon sınırından alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde, Fontana özel boyası ile dermoepidermal bileşkede azalmış melanositler görülmektedir. Ayrıca lezyon kenarında dermiste lenfosit infiltrasyonu hematoksilen eozin boyası ile gözlenmiştir.	73
Şekil 21c	Depigmente maküle yakın normal deriden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde hematoksilen eozin boyası ile dermoepidermal bileşkede melanositler görülmektedir.	73

## KISALTMALAR

- 5-FU:** 5-florourasil  
**5-MOP:** 5 methoksipsoralen  
**8-MOP:** 8-methoksipsoralen  
**AA:** Alopesi areata  
**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon  
**ANA:** Antinükleer antikor  
**Anti-RNP :** Anti-ribonükleoprotein  
**Anti-TPO:** Anti-tiroid peroksidaz  
**APA:** Anti-pariyetal hücre antikor  
**APECED:** Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi  
**BH4:** Tetrahidrobiopterin  
**C3:** Kompleman 3  
**C4:** Kompleman 4  
**Ca:** Kalsiyum  
**CLA:** Kutanoz lenfosit ilişkili reseptör antijeni  
**DM:** Diabetes mellitus  
**GM-CSF:** Koloni stimüle edici faktör  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit  
**HLA:** Human lökosit antijenleri  
**ICAM-1:** İntrasellüler adezyon molekülü  
**IL-1:** İnterlökin -1  
**IL-2R:** İnterlökin reseptör 2  
**KUVA:** Khellin ve UVA  
**MBEH:** Monobenzileter hidrokinon  
**MCHR-1:** Melanin konsantre hormon reseptörü  
**Melan A:** Melanosit spesifik protein  
**MG:** Myastenia gravis  
**MHC:** Major histokompatibilite kompleksi  
**NBUVB:** Dar band UVB  
**OPS:** Otoimmün poliglandüler sendrom  
**PA:** Pernisyöz anemi

**PABA:** Paraamino benzoik asit  
**PAUVA:** Fenilalanin ve UVA  
**PGE<sub>2</sub>:** Prostoglandin E<sub>2</sub>  
**PTH:** Parathormon  
**PUVA:** Psoralen ve ultraviyole A  
**PUVASOL:** Solar UVA ile psoralen  
**Scl-70:** Anti-topoizomeraz-1  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus  
**ST<sub>3</sub>:** Serbest triiyodotironin  
**ST<sub>4</sub>:** Serbest tiroksin  
**TGF:** Transforming growth faktör  
**TNF:** Tümör nekrozis faktör  
**TRP-1:** Tirozinaz ilişkili protein  
**USG:** Ultrasonografi  
**UV:** Ultraviyole  
**VCAM-1:** Vasküler adezyon molekülü-1  
**Vit B<sub>12</sub>:** Vitamin siyanokobalamin



# ÖZET

## Vitiligoda Otoimmünite

Vitiligo melanosit yıkımı ile seyreden ve deride renk kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber otoimmün hipotez üzerinde durulmaktadır. Hastalığın otoimmün temellere dayandırılmasının temel nedenlerinden biri bazı sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesi ve bu hastalıklarla ilişkili otoantikörlerin saptanmasıdır.

Çalışmadaki amacımız vitiligo ile birlikte görülebilen sistemik otoimmün hastalıklara özgü otoantikörlerin varlığını saptamak ve bu ilişkinin gösterilmesi ile vitiligoya eşlik edebilen sistemik hastalıkların ve bazı deri hastalıklarının erken tanı ve tedavilerinin yapılmasını sağlamak idi.

Çalışma kapsamına Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde vitiligo tanısı alan 118 hasta alındı. Hastaların 103'ü retrospektif, 15'i prospektif olarak incelendi. Değerlendirmeye alınan her hastanın ayrıntılı anamnezi alınarak dikkatli bir fizik muayene yapıldı. Lezyonların Wood ışığı incelemesi ile vitiligo tanısı kesinleştirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, vitiligo lezyonlarının klinik tipleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ailede vitiligo öyküsü, hastalık başlamadan önceki stres varlığı, Köbner fenomeni pozitifliği yönünden ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Vitiligoya eşlik edebilen sistemik otoimmün hastalıkların tanısına yönelik laboratuvar incelemeler yapıldı. Bazı hastalarda saptanan otoantikör pozitiflikleri ve otoimmün hastalıkların sıklığı literatürlerle benzer idi.

Ayrıca çalışma kapsamına alınan üç vitiligolu hastadan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Lezyon kenarındaki normal deriden yapılan histopatolojik inceleme sonucu derimde lenfosit infiltrasyonunun gözlenmesi de vitiligoda otoimmün patogenezi destekler nitelikte idi.

Çalışmamızda başta otoimmün tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, diabetes mellitus olmak üzere Addison hastalığı ve otoimmün poliglandüler sendrom, vitiligolu hastalarda literatürlerdeki oranlara paralel şekilde artmış sıklıkta gözlendi. Vitiligo ile nadir birliktelikleri olabilen diğer sistemik ve deri hastalıkları da benzer oranlarda artmış olarak saptandı. Saptanan birlikteliklerin varlığı vitiligoda otoimmüniteyi gösterir ipuçları olarak değerlendirildi.

**Anahtar kelimeler:** Vitiligo, otoimmünite

# ABSTRACT

## Vitiligo Autoimmunity

Although etiopathogenesis of vitiligo, which progresses with melanocyte destruction, is not exactly known, it is usually based on the autoimmune hypothesis. The strongest evidence for the autoimmune origin of vitiligo is its association with some autoimmune disease and the presence of autoantibodies in these diseases.

Objective of this study is to determine the presence of the autoantibodies related to systemic autoimmune diseases those may be associated with vitiligo in which autoimmunity is accused. The early diagnose and treatment of systemic diseases and cutaneous diseases associated with vitiligo may be possible if this autoimmune relation can be shown.

118 patients diagnosed as vitiligo in the department of dermatology, at Çukurova University School of Medicine were included in the study. 103 patients were investigated retrospectively and 15 patients prospectively. After a detailed history and a careful physical examination of each patient involved in the study, the diagnose was confirmed by a Wood lamp examination . Patients were queried comprehensively about age, gender, the clinical types of the lesions of vitiligo, age of onset, duration of the disease, family history of vitiligo, presence of any stress factor before the onset of the disease, positiveness of Koebner's phenomenon. Laboratory analysis were examined for systemic otoimmune diseases associated with vitiligo. Autoantibodies and the frequency of autoimmune diseases which determined in some patients were similar to the literature.

Three patients underwent biopsy for histopathologic examination. Determination of lymphocyte infiltration in the dermis of the intact skin on the border of the lesion also supported the presence of an autoimmune pathogenesis in vitiligo. First of all frequency of autoimmune thyroid diseases, pernicious anemia, diabetes mellitus and also Addison's disease, autoimmune polyglandular syndrome were found to increase associated with vitiligo in our study and the results were parallel with the literature. Also frequencies of other systemic or cutaneous diseases those can rarely be together with vitiligo were increased similarly. The presence of the mentioned associations is accepted as evidences of autoimmunity in vitiligo.

**Key Words:** Vitiligo, autoimmunity

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo nedeni tam olarak bilinmeyen, deride melanosit kaybı sonucu gelişen keskin sınırlı beyaz maküllerle karakterize bir depigmentasyon hastalığıdır. Hastalık kişinin fiziksel görünümünde bozukluğa neden olduğundan hastaların sosyal ilişkilerinde bozulmalara ve özgüvenlerinin gelişiminde yetersizliklere neden olabilmektedir.

Vitiligoda melanositler bilinmeyen bir mekanizma ile harap olmaktadır. Bu nedenle tipik bir vitiligo makülünde melanositler saptanamaz. Melanositlerin yıkımına neden olan hücrel ve moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte vitiligonun etyopatogenezini açıklamaya yönelik değişik hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanlar nöral hipotez, self destrüksiyon hipotezi ve otoimmün hipotezdir.

Otoimmün hastalıklar ile vitiligonun birlikte görülmesi, vitiligolu deride inflamatuvar değişikliklerin varlığı ve vitiligolu hastaların serumlarında çeşitli organlara özgü otoantikörlerin saptanması, vitiligo etyopatogenezinde immünolojik bir temel olduğunu düşündürmüştür.

Vitiligolu hastalarda saptanan bu organ spesifik otoantikörler gelişmiş veya gelişebilecek bir sistemik otoimmün hastalık için önemli bir gösterge olabilir. Bu vitiligo hastalığının takibi süresince hedef organların düzenli bir fonksiyonel incelenmesi gerekliliğini haklı kılar.

Bu çalışmada ayrıntılı anamnez, dermatolojik muayene ve Wood ışığı muayenesi sonucu vitiligo tanısı kesinleştirilen 118 hastanın klinik tipleri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, cinsiyetleri, hastalık öncesi stres varlığı, aile öyküsü, Köbner fenomeni pozitifliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra vitiligoya eşlik edebilen sistemik otoimmün ve deri hastalıklarının sıklığının saptanarak vitiligoda otoimmünitenin etyopatogenezdeki rolünü gösterebilmek amacı ile hastaların serumlarında serolojik otoantikör düzeyleri incelendi.

## 2 . GENEL BİLGİLER

### 2.1. VİTİLİGO

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış bir deri hastalığıdır.<sup>1-4</sup> Nadiren de olsa konjenital olabilir.

Hastalığın asemptomatik olmasına, mortalite ve fiziksel morbiditeye etkisi olmamasına rağmen görülen alanlardaki depigmentasyon ciddi kozmetik bozukluğa yol açmakta ve özellikle koyu deri rengi olan kişilerde psikolojik bir bozukluğun kaynağı olabilmektedir.

#### 2.1.1. Melanositlerin Normal Fonksiyonu

Melanin ultraviyoleyi (UV) doğrudan absorbe ederek güneş ışığının zararlı etkilerinden korunmada önemli bir rol oynamaktadır.<sup>5</sup> Sağlıklı deride melanın sentezi bazal tabakaya yerleşmiş olan melanositler tarafından yapılmaktadır. Melanın sentezi melanozom adı verilen spesifik organellerde gerçekleşen “Raper-Mason Yolu” da denilen bir dizi reaksiyon zincirinden oluşmaktadır. Melanın başlıca aminoasit olarak hidroksifenilalanin veya tirozinden sentez edilir ve ana enzim tirozinazdır. Melanositler, dendritik uzantıları ile ürettikleri melanini keratinositlere transfer ederler.<sup>3</sup>

Sağlıklı bir erişkinde epidermal hücre topluluğunun (güneş gören yerlerde iki kat daha yoğun olmak üzere) yaklaşık %3-5'i melanositlerden oluşmaktadır. Deri renklerindeki ırksal farklar melanosit sayısından değil, her hücredeki melanozom sayısı ve her melanozomdaki melanın içeriği ile ilişkilidir.<sup>6</sup>

### **2.1.2. Tarihçe**

Vitiligo, patogenezi ve genetiği hakkında az şey bilinen bir hastalık olsa da göze batan görünümünden dolayı binlerce yıldır bilinmektedir. Antik çağlardan beri bilinmekte olan vitiligo hakkındaki en eski belgelere Ebers Papirüslerinde rastlanmıştır. Bu belgelerde lepradan farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Tarih boyunca Shwetakustha, Sutra, Kilas, Baras gibi isimler almıştır. Vitiligo teriminin orijini hakkında değişik görüşler vardır. Latince’de leke ya da hata anlamına gelen vitium veya Milattan sonra 2. yüzyılda Roman Fizikçi Celsus’un kullandığı dana anlamına gelen vitelius kelimelerinden türediğine inanılmaktadır. Vitiligodaki depigmente alanlar benekli danalardaki beyaz yamalara benzetilmiştir.<sup>7,8</sup>

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Toplumlarda yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yapmadan %0.14-8.8 oranlarında görüldüğü düşünülse de olası insidansı %1-2 arasındadır.<sup>1</sup> Vitiligo en sık görülen pigmenter bozukluktur.<sup>9</sup> Ülkemizde de sıklığı %0.15-0.32 olarak bildirilmektedir.<sup>10</sup>

Vitiligo herhangi bir yaşta gelişebilir. Hastalığın başlangıcı doğumla 81 yaş arasında herhangi bir yaşta olabilir.<sup>1</sup> Konjenital vitiligo çok nadirdir. Vakaların %50’si 10 ile 30 yaşlar arasındadır.

Her iki cins eşit oranda etkilenir. Bazı çalışmalarda kadın prevalansının yüksek olması kozmetik nedenlerle kadınların daha büyük endişesinden kaynaklanıyor olabilir. Vitiligo güneşe maruz kalan alanlarda ve daha koyu tenlilerde daha sıklıkla gözleniyor gibi görünmektedir. Hastalık tüm ırkları etkileyebilir.

### **2.1.4. Vitiligonun Genetiği**

Vitiligonun ailesel yatkınlığı 1933’den beri bildirilmiş olup hastalığın altta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve sonuçlar genetik faktörlerin vitiligonun gelişiminde önemli rolü olduğunu öne sürmüştür.<sup>11</sup> Vitiligolu hastaların

%30'dan fazlasında bir aile üyesinin ve %21'den fazlasında da birinci kuşak aile üyelerinin etkilenebildiği tespit edilmiştir.<sup>6,12</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalar içerisinde vitiligo görülme sıklığı %11.5 olarak bulunmuştur.<sup>13</sup> Bir genetik faktörün rol oynadığı konusunda şüphe yoktur.<sup>14</sup> Ancak vitiligo basit otozomal dominant veya resesif mendelian paternde kalıtılmaz.<sup>1</sup> Çoğu araştırmacı hastalığın daha büyük olasılıkla multifaktöriyel ve poligenik tabanlı olduğunu düşünmektedir. Jeneralize vitiligonun patogenezinde genetik faktörlerin varlığı için en kuvvetli kanıt hastaların yakın akrabaları ile yapılan çalışmalardır.

Kafkas ırkına mensup hastaların kardeşlerindeki risk %6.1 olup bu Kafkas ırkına mensup popülasyondaki jeneralize vitiligonun %0.38'lik sıklığı üzerinden 16 kat artmış rölatif riski gösterir. Kardeşlerin yanı sıra hastaların birinci derece akrabalarında da jeneralize vitiligo için benzer bir risk vardır. Kafkas ırkına mensup kişilerde %7.1, Pakistanlılarda %6.1 ve İspanyollarda %6.8 olup daha uzak akrabalarda riskler daha düşüktür. Jeneralize vitiligonun genetik komponenti olduğuna dair ilave bir kanıt da hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili verilerden gelir. Çoğu sporadik olan Kafkas ırkına mensup vitiligo hastalarında hastalığın ortalama başlangıç yaşı 24.2 yıldır. Ancak çok sayıda aile bireyinin vitiligodan etkilendiği hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı daha erken olup ortalama 21.5 yıldır.<sup>15-17</sup>

Yapılan başka bir çalışmada erken başlangıçlı vitiligolu hastalarda etkilenmiş akraba sayısının artmaya eğilimli olduğunu ve hastalığın daha yaygın tutulum gösterdiğini düşündürmektedir. Bu bulgu erken başlangıçlı hastalığın patogenezinde nisbeten daha fazla bir genetik komponent olduğunu düşündürür.<sup>12</sup>

Bu gözlemler yani ailesel vakalarda erken başlangıç yaşı ve artan genetik uzaklık ile, genetik uzaklık arttıkça hastalık riskinin düşmesi poligenetik kalıtımın karakteristik özellikleri olup kalıtım incelemeleri en azından 3 veya 4 major lokusun kompleks interaktif bir halde vitiligodan sorumlu olabileceğini öne sürmektedir.<sup>12,18</sup> Erken başlangıçlı olan hastalarda (30 yaşından önce) vitiligo inkomplet penetrasyonla beraber dominant bir kalıtım şekli izler. Resesif bir genotip ve belirli çevresel tetikleyiciler ile ortaya çıkan vitiligoya bir eğilim olması geç başlangıçlı vitiligonun

kalıtım paternini açıklıyor gibi görünmektedir.<sup>19</sup> Bu ve diğer veriler jeneralize vitiligoda major genetik bir komponentin varlığını desteklemektedir. Bunun yanı sıra ikizlerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki jeneralize vitiligonun patogenezinde genetik önemli bir rol oynamakla birlikte nongenetik faktörler de oldukça önemli olmalıdır.<sup>16</sup>

Bu güne kadar yapılan en geniş vitiligolu ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerde jeneralize vitiligo için birliktelik %23 idi.<sup>15</sup> Bu genel popülasyondaki riskten ve vitiligo hastalarının kardeşlerindeki %6.1'lik riskten çok büyüktür ve bu veriler de genlerin önemini tekrar desteklemektedir. Ancak birbirlerine benzeyen ikizlerin diğer tüm genleri de benzemekte olup bu sınırlı birliktelik aynı zamanda nongenetik, muhtemelen çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynuyor olması gerekliliğini gösterir, belki de genetik faktörlerden daha da önemli bir rolü vardır.<sup>16</sup>

Human lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma değişik bulgular göstermiştir.<sup>1</sup> Belirli HLA haplotipleri, vitiligoya ait aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve popülasyonun yaşadığı coğrafya ile güçlü olarak ilişkilidir.<sup>20-22</sup> HLA inceleyen vaka kontrol çalışmaları tutarlı şekilde göstermiştir ki HLA DR4 ile vitiligo arasında pozitif bir ilişki, HLA DR3 ile negatif bir ilişki vardır. Rapor edilmiş diğer ilişkiler ise DW7, DR7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 ve DR52'dir.<sup>23</sup> HLA lokusunun MHC Klas 2 bölgesinde bulunan gen polimorfizimi, tip1 diabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur.<sup>24,25</sup>

Kontrollerle karşılaştırıldığında kültüre vitiligo melanositlerinde DNA sentezi, tirozinaz aktivitesi ve UVB'ye cevapta anlamlı bir fark gösterilmemiş olmakla birlikte bu melanositlerde uzun süreli kültürlerde spesifik sitolitik değişiklikler görülmüştür. Bu melanositlerde herediter ve intrinsik bir defekt olabileceğini de düşündürmektedir.<sup>26</sup>

Diğer yandan Le Poole ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada VIT 1 geninden söz etmektedirler. Vitiligo melanositlerinde artan VIT1 transkript ekspresyonu ile artan hatalı eşleşmiş tamir geni hMSH6'nın ekspresyonu arasında bağ vardır. Bu ikisinin yüksek seviyelerinin vitiliginöz melanositlerdeki artan DNA hasarından sorumlu

olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>27</sup> Bir diğer bildirilen çalışmada katalaz (CAT) gen defektinin de hücre hasarına neden olabileceği düşünülmüştür.<sup>1,28</sup>

Vitiligodan sorumlu genler henüz tanımlanamamıştır.<sup>1</sup> Vitiligodaki kesin genetik defektler halen açıklanmayı beklemektedir. Günümüzdeki veriler bu konuda fikir birliğini zorlaştırmaktadır ve daha çok hastalığın multifaktöriyel yönüne dikkat çekirici niteliktedir.<sup>29</sup>

## **2.2. ETYOPATOGENEZ**

Vitiligonun patogenezinde tartışılmaz bir gerçek şudur ki tutulan beyaz maküllerde hiç melanosit bulunmaz. Bundan dolayı vitiligo patogenezi üzerine teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır. Vitiligoyu açıklayıcı 3 hipotez mevcuttur. Bunlar; nöral hipotez, self destrüksiyon hipotezi ve immün hipotezdir.

### **2.2.1. Nöral Hipotez**

Nöral hipotez, stres ve ciddi emosyonel travmanın vitiligoyu başlatabileceği veya presipite edebileceği gözlemlerine dayandırılmıştır.<sup>30</sup> Melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik orijini ve segmental vitiligonun dermatomal yayılımı bu bakış açısını desteklemek için ortaya konulan söylemlerdir. Vitiligoda kutanöz serbest sinir uçları ile epidermal melanositler arasında temas ortaya konulmuştur. Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarının kenarlarından melanositler üzerinde toksik etki gösteren nörokimyasal mediatörler salınmaktadır.<sup>3</sup>

Derideki nöropeptidlerin yaygın dağılımının keşfi ve onların bir kısmının melanosit farklılaşmasını düzenleme kabiliyeti olduğunun ortaya konulması nöral hipotezi daha da güçlendirmiştir. Vitiligolu hastaların derisinde, nöropeptid Y'nin artmış bir immün reaktivitesi veya sinir büyüme faktörü reseptörlerinin ve kalsitonin geni ile ilişkili peptidin değişmiş bir dengesi olduğu gözlemlenmiştir. Vitiligolu deride katekolamin yolundaki değişiklikler katekol-O-etil transferaz ve monoaminoksidaz aktiviteleri ve  $\beta_2$  reseptörlerin artmış üretimi tanımlanmıştır.<sup>1</sup>



Vitiligolu hastalarda olası nöronal değişiklikleri yansıtan lokal fizyolojik anormallikler rapor edilmiştir ve yeni mediatörlerin keşfi bunların vitiligonun patogenezindeki olası rolü üzerine çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Vitiligolu deride nöropeptidlerin dengesinde değişim söz konusudur,  $\beta$  endorfin ve metenkefalin salınımında da bozukluklar rapor edilmiştir.<sup>23</sup>

Bu değişikliklerin melanositotoksik bileşiklerin üretimini arttırarak ve melanositlerin doğal detoksifikasyon sisteminde azalmaya yol açarak melanosit fonksiyon bozukluğuna ve melanosit hasarına neden olduğu söylenir.<sup>1</sup>

Tüm bu gözlemler vitiligodaki melanosit dejenerasyonu ve/veya hasarlanmasında nöropeptidlerin kritik oyuncular olabileceğini düşündürmektedir.<sup>23</sup> Ancak vitiligoda sinir sisteminin rolü (eğer varsa zayıfça tanımlanmıştır) için klinik kanıt bulunmamaktadır. Öyle ki segmental vitiligonun dermatomal veya polidermatomal yayılımı aslında psödodermatomaldir.<sup>1</sup>

### **2.2.2. Self Destrüksiyon Hipotezi**

A.B. Lerner tarafından ilk olarak ortaya konulan bu hipoteze göre vitiligoda melanositler melanogenezis yolundaki toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu mekanizmayı kaybetmişlerdir.<sup>1</sup> Bu self destrüksiyon veya kimyasal hipotez modeli, melanin sentezi metabolitleri veya ara maddelerinin toplanmasını ve melanositleri yok etmesini tanımlar.<sup>3</sup> Etkilenmiş bireylerin, melanositleri akümüle eden ve melanositlerin hasarına neden olan serbest radikaller gibi toksik prekürsörlerle baş etmek veya bu prekürsörleri elimine etmekte intrinsik bir defekte sahip oldukları düşünülür.<sup>31</sup> Çok sayıda melanin prekürsörünün toksik potansiyeli iyi bilinmektedir.

Melanin oluşumu esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninden oluşan tirozinin, tirozinaz ile dopa'ya, dopa'nında dopakinon'a dönüşümü ile gerçekleşir. Bu sentez sırasında oluşan tirozin analogları ve aynı zamanda dopa, dopakrom ve 5,6-dihidroksiindol gibi ara ürünler melanositlere toksik etki eder.

Normal melanositler bu ara ürünleri kendi koruma mekanizmalarıyla uzaklaştırır. Vitiligolu hastalarda koruyucu mekanizmaların bozuk olduğu ileri sürülmektedir.<sup>2,32</sup> Monometil ve hidrokinonin monobenzil eteri gibi kimyasaller vitiligodan klinik ve histolojik olarak ayırt edilemeyen vitiligo benzeri hipomelanozis oluştururlar.<sup>1</sup> Yapısal olarak tirozine benzeyen yüksek konsantrasyonda ki fenolik bileşiklere maruz kalan bazı işçilerde vitiligodan ayrılamayan lökoderma gelişmesi de bu hipotezi destekler niteliktedir.<sup>6</sup>

Vitiligolu hastaların tüm epidermisinde artmış oksidatif strese dair kanıtlar gösteren birkaç rapor vardır.<sup>33</sup> Vitiligoda yüksek epidermal hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) seviyelerinin varlığı ortaya konulmuştur ve vitiligolu hastaların tutulan ve tutulmayan derilerinde düşük epidermal katalaz seviyeleri bulunmuştur.<sup>1,6</sup> Bu bulgular vitiligoda artmış epidermal  $H_2O_2$  üretiminden kaynaklanan major bir stres varlığını göstermektedir.<sup>1</sup> Böylece hidroksil radikali melanini etkilemekte ve lipid peroksidasyon reaksiyonları yolu ile membran hasarına neden olmaktadır. Azalmış katalaz seviyesinin yanında E vitamini artışı, reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini azaltmak için koruyucu bir mekanizma olarak yorumlanmışlardır.<sup>34</sup>

İn vitro şartlarda da normal insan melanositleri hidroperoksite karşı artmış bir duyarlılık gösterirler. Bu hücrelerin  $H_2O_2$  sitotoksitesine karşı korunabilmesi invitro şartlarda kültür ortamına katalaz eklenmesi ile sağlanabilir. Vitiligoda  $H_2O_2$ 'nin fazla üretimini birkaç yol sağlıyor olabilir. Fenilalanin hidroksilaz reaksiyonundaki bozulmuş tetrahydrobiopterin (BH4) döngüsü de etyopatogeneizde sorumlu tutulabilir.<sup>34</sup> Sonuçta 6BH4 (6R) – L – erythro - 5,6,7,8 - tetrahydro ve 7BH4 (7R) - L - erythro - 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin birikir. Bu 6-7-BH4 birikimi Wood ışığı incelemesinde karakteristik sarı yeşil veya mavimsi floresans ile klinik olarak saptanabilir. Vitiligolu deride 6-BH4'ün defektif geri dönüşümü  $H_2O_2$  üretimine yol açabilir. Vitiligoda  $H_2O_2$  'nin fazla üretiminin kalsiyum ve artmış nitrik oksit sentaz aktiviteleri ile tioredoksin/tioredoksin redüktaz inhibisyonundan kaynaklanan monoaminooksidaz A seviyeleri ile ilişkili olarak artmış katekolamin biyosentezi sonucunda da geliştiği öne sürülmüştür.<sup>1</sup>

### 2.2.3. Otoimmün Hipotez

Vitiligonun çok sayıda otoimmün olduğu düşünölen hastalık ile klinik ilişkisi üzerine dayalı bir hipotezdir.<sup>14</sup> Asıl görevi canlıyı ultraviyole ışığından korumak olan melanositlerin immün sistem ile bağlantısı yeni anlaşılmaktadır. Melanositler major histokompatibilite kompleksi (MHC) class 1 ve 2 moleküllerini, intrasellöler adezyon molekölü (ICAM-1) ve vasköler adezyon molekölü (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerini ayrıca da interlökin IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve transforming growth faktör (TGF- $\beta_1$ )'i de salgılamaktadır. Ayrıca melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanı sıra T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev alıyor olabilecekleri düşünölmektedir.<sup>35</sup> Bu yeni bulgular melanositleri de immün sistem içine çekmekte ve vitiligonun immün sistemle bağlantısına daha çok ağırlık verilmesi gerektiğinin işaretlerini taşımaktadır.<sup>36</sup>

Bazı vitiligo hastalarında melanositlere veya diğör hücrelere karşı anormal immün reaksiyonların oluşumu ile sonuçlanan otoimmüniteye genetik bir yatkınlıklarının olması hastalığın primer nedeni olabilir. Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler MHC Class 2 HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir tabanının olabileceğine dair dolaylı bir kanıt olabilir. Hastalık değışik HLA grupları ile ilişkili olabilse de HLA DR4 aleli ile vitiligonun belirgin ilişkisi birkaç değışik populyasyonda rapor edilmiştir.<sup>37</sup>

Hastalarda hem humoral hem de hücresele immünitede değışiklikler olur.<sup>38</sup> İmmünohistokimyasal çalışmalar jeneralize vitiligoda (CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile CD68+ makrofajlar dahil) immünositlerin tutulmuş derinin çevresinde varlığını göstermektedir.<sup>37</sup> Bu T hücre infiltrasyonu içinde önemli oranda CD8+ T hücreleri izlenmektedir.<sup>39-41</sup> Vitiligoda yüksek frekansta fonksiyonu bilinmeyen melanosit spesifik protein (Melan A) CD8+ hücreler bulunur ve bu hastalığın yayılımı ve progresyonu ile korelasyon gösteriyor gibi görünmektedir.<sup>41,42</sup>

Son zamanlarda hastaların periferik dolaşımlarında melanosite özgü diferansiyasyon antijenlerinden biri olan kutanöz lenfositle ilişkili reseptör antijeni

(CLA) eksprese eden melan-A/MART-1, tirozinaz ve gp100'e karşı spesifik CD8+ T hücreleri gösterilmiştir.<sup>1,41</sup> Deride bulunan kutanöz lenfositlerle ilişkili reseptör antijeni ve bunların sıklığı depigmentasyonun yayılımı ile paralellik gösterir.<sup>37</sup> Bu bulgu perilezyonel deri biyopsilerinde de gösterilmiştir.<sup>39</sup> Dahası CD8+ T lenfositlerinin HLA uyumlu melanositlere karşı sitotoksitesisi de gösterilmiştir.<sup>43</sup> Ayrıca HLA DR, IL-2 reseptör ve interferon gama reseptör ekspresyonunun arttığına dair de kanıtlar vardır.<sup>37,44</sup>

İmmün hücrelerin fonksiyonlarının çoğu sitokinler aracılığı ile yürütülür ve vitiligo hastalarında bu moleküllerin varlığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. Çözünebilir interlökin reseptör 2 (IL-2R) 'nin serum seviyeleri invivo immün aktivasyonu moniterize etmek için kullanılabilir ve artmış seviyeler T hücre aracılı immün hastalıkla korelasyon gösterir. Vitiligo hastalarındaki çözünebilir IL-2R seviyesi kontrol grubuna göre belirgin artmıştır, bu durum T hücrelerinin aktivasyonunun vitiligo patogenezinin bir komponenti olabileceğini gösterir.<sup>45,46</sup> Mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi de vitiligolu hastalarda yükselmiştir.<sup>47</sup> Bu sitokin melanositlerdeki ICAM-1 üretimini indükleyebilir, bu daha sonra lökosit melanosit etkileşimini kolaylaştırır ve pigment hücresinin immünolojik hasarlanmasına yol açar.<sup>36,37</sup>

IL-8 düzeyleri de hastalarda yüksek bulunmaktadır ve bunun vitiligo lezyonlarına nötrofil göçüne neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nötrofil göçü inflamatuvar reaksiyonlara ve melanositlerin hasarlanmasında artışa yol açabilir. Mononükleer hücreler tarafından üretilen granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) seviyesi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aktif vitiligo hastalarında azalmıştır.<sup>47</sup> Bu sitokinin melanositler için büyüme faktörü olarak rol oynadığı bulunmuştur ve üretimindeki bu azalma vitiligo lezyonundaki melanositlerin profilerasyonunu yavaşlatabilir. Öte yandan otoimmün hastalıklarda önemli bir patojenik gösterge olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ )'nın vitiligoda düşük bulunduğu rapor edilmektedir.<sup>37</sup> Başka bir çalışmada T hücreleri ve makrofajların inflamatuvar vitiligolu hastaların derisinde bulunmasının melanositlerin kaybolması ile paralellik gösterdiğini bulmuşlardır. Bunlar aynı zamanda aktif vitiligolu hastaların biyopsi örneklerinde CD4/CD8 oranında azalmayı da göstermişlerdir.<sup>48</sup>

CD4 ve özellikle CD8 (+) T hücreleri aktif hastalık boyunca melanosit hasarı ile ilişkilidir.<sup>49</sup> HLA-A2 ile sınırlı melanosite spesifik CLA (+) CD8 T lenfositlerinin varlığı hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir.<sup>1</sup> HLA bağlantıları vitiligoda T hücre aracılı immüniteyi destekleyen bir bulgudur.<sup>50</sup> Başka bir çalışmada nonsegmental vitiligo üzerinde çalışırken hastalığın otoimmün tabanı olduğunu güçlü bir şekilde işaret eden T hücre disregülasyonu ile birlikte HLA DR ekspresyonunda artış saptamışlardır.<sup>51</sup>

Perilezyonel deride daha belirgin olmak üzere vitiligo lezyonlarında makrofaj infiltrasyonu gösterilmiştir. Makrofajların kutanöz T lenfositler ile apoptozisin indüklendiği melanositlerin temizlenmesinde rol alması muhtemeldir.<sup>39</sup>

Çeşitli çalışmalarda vitiligöz deride Langerhans hücrelerinin sayıları ise aynı hastaların pigmente derileri ya da sağlıklı kontrollere göre normal, artmış<sup>36</sup> ve azalmış<sup>39</sup> olarak bulunmuştur. Langerhans hücreleri epidermisdeki T hücrelerine antijen sunumunda rol alırlar. Bunların sayılarında herhangi bir artışın vitiligo lezyonlarında oluşan melanosit hasarındaki immünolojik sürece katkısı olduğu düşünülebilir.<sup>37</sup>

Son zamanlarda yapılan çalışmalar normal derideki pigment hücresi ile karşılaştırıldığında vitiligoda perilezyonel melanositlerden kaynaklanan ICAM-1 ve MHC Class 2 antijeni HLA DR'nin anormal üretimini göstermişlerdir.<sup>39,52</sup> Bu moleküllerin normal antijen sunumunda ve T helper hücrelerinin aktivasyonunda önemli rol almalarından dolayı bunların melanositler tarafından üretimi vitiligoda görülen anormal hücrel immün cevaplara katkıda bulunabilir. Perilezyonel melanositlerdeki moleküler değişikliklerin altta yatan nedeni anlaşılammıştır. Ancak HLA DR ve ICAM 1'in benzer anormal üretimi otoimmün tiroid hastalığında tiroid folliküler hücresi tarafından da yapılmıştır.<sup>53</sup>

Humoral immünitinin olaya katılımı ilk olarak melanositlere karşı antikorların bulunması ile ortaya konulmuştur. Vitiligo antikorları değişik melanosit antijenlerine karşı (tirozinaz, tirozinaz ile ilişkili protein 1 ve 2) yönelirler. Daha yakın zamanda poliglandüler disfonksiyon (APECED) ile ilişkili vitiligoda ve izole vitiligolu az sayıda

hastada bulunan SOX 10 olarak bilinen bir transkripsiyon faktörüne karşı da otoantikolar bulunmuştur.<sup>1</sup>

Bir çalışmada vitiligo hastalarının hepsinde anti-pigment hücresi antikoları bulunmuştur ve kontrol grubunun serumlarının hiçbirinde bulunmamıştır.<sup>37</sup> Melanosit antikor seviyesi ve insidansı ile vitiligo hastalığının aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır. Aktif vitiligolu hastaların 8/10'de, inaktif hastalığı olanların 0/14'ünde ve kontrollerin 0/19'da dolaşımda anti-pigment hücre antikoları bulunmuştur.<sup>54</sup> Vitiligolu hastaların IgG serumu ile *in vivo* melanosit hasarının gösterilmesi otoimmün mekanizmayı destekler bir bulgudur.<sup>55</sup> İlâveten bu antikoların varlığı hastalığın yayılımı ile de ilişkilidir; minimal vitiligo lezyonu olan (%2'den azı tutulmuş) hastaların %50'sinde, daha büyük depigmente lezyonu olan (%5-10 tutulum) hastaların %93'ünde tespit edilmiştir.<sup>37</sup>

Vitiligo lezyonlarında yapılan çalışmalarda keratinositlerde ve bazal membran bölgesinde IgG ve C3 birikimlerine rastlanmıştır.<sup>56</sup> Fakat bu birikimler melanositlerde değil keratinositlerde dir. Antikeratinosit intersellüler antikolarının hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>57</sup> Vitiligoda IgG antimelanosit antikolarının melanositlerde HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonu ile IL-8 salınımını arttırdığı da gösterilmiştir. Bunun ilişkili hücreleri aktive ederek melanositotoksisteye sebep olabileceği düşünülmektedir.<sup>58</sup>

Vitiligo antikoları genellikle hücre yüzeyinde lokalize olan 35 kDa, 40-45 kDa, 75kDa, 80kDa, 150kDa pigment hücre antijenlerine karşı yönelirler.<sup>37</sup> *İn vitro* olarak vitiligo serumunda antikora bağımlı hücre sel sitotoksistede de olduğu gibi antikor aracılı kompleman aktivasyonunun selektif bir indüksiyonu da gösterilmiştir.<sup>59</sup> Bu antikoların özellikle tirozinaza karşı olduğu öne sürülmektedir.<sup>60,61</sup> Diğer antijenler başlıca bir melanozomal matriks glikoproteini olan gp 100/pmel<sup>39</sup>, tirozinaz ilişkili protein (TRP-1) ve TRP-2'de sayılabilir. Bunların tümü primer olarak melanozomlara lokalizedir.<sup>35</sup> İlginç olarak bazı vitiligolu hastalarda otoantijenler melanosit dışındaki başka hücrelerden de salınıyor gibi görünmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada vitiligoda depigmentasyonun yaygınlığının melanositlere karşı oluşan antikoların

seviyesi ve insidansı ile iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>59</sup> Vitiligoda pigment hücrelerinin seçici hasarı, immün aracılı yaralanmaya keratinosit yada fibroblastlar gibi diğer deri hücrelerinden daha duyarlı olmaları nedeni ile görülüyor olabilir.<sup>62</sup>

Bir yüzey reseptörü olan ve melanogenezin regülasyonunda rol alan melanin konsantre hormon reseptörü (MCHR-1)'ne karşı otoantikorun bazı hastaların serumlarında bulunduğu gösterilmiştir.<sup>63</sup> Başka bir çalışmada kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) hastaların 1/4'ünde azalmış olarak saptanmıştır. C3 ve C4'deki azalma bunların otoimmünite olayında kullanılmalarına bağlı olabilir ve azalmış C3, C4 seviyesi ile vitiligo arasındaki belirgin ilişki vitiligo etyolojisinde otoimmünite varlığını destekleyebilir. Ayrıca lezyonel ve perilezyonel melanosit ve keratinositlerde kompleman aktivasyonuna ait membran düzenleyicilerinde bir azalma otolog kompleman yıkımı olduğunu göstermektedir.<sup>64</sup> Birkaç otoimmün bozukluk kompleman komponentleri C4 ve C2'nin homozigot veya heterozigot (MHC class 3 moleküller) yetmezlikleri ile ilişkilidir. Vitiligo hastalarında da heterozigot C4 ve C2 yetmezliğinin sıklığında artış rapor edilmiştir. Ancak bunun vitiligo gelişimindeki rolü kesin bilinmemektedir.<sup>65</sup> İnvitro olarak hasta serumlarının klasik kompleman aktivasyonu ve antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ile melanosit hasarına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>36</sup> Melanositler nekroz ile veya daha büyük olasılıkla apoptozis ile yok oluyor olabilir.<sup>66</sup>

Vitiligo hastalarında özellikle tiroid, adrenal glandlar, gastrik pariyetal hücrelere karşı dolaşan organa spesifik otoantikorlar sıklıkla tespit edilebilir.<sup>37,67,68</sup> Vitiligoya ilaveten alopesi areata, mukokutanöz kandidiazis ve multiple endokrin yetmezliği olan birkaç hastanın serumunda da melanositlere karşı kompleman fikse edici antikorlar bulunmuştur.<sup>14</sup> Aktif vitiligolu hastalarda insan melanoma hücrelerine karşı spesifik IgA reaktivitesi de rapor edilmiştir. Vitiligolu hastalarda benzen halka yapısına karşı yüksek titrede antikorlar saptanmıştır. Bu da kimyasal olarak indüklenmiş vitiligolu bireylerde aşırı immünolojik cevapların olabileceğini göstermektedir.<sup>37</sup>

Vitiligo apoptozisi düzenleyen moleküllerin regülasyon bozukluğuna bağlı olarak da gelişebilir. Sitotoksik T hücreleri ve makrofaj mediatör nitrik oksitin in vitro olarak melanosit apoptozunu indükleme yeteneği olduğu bildirilmiştir. Vitiligoda invivo

melanosit apoptozu otoreaktif T hücreleri veya makrofajlar tarafından indükleniyor olabilir.<sup>69</sup>

Bu spesifik immün anormalliklerin hastalığın bir nedeni mi yoksa bir etkisi mi olduğu bunların melanositlere zarar mı verdiği yoksa başka bir nedenden kaynaklanan melanosit hasarlanmasını arttırdıkları ya da bağlantısız bir olay mı oldukları henüz bilinmemektedir.<sup>1</sup> Yalnız hastalarda psoralen+ultraviyole A(PUVA) ve sistemik steroid tedavileri sırasında bu otoantikörlerin seviyelerinde azalma görüldüğü de bildirilmektedir.<sup>70</sup> Tüm bunlar vitiligo patogenezinde humoral ve hücrel immünitinin beraber rol oynadığının olası olduğunu da düşündürmektedir.<sup>36</sup> Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri de hastalığın bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi ve bu hastalarda otoantikörlerin varlığıdır.<sup>71</sup>

Vitiligonun klinik ve subklinik tiroid disfonksiyonları ve/veya tiroid antikörleri ile ilişkisi %40'lara ulaşan oranlarda günümüze kadar çok iyi dökümanente edilmiştir.<sup>72</sup> Vitiligo ile diabetes mellitus arasında da ilişki iyi bilinmektedir ve diabetesin her iki tipi de bu deri hastalığına eşlik edebilmektedir.<sup>36,73</sup> Diabetes mellitusun hem juvenil hem de erişkin başlangıçlı tipleri vitiligolu hastaların %1-7.1'inde görülürken, vitiligo diabetes mellituslu hastaların %4.8'inde görülür.<sup>1</sup> Hastalarda sık görüldüğü bildirilen bir diğer otoimmün hastalık da vitamin B<sub>12</sub> düşüklüğü ile giden pernisiyöz anemidir.<sup>10</sup>

Vitiligo daha çok mukokutanöz kandidiazis, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm ile karakterize bir hastalık olan otoimmün poliglandüler sendrom tip 1'in sık bir belirtisidir. Bu bozukluk normalde timus ve lenf nodları gibi immünite ile ilişkili organlarda AIRE genindeki mutasyonlarla meydana gelir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ve bununla ilişkili vitiligonun protein fonksiyonunu etkileyen AIRE'deki mutasyonların sonucu gelişen immün disregülasyonla olduğu düşünülür.<sup>37</sup> Vitiligo Schmid multiple otoimmün sendromunun da bir komponenti olabilir.<sup>74,75</sup>

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi (APECED) olan hastalarda vitiligo insidansı %13 olarak bildirilmiştir. Bu ilişki de vitiligonun (en azından hastaların bir grubunda) otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürür.<sup>1</sup>



Hayvan modellerinde de otoimmün hipotezi destekleyen birkaç çalışma mevcuttur.<sup>76,77</sup> Vitiligolu kediler, köpekler ve atlarda anti-melanosit antikollarının ortaya konulması hastalığın nedenleri arasında otoimmüitenin önemli bir rol oynayabileceğine dair anlamlı kanıtlar öne sürmüştür.<sup>59</sup>

Büyük oranda olasıdır ki vitiligonun çok sayıda klinik fenotipleri değişik fizyopatolojik mekanizmalar ile belirlenir.<sup>78</sup> Otoimmün hipotez genellikle jeneralize veya fokal nondermatomal vitiligo ile ilişkili iken nöral hipotezin segmental vitiligoda rol aldığı düşünülmektedir.<sup>70</sup>

Sonuçlar güçlü bir şekilde vitiligo patogenezinde genetik ve nongenetik faktörlerin rol aldığını destekler ve bu genetik faktörlerin tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı ve sistemik lupus eritematozus ve olasılıkla inflamatuvar barsak hastalığını da içeren çok sayıda başka otoimmün hastalıklar ile ortak faktörler olduğunu öne sürmektedir. Bu ortak paylaşılan otoimmün şüpheli faktörlerin altındaki genleri ortaya koymak için yapılan genomik inceleme bu hastalığın patogenezinde yeni soluklar getirebilir ve hem tedavinin geliştirilmesine hem de bu hastalıklardan korunulmasında yol gösterici olabilir.<sup>15</sup>

Son yıllarda etyopatogenezinde etkili olduğu öne sürülen diğer hipotezler ise şunlardır.<sup>79-83</sup>

- 1) Vitiligo melanositlerinin endoplazmik retikulumunun fonksiyon ve yapısında bir defekt bulunması
- 2) Melanosit büyüme faktörü eksikliği: Tutulmamış perilezyonel derideki melanositlerde invitro gelişim defekti tarif edilmiştir. İlginç olarak bu büyüme defektleri fetal akciğer fibroblastlarından elde edilen büyüme faktörlerinin ilavesi ile kısmen düzelebilir. Vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde erişkin normal bir insanın derisi ile kıyaslandığında kit reseptörü üreten melanositlerin sayısında azalma saptanmıştır. Vitiligoda rapor edilen melanosit büyümesindeki bir eksikliğin sorumlu olup olmadığı açıklanmayı beklemektedir.<sup>23</sup>

- 3) Melatonin reseptör aktivasyonu: Bu hipotez melanin prekürsörlerinin sitotoksitesine dayalı self destrüksiyon teorisinin bir parçasıdır. Melatonin reseptörü ve melatoninin vitiligoda anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Melatoninin melanin oluşturmada melanogenik yolu stimüle ettiği bilinmektedir. Bu da melanogenezis yolunun toksik ara metabolitlerinin birikmesine yol açmaktadır. Bu hipoteze göre bu toksik ürünler sekonder bir otoimmün reaksiyonu başlatan spesifik hücrel proteinlerin salınımı ile melanosit ve keratinosit hasarına yol açarlar. Ancak bu ilginç teorisinin sağlam bir deneysel tabanı yoktur. Melanositler üzerinde melatonin reseptörlerinin varlığı ortaya konulamamıştır ve melatoninin melanogenezisde bir rolü varsa bilinmemektedir.<sup>1,23</sup>
- 4) Viral mekanizmalar: Vitiligolu hastaların tutulan ve tutulmayan derilerinde CMV-DNA'sı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Hayvan modellerinde HSV ile ilişkisi de tanımlanmıştır.
- 5) Melanositleri uyarıcı ve inhibe edici faktörlerin rolü

Etyopatogeneizde öne sürülen çok sayıda hipoteze rağmen bunların hiçbirisi tek başına açıklayıcı değildir.

Elde edilebilir verilere göre vitiligodaki epidermal ve folliküler melanositlerin kaybı olasılıkla çok sayıda değişik patojenik mekanizmanın sonucu olabilir. Bir konverjans teorisine göre genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyonlar, otoimmünite, değişmiş hücre ortamı, bozulmuş melanosit göçü ve proliferasyonunun tamamının vitiligo hastalığına yol açabileceği öne sürülmüştür.<sup>23</sup>

### **2.3. Vitiligoda presipite edici faktörler**

Vitiligolu hastalar genellikle hastalıklarının başlangıcını spesifik bir yaşam olayına, krize veya hastalığa bağlayabilirler. Çoğu hastalığı bir iş kaybı, yakın bir aile bireyinin ölümü, kaza ve ciddi bir hastalıkla ilişkilendirilebilir. Bazılarında başlangıç kesi ve abrazyon gibi fiziksel yaralanmayı takiben gelişebilir. Vitiligonun bu şekilde bir yaralanma bölgesi ile ilgili başlangıcına Köbner fenomeni denir ve en azından hastaların 1/3'ünde karakteristiktir. Çoğu hasta, hastalığın başlangıcını güneşe maruziyet ile ilişkilendirmiştir; predispoze bireylerde bu köbnerizasyona yol açabilir (Şekil 1).<sup>1</sup>



**Şekil 1.** Vitiligoda Köbner fenomeni

Vitiligo cerrahi operasyon, radyoterapi, şiddetli güneş yanığı, psoriasis ve kontakt dermatit sonrası da Köbner fenomeni nedeni ile oluşabilir. Kontakt dermatit sonrasında repigmentasyon başlayan hastalar da bildirilmiştir.<sup>84</sup> Ailesel vitiligo öyküsü ile Köbner fenomeni varlığının vitiligo gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.<sup>85</sup> Köbner fenomeninin progresif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Vitiligonun hem unilateral hemde bilateral formlarında görülebilir.<sup>23</sup> Deneysel Köbner fenomeni %61 olarak tespit edilmiştir.<sup>83</sup>

Mesleki vitiligo, plastik ve kauçuk endüstrisinde çalışan işçilerde fenolik bileşikler, tiyoller, katekol deriveleri, merkaptaminler ve hidrokinonun monobenzileteri gibi maddelerle temas sonucu gelişir. Bu tip vitiligonun ayırımı, erişkin insanlarda gelişmesi, önceki vitiligo hikayesinin olmaması, el parmakları gibi temas bölgelerinde gelişmesi ve sıklıkla guttat maküller şeklinde olması ile yapılıır. Hastanelerde kullanılan fenolik antiseptik deterjanlar, elektrokardiografi elektrodları ve kondomların kontakt yerlerinde de oluşabileceği bildirilmiştir.<sup>32</sup> Diş macunundaki sinnamic aldehit ile vitiligoya benzer depigmentasyon tarif edilmiştir. Graft-Versus-Host hastalığı tedavisi için kullanılan gansiklovir bir hastada yaygın vitiligo oluşturmuştur.<sup>86</sup> Klorokin, alfa interferon, tokopone, levodopa kullanan ve nikel bağli allerjik kontakt dermatit alanlarında da vitiligo lezyonları görülmüştür.<sup>87</sup> TNF alfa inhibitörü olan İnfliximab da vitiligoyu indükleyebilir.<sup>88</sup>

## 2.4. KLİNİK BULGULAR

Hastalık bireylerin kendi iç dünyalarında ve diğer kişilerle olan ilişkilerinde yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Vitiligo hastalarının %50'sinde hastalık kişisel imajın en çok kırılma olduğu 20 yaş öncesi dönemde görülür.<sup>14,19</sup> Pediatrik çağıdaki vitiligo tüm vitiligoluların %20'sini oluşturur.<sup>89</sup> Yuvarlakta oval şekle kadar değişen, kenarları hafifçe fırçamsı veya oldukça aralıklı taraklı görünümde, birkaç milimetre ile santimetre arasında değişen çaplarda ve genellikle diğer epidermal değişikliklerin olmadığı lezyonlardır.<sup>1</sup> Renk genellikle uniform olarak süt beyazı veya tebeşir beyazıdır. Vitiligo makülleri genellikle belirgin sınırlı, yuvarlak, oval veya lineer şekillidir. Sınırlar genellikle konveks olup depigmentasyon normalde pigmente olan deriye doğru ilerler. Zamanla lezyonlar merkezden periferik genişler, ancak bu genişleme oranı yavaş ya da hızlı olabilir (Şekil 2).<sup>23</sup>



Şekil 2. Vitiligo: Depigmente maküller

Vitiligo çok yaygın olduğunda ve çok az normal pigment kaldığında kalan normal pigmentasyon adalarının konkav şekilde sınırları bulunabilir. Bu durum normal deri üzerindeki ve ileri derecede açık deri üzerindeki hiperpigmente maküllerden ayırmada önemli bir ipucudur. Aktif olarak repigmente olan vitiligoda sınırlar vurgulayıcı karakterini kaybedip keskin hale gelir ve tekrar konveks şekil alırlar. Bu vitiligolu deriye göç eden melanosit odaklarını temsil eder.<sup>1</sup> Çok açık tenli kişilerde lezyonlar çok belirgin değildir, ancak Wood ışığı ile inceleme veya tutulmamış derinin bronzlaşması ile görünür hale gelirler. Vitiligo genellikle asemptomatiktir ancak bazen

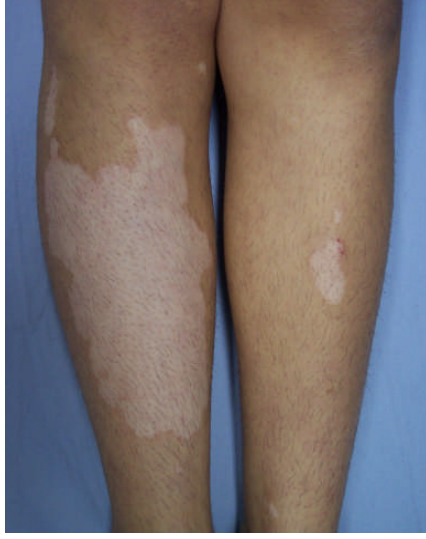
tutulan deri pruritik olabilir.<sup>23</sup> Lezyonlarda güneş yanığı gelişirse eritemli ve ağrılı olabilir.

Vitiliginöz alanlar üzerindeki kıllar da genellikle beyazlaşır (lökotrişi), hatta bazen deri normal iken bile sadece kıllar beyazlaşabilir.<sup>3,32</sup> Lökotrişi hastaların %10-60'ında görülebilir. Lökotrişi hastalığının aktivitesi ile korelasyon göstermez. Vitiligoda epidermal ve folliküler melanositler farklı davranışta olabilir (Şekil 3).<sup>23</sup>



**Şekil 3.** Vitiliginöz alan üzerindeki beyaz kıllar

Lezyonlar her ne kadar vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilse de tutulan bölgelerin karakteristik paterni normalde hiperpigmente olan yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi alanlardır.<sup>14,23</sup> Tekrarlayan sürtünme ve travma el sırtları, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine neden olabilir (Şekil 4).



**Şekil 4.** Ekstremitelerin ekstensör yüzeylerine simetrik yerleşimli vitiliginöz maküller

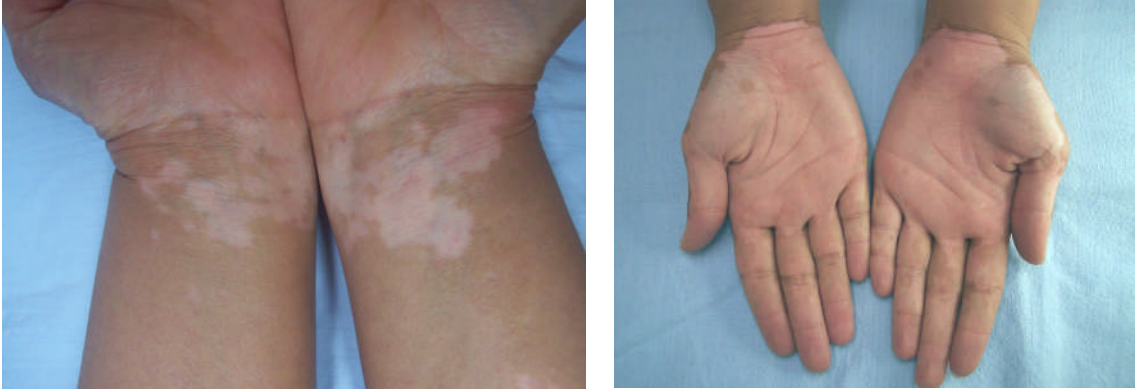
Basınca maruz kalan veya kıyafetlerle sık temas halinde olan alanlar (kasıklar, kemer bölgesi, omuz askıları, yaka gibi) tekrarlayan sürtünmeye maruz kalan kıvrım yerleri (aksilla, genital ve perianal alanlar) sıklıkla tutulur. Palmoplantar alan, dudak ve oral mukoza tutulumu açık tenli bireylerde daha az rapor edilmiştir. Çünkü bunları Wood ışığı incelemesi olmaksızın göstermek zordur. Akrofasiyal vitiligoda bir veya daha fazla parmağın periungual tutulumu dudaktaki depigmentasyonla ilişkili olabilir. Vitiligoda erken lezyonlar sıklıkla periorifisiyal yerleşimlidir (Şekil 5).



**Şekil 5.** Vitiligo; periungual ve perioral yerleşimli depigmente maküller

Dudaktaki depigmentasyon izole bir bulgu şeklinde de olabilir. Skalpteki vitiligoda genellikle saçta beyaz ya da gri bir lokalize yama bulunur (poliosis). Tüm

saçta total depigmentasyon da görülebilir veya dağınık beyaz saçların oluşumuna neden olan sadece birkaç follikül tutulabilir. 30 yaşından önce izole erken saç grileşmesi ya da beyazlaşmasının vitiligonun bir klinik tipini temsil ettiği öne sürülmüştür. Vitiligodaki depigmente saçlarda spontan repigmentasyon görülmez (Şekil 6,7).<sup>23</sup>



Şekil 6. El bilek ve palmar yüzde depigmente maküller



Şekil 7. Vitiligolu hastada poliosis

#### 2.4.1. Klinik varyantlar

**Vitiligo punktata:** Vitiligonun olağan olmayan klinik görünümü olup küçük konfeti ya da çok küçük birbirinden ayrı hipomelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterizedir. Renk olarak tipik olan ancak çapı 1-2 mm arası olan konfeti maküller dağınık bir şekilde görülebilir veya perifolliküler olarak bulunabilir. Tek bir hastada birkaç hatta yüzlerce makül bulunabilir.<sup>1,23</sup>

**İnflamatuvar vitiligo:** Vitiligo makülünün sınırında eritem olduğunda, sık görülmeyen kabarık inflamatuvar sınırlı vitiligoyu tanımlar. İnflamatuvar vitiligo, tinea versikolor gibi eritematöz yüzeyden kabarık sınıra sahiptir (Şekil 8).<sup>1,23</sup>

**Trikrom vitiligo:** Erken dönemde özellikle siyah ırkta ve koyu deri rengi olan bireylerde trikrom vitiligo görülebilir. Üç renk; beyaz yama, normal deri rengi, normal deri ile hastalıklı deri arasındaki renk bulunur.<sup>3</sup>

**Kuadrikrom vitiligo:** Başka bir varyant olup yine koyu deri tipi olanlarda perifoliküler repigmentasyon alanları ve lezyon sınırlarında hiperpigmente dördüncü bir rengin varlığını yansıtır.<sup>1,23</sup>

**Pentakrom vitiligo:** Bir hastada bildirilmiştir. Beş farklı renk (siyah, koyu kahverengi, orta kahverengi, normal deri, bronz ve beyaz) vardır.<sup>23</sup>



**Şekil 8.** Depigmente makül etrafında eritem (inflamatuvar vitiligo)

Alışılmışın dışında papüloskuamöz vitiligo varyantları da dökümanite edilmiştir.<sup>90</sup> Ayrıca vitiligolu etkilenmiş deriye sınırlı polimorf ışık erüpsiyonuna ait lezyonlar da tarif edilmiştir.<sup>91</sup> Vitiligo lezyonları nadiren radyoterapi alanlarında da bildirilmiştir.<sup>92,93</sup>



## 2.5. VİTİLİGONUN SINIFLANDIRILMASI

Vitiligo tutulan alanların yaygınlığına ve lezyonların dağılımına göre sınıflandırılır.<sup>3</sup> Vitiligo tipleri aşağıda gösterilmiştir.

### Vitiligonun sınıflandırılması

- 1) Lokalize vitiligo  
Fokal: Bir veya daha fazla yama, segmental değil  
Segmental: Bir veya daha fazla yama, dermatomal yerleşim
- 2) Jeneralize vitiligo  
Akrofasiyal: Yüz ve elleri tutan multiple lezyonlar  
Yaygın: Düzensiz fakat yaygın dağılımlı lezyonlar
- 3) Universal vitiligo  
Birkaç normal deri alanı dışında vücudun depigmentasyonu
- 4) Karma vitiligo  
Diğer şekillerin iki veya daha fazlasının kombinasyonu

### 2.5.1. Fokal vitiligo

Lokalize vitiligonun fokal formunda, glans penis gibi izole bir alanda bir veya birkaç adet makül bulunur. Çocukluk çağı vitiligosunun %20'si bu tiptedir (Şekil 9).<sup>1,32</sup>



Şekil 9. Fokal vitiligo

### 2.5.2. Segmental vitiligo

Dermatomal olarak yayılan unilateral maküllerle karakterizedir. Bu form erişkin vitiligolarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve en az görülen formdur, çocuklarda ise hastaların %20'sinden fazlasında bu patern görülür.<sup>1</sup> Burada asimetrik olarak bir dermatomal alan tutulur. Hastalık bu alanda lineer olarak ilerler veya değişmeden hayat boyunca sabit kalır. Tedavi edilmeksizin başlangıcından itibaren iki yıl içinde progresif büyüdükten sonra ilerlemesi durur.<sup>19</sup> Hastalarda uzak veya kontralateral lezyonların gelişimi beklenmez, köbnerizasyon karakteristik değildir. Trigeminal alan en sık tutulumu olan bölgedir (>%50). Boyun ve gövde sırasıyla %23 ve %17 oranında tutulur. Hastaların %13'ünde multiple tutulum alanları olabilir. Segmental vitiligolu hastaların yaklaşık yarısı poliosis ile ilişkilidir.<sup>1</sup> Erkeklerde daha sık görülür. Lezyonlu bölgelerde terleme bozukluğu da saptanabilir. Diğer tiplerden farklı olarak erken başlangıç gösterir ve medikal tedaviye dirençlidir.<sup>32,81,94</sup> Epidermal greftleme için en uygun formdur. Ayrıca tiroid hastalıkları ve vitiligo ile ilişkili otoimmün hastalıklara az rastlanır. Ailesel değildir (Şekil 10).<sup>1</sup>



Şekil 10. Trigeminal alanı tutmuş segmental vitiligo

### 2.5.3. Jeneralize vitiligo

Jeneralize vitiligo en sık görülen formdur ve birkaç adetten çok sayıda yaygın maküllere kadar değişen lezyonlarla karakterizedir. Bu maküller sıklıkla simetrik ve ekstansör yüzeyleri tutar.<sup>1</sup> Vitiligolu hastaların %90'dan fazlası jeneralize tiptedir.

Mukozal tutulum nadir değildir. Genital bölge, meme uçları, dudaklar ve diş etleri tutulabilir. Daha önceleri nadir tutulduğu düşünülen avuç içleri ve ayak tabanlarının artık daha sık tutulduğu söylenebilir, ancak özellikle açık tenli kişilerde Wood ışığı incelemesi olmaksızın genellikle belirgin değildir.<sup>1</sup>

Periungual tutulum tek başına veya dudaklar, distal penis, meme uçları gibi belirli mukozal yüzeylerin tutulumu ile birlikte görülebilir; buna lip tip vitiligo denir. Akrofasiyal vitiligoda parmakların distali ve fasiyal periorifisiyal alanlar tutulur.<sup>1</sup>

**Universal vitiligo**, normal pigmentli birkaç makül dışında tüm vücudun tutulmasıdır, bu vitiligo tipi multiple endokrinopati sendromu ile ilişkili olabilir (Şekil 11).<sup>1</sup>



Şekil 11. Universal vitiligolu olgu

## 2.6. Eşlik edebilen kutanöz anormallikler

Vitiligo lökotişi, alopesi areata, prematür gri saç ve halo nevüsle ilişkili olabilir. Vitiligolu hastaların %9 ile %45'inde lökotişi (poliosis) bildirilmiştir. Depigmente maküldeki kıllardan birinde veya hepsinde beyaz renk olabilir. Depigmente saçlar vitiligo makülü ile birlikte veya vitiligo makülü olmadan da görülebilir. Hastalıklı alandaki beyaz kıllar depigmentasyondaki kötü prognozun habercidir. Saçların erken grileşmesi %37 oranında görülür.<sup>1</sup>

Halo nevüs de nadir değildir ve sıklıkla vitiligonun başlangıcı ile aynı zamanda olur.<sup>14</sup> Bir veya birkaç halo nevüs bulunabilir. Nevüslerin kaybolma döneminde lezyonların birleşmesi ile taraksı sınırları olan vitiligo benzeri bir makül oluşturabilirler.<sup>1</sup>

Depigmentasyon alanları bazen malin melanomalı hastalarda gelişebilir<sup>14,95</sup> ve iyi prognostik işaretlerdir.<sup>3,7</sup> Melanomalı hastalarda sadece tümör çevresinde değil aynı zamanda tümörden uzak bölgelerde de nadiren lökoderma alanları gelişebilir.<sup>96</sup> Melanomalı hastaların, immünoterapi ile spesifik sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonundan sonra hastaların %26'sında vitiligo vulgaris görüldüğü rapor edilmiştir. Bu raporda sitotoksik T hücrelerinin melanositlere zarar verirken vitiligoyu indüklediği düşünülür.<sup>97</sup>

Vitiligolu hastalarda aktinik hasar ve deri kanserleri insidansı şaşırtıcı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeninin hastaların güneşten koruyucu kullanmaları olduğu düşünülmektedir.<sup>98</sup>

Alopesi areata vitiligolu hastaların %16'sında bildirilmiştir.<sup>1</sup> Vitiligo ve morfea birlikteliği az sayıdaki çalışmada rapor edilmiştir. Brenner ve arkadaşları vitiligo ve morfealı hastada, alopesi areata, liken planus ve onikodistrofi rapor etmişlerdir.<sup>99</sup>

Vitiligonun ilişkili olduğu düşünülen diğer hastalıklar; sarkoidoz, Crohn hastalığı, aktinik granüloma, yirmi tırnak distrofisi, kronik aktinik dermatit, AIDS,

MELAS (Mitokondrial Ensefalomyopati, Laktik Asidoz ve inme benzeri sendrom), frontoethmoidal meningoşefalosele,disgamaglobülinemi,fakomatozis pigmentovaskülaris tip 2a ve idiopatik CD4 (+) T hücre lenfositopenisidir.<sup>87</sup>

Psoriasis ve vitiligonun birlikte görülebileceği vurgulanmış ancak bunların arasında herhangi bir ilişki olmadığı, ikisinin de sık görülen dermatozlar olduğundan bu beraberliğin beklenebilir olduğu bildirilmiştir.<sup>100</sup> Vitiligonun liken skleroatrofikus ile birlikteliği de bildirilmiştir.<sup>101</sup> Vitiligonun atopi ile ilişkisi ilk defa 1991 yılında Perfetti ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Atopik vitiligolu hastaların büyük bir kısmında ailede vitiligo anamnezi bulunduğunu, hastalığın erken başlangıç ve hızlı gidiş gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>102</sup> Başka bir çalışmada vitiligo hastalarının %3.4 ile %41’de atopik dermatit rapor edilmiştir.<sup>103</sup> Lepramatöz lepra, pemfigus vulgaris ve dermatitis herpetiformis ile nadir birliktelikler de bildirilmiştir.<sup>104</sup>

## **2.7. Oküler anormallikler**

Melanositler nöral crestten kaynaklanır ve ontogenez boyunca buradan bazal tabakaya doğru göç ederler. Melanositler sadece bazal tabaka ve kıl köklerinde değil, aynı zamanda uvea ve iç kulağın stria vaskülarisinde de bulunmaktadır ki bu da vitiligoya eşlik eden oftalmolojik ve işitme ile ilgili bozuklukların sebebini açıklayabilir.<sup>35</sup> Vitiligolu hastalarda normalde herhangi bir oftalmolojik komplikasyon görülmemesine rağmen bazen iris ve retinal pigmenter anomalilere rastlanabilir. Dikkatli bir muayene ile %30’a varan koroidal anomalilere ve %5 iritise rastlanır. Görme normalde etkilenmemiştir.<sup>1</sup> Vitiligolu hastalarda gözlenen oküler fundusun noninflamatuvar depigmente lezyonları lokal melanosit kaybı olan alanları gösterir.<sup>23</sup> Üveitis, santral sinir sistemi tutulumu ve kılların prematür grileşmesi, disakuzi, alopesi ile vitiligo birlikteliği Vogt-Koyanagi-Harada sendromunda görülür.<sup>14</sup>

## **2.8. Otik anormallikler**

Bazı vitiligolu hastalarda kohlear melanositlerde bozukluğu düşündüren anormal sensöriyel duyma kaybı tanımlanmış olsa da otik anomalilerle ilgili açık bir tanım

yoktur.<sup>23</sup> Odiyometrik bir çalışmada 93 vitiligolu hasta grubunda kulaktaki melanositlerde herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır.<sup>1</sup>

## 2.9. HİSTOPATOLOJİ

Vitiligodaki temel olay dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin hasarıdır. Gümüş boyama ve DOPA reaksiyonu ile vitiligo lezyonları total olarak melanositlerden yoksundur. Tam depigmentasyondan ziyade hipopigmente lezyonların periferinde hâlâ DOPA (+) melanosit ve bazal tabakada bir miktar melanin granülü bulunur. Vitiligo yamalarının dış sınırında melanositler sıklıkla göze çarpar ve melanin granülleri ile dolu uzun dendritik yapılar gösterir.<sup>4</sup> Trikrom vitiligoda melanositlerin sayısı perilezyonel normal deri ile karşılaştırıldığında açık kahverengi deride azalmıştır ve açık kahverengi deri ile karşılaştırıldığında vitiligolu deride azalmıştır. Bu durum vitiligo lezyonlarının merkezden perifere ilerleyen progresyonunu doğrulamaktadır.

Lezyon sınırında dendrit sayısı ile beraber melanositlerin boyutu artmış olabilir<sup>105</sup> ve bu alanda ara sıra lenfositler bulunabilir;<sup>86</sup> bu hücreler klinik olarak inflamatuvar bir sınır varsa daima burada bulunurlar. İnflamatuvar vitiligoda dermisdeki lenfositler daha yukarı seviyededir.<sup>1</sup> Daha koyu deri tiplerinde dermal makrofajlar içinde melanin bulunabilir.<sup>106</sup> Bu durumda her zaman süperfisiyal ödemle beraber, süperfisiyal perivasküler ve bazen likenoid mononükleer hücre infiltrasyonu vardır.<sup>4,107</sup> Üst dermiste ciddi lenfosit infiltrasyonu nadir bir bulgudur.<sup>108</sup>

Üst dermis ve bazal tabakada kolloid cisimciklere benzer fibriller bulunabilir. Vitiligolu alanın bitişiğindeki normal deride hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu ile beraber bazal membran zonunda keratinositlerde ve melanositlerde intraselüler ödem, vakuoler dejenerasyon ve dejenere olan keratinositlerden açığa çıkan ekstrasellüler granüler materyal bazen mevcuttur.<sup>109</sup>

Seri kesitlerde tutulan kısmın köşesinde bir melanosite yakın pozisyonda bir lenfosit bulunacaktır. Sinirler ve ter bezlerinde de dejeneratif değişiklikler rapor edilmiştir.<sup>110</sup> Bir çalışmada lezyonel deride merkel hücrenin bulunmadığı rapor

edilmiştir.<sup>111</sup> Vitiligo maküllerinde gerek histokimyasal teknikler (ATP'az) veya monoklonal antikorlar (antiHLA-DR, OKT-6) ile gösterilen Langerhans hücre dansitesi artmış, normal yada azalmış olarak değişik şekillerde rapor edilmiştir.<sup>23</sup> Vitiligolu deride Langerhans hücrelerinde fonksiyonel bozukluk da saptanmıştır.<sup>1,23</sup> Trikrome vitiligoda değişik alanlarda epidermal Langerhans hücre dansitesindeki farklılıklar hastalığın patogenezinde Langerhans hücrelerinin de rol aldığını düşündürmektedir. Tüm bu gözlemler vitiligoda keratinosit-Langerhans hücresi ve melanin ünitesinin tamamının etkilendiğini düşündürmektedir.<sup>23</sup>

Epidermiste pigment ve melanosit kaybı Masson-Fontana boyası ve immünohistokimya ile belirlenebilir.<sup>87</sup>

**Elektron mikroskopik** çalışmalarda da uzun süredir var olan lezyonlarda melanositler saptanmamıştır.<sup>112</sup> Ayrıca melanositlere karşı yönelmiş bir 17 monoklonal antikor paneli kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar da stabil vitiligo lezyonlarında melanositlerin komplet yokluğunu doğrular.<sup>113</sup> Bunun ötesinde C-kit reseptörü (melanosit diferansiyasyonunda erken oluşan bir protein) vitiligolu deride saptanamaz bu da melanosit prekürsörlerinin artık bulunmadığını düşündürmektedir.<sup>23</sup> Genişleyen lezyonların hipopigmente bölgesinde çoğu melanositler dejenerasyon belirtileri gösterir. Bazı çalışmalar keratinositler ve melanositlere karşı periferik hasarı ortaya koymuştur. Bu da öne sürmektedir ki sitotoksik bir ajan muhtemelen bir otoantikor bu hücrelere yönelmiştir.<sup>109</sup> Elektron mikroskopta vitiliginöz yamalar üzerindeki kıl folliküllerinin dış kök kılıfında DOPA (-) inaktif melanositler saptanmıştır. Vitiligo tedavisi dış kök kılıfı hücrelerinin orta ve alt kısmındaki bu inaktif melanositlerin bölünmesini ve proliferasyonunu ve derinin dermoepidermal bölgesine göçünü stimüle eder.<sup>1,4</sup>

Bazal lamina ile yakın temasta olan çok sayıda sinir sonlanmaları görülebilir.<sup>114</sup> Schwann hücresinin bazal membranında artmış bir kalınlaşma ve hem aksonal dejenerasyon hem de sinir rejenerasyonuna ait belirtiler olabilir.<sup>115</sup>

## 2.10. TANI - AYIRICI TANI

Lökoderma ve hipopigmentasyon derinin renginin açılması ile karakterize bozuklukları isimlendirmede kullanılır. Konjenital veya kazanılmış, sınırlı veya jeneralize, parsiyel veya komplet hipomelanozis (azalmış melanin pigmentasyonu) ile beraber olabilir. Hipomelanozis derideki melaninin yokluğu veya azalmasını gösteren daha spesifik bir terimdir; amelanozis melaninin total yokluğunu belirtir. Bunlar sıklıkla epidermal melanin içeriğinin azalmasının bir sonucudur, ancak derinin kan desteğinin azalmasına sekonder de olabilir.<sup>1</sup>

Depigmentasyon terimi daha önceden var olan pigmentasyonun kaybını gösterir. Öykü ve fizik muayene genellikle hızlı bir şekilde tanıya götürür ya da en azından ayırıcı tanılarını sınırlar. Pigmenter dilüzyon terimi okulokutanöz albinizmde olduğu gibi derinin jeneralize renk açılmasını tarif etmek için kullanılır; ancak bu etkilenmiş bireylerin etkilenmemiş yakınları ile karşılaştırılması ile fark edilebilir. Kazanılmış jeneralize bir amelanozis, vitiligo ve kimyasal lökodermanın özelliği olarak melanositlerin progressif hasarlanması sonucu gelişir.

Sınırlı veya lokalize hipomelanozis klinik olarak normal derinin arasında hastalıklı adacıkların bulunmasını gösterir. Bunlar aynı zamanda amelanotik ve progresif (vitiligo, kimyasal lökoderma); amelanotik, konjenital ve stabil (piebaldizm, Waardenburg sendromu); hipomelanotik ve progresif (tinea versikolor, postinflamatuvar); veya hipomelanotik ve stabil (nevüs depigmentozus, tüberoz skleroz) olabilir. Sınırlı hipomelanotik maküller tanıyı kolaylaştıran belli özelliklere sahip olabilirler; bunlar boyut, şekil, renk, düzen ve ilave özellikleri kapsar. Konfeti veya bir-iki milimetrelilik maküller vitiligo, kimyasal lökoderma ve tüberoz sklerozda görülebilir.<sup>1</sup>

Pitriyazis alba ve postinflamatuvar lökoderma lezyonları daha geniştir ancak sınırları, idyopatik guttat hipomelanozis ve tinea versikolorda gözlenen keskin sınırlara benzemez. Vitiligo ve kimyasal lökodermada tarak şeklinde veya konveks sınırlar görülür. Mızrak başı şekli tüberoz sklerozun lezyonlarının özelliğidir. Vitiligo ve piebaldizm makülleri; nevüs depigmentozus, tüberoz sklerozis ve postinflamatuvar



lökodermada görülen tam beyaz olmayan rengin aksine süt-tebeşir beyazıdır. Hemen hemen dermatomal, segmental maküllerin dağılımına uyan görünüm vitiligo (süt beyazı), nevüs depigmentozus (tam beyaz olmayan), tüberoz skleroz (genellikle birbirinden ayrı maküllerle beraber) ve ito'nun hipomelanozu olabilir.

Nevüs depigmentozus ve tüberoz skleroz genellikle birkaç dağınık lezyon ile karakterize iken vitiligo, tinea versikolor ve kimyasal lökodermada çok sayıda makül bulunur. Piebaldizmde santral, alının orta kısmı, bacaklar ve kolun orta kısmı sefalokaudal yönde dorsal spinal bölge korunarak tutulurken, vitiligoda tipik olarak ekstansör yüzeyler, periorifisyal alanlar, fleksör kıvrımlı yerler ve sırtın alt kısmı tutulur. Simetrik tutulum; sıklıkla piebaldizm, vitiligo, Waardenburg sendromu ve kimyasal lökodermada gözlenir. Belirgin eritematöz sınırları olan izole hipomelanotik maküller tinea versikolor veya inflamatuvar vitiligoyu düşündürürken, lezyonda anestezi olması leprayı, telanjiektazi lupus eritematozusu, hiperpigmente maküller ise piebaldizm veya repigmente olan vitiligoyu düşündürür. Skuam; pitriazis alba ve tinea versikolorda görülür. Böylece hipomelanozisin yayılımı ve evrimsel değişimine dikkat edilerek ayırıcı tanıya hızla yaklaşılabılır.<sup>1</sup>

### **Melanositopenik Bozukluklar**

Epidermal ve/veya folliküler melanositlerin total veya parsiyel yokluğu ile oluşur.

- Melanoblastların deriye göçünde bozukluk (piebaldizm, Waardenburg sendromu)
- Melanoblastların melanositlere dönüşümünde ve/veya melanoblastların varlığını sürdürmesinde bozukluk (piebaldizm, Waardenburg sendromu)
- Melanositlerin mitotik bölünmesinde bozukluk (vitiligo?)

### **Melanopenik Bozukluklar**

- Fonksiyonel tirozinaz sentezinde defekt (albinizm)
- Melanozomal matriksin biyosentezinde başarısızlık
- Tirozinaz transport defekti
- Normal melanozom oluşumunda bozukluk (tüberoz skleroz, Chediak-Higashi sendromu)

- Melanozomların melanizasyonunda başarısızlık (albinizm, ito'nun hipomelanozu, idiopatik guttat hipomelanozis, tinea versikolor)
- Melanozomların defektif transport veya transferi (Chediak-Higashi sendromu, pitriyazis alba, postinflamatuar hipomelanozis, Griscelli sendromu)
- Melanozomların degradasyonunda değişiklikler (Chediak-Higashi sendromu, nevüs depigmentozus, pitriyazis alba, postinflamatuar hipomelanozis, tinea versikolor)
- Stratum korneum kaybı ile ilişkili olarak melanin uzaklaştırılmasında değişikliklerdir.<sup>1</sup>

Doğuştan veya edinsel nedenlerle oluşmuş yama şeklindeki beyaz lekeler dermatoloji pratiğinde sıkça karşılaşılmaktadır. Bu tarz lezyonlara sahip olguların, diğer organ tutulumlarının da eşlik edebildiği sistemik bir hastalık yönünden dikkatle ele alınmaları gerekmektedir. Beyaz lekelerle başvuran olgularda doğru tanıya ulaşmada anamnez, klinik bulgular ve çeşitli laboratuvar incelemelerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çoğu zaman hastalık tam bir öykü ve fizik muayeneyi takiben klinik olarak tanımlanabilirse de, tutulan derinin histopatolojik incelemesi genellikle sarkoidoz ve mikozis fungoides gibi inflamasyonla ilişkili hipomelanozisin ayıncı tanısında faydalıdır.<sup>23</sup> Ancak histopatolojik inceleme vitiligo makülünü kimyasal lökoderma, Waardenburg sendromu, piebaldizmden ayırd edemez. Biyopsi lupus eritematozus, lepra ve tinea versikolor gibi tanıları ortaya koyar. Biyopside melaninin veya melanositlerin varlığı vitiligo tanısını ekarte etmek için kullanılamaz, çünkü trikrome vitiligoda, vitiligo lezyonlarının kenarında ve vitiligonun repigmente maküllerinde de melanositler görülebilir.<sup>1</sup>

Aktif melanositleri incelemek amacı ile biyopsi örneklerinin DOPA ile reaksiyonu yoluyla epidermal melanosit dansitesi ölçümü yapılabilir veya HMB-45 veya Mel-5 gibi immünohistokimyasal melanosite spesifik boyalar ile melanosit dansitesi ölçülerek aktif veya cansız melanositler incelenebilir.<sup>23</sup>

Lökoderması olan herhangi bir hasta hem görünür hem de UVA ışığı (örneğin Wood ışığı) altında tam olarak muayene edilmelidir. Wood ışığı özellikle çok açık derili

hastalarda (deri tipi 1 ve 2) güneşe maruz kalmamış alanlarda makülün tesbiti için ve yenidoğanlardaki sınırlı lökodermada yararlıdır. Wood ışığı aynı zamanda hemoglobin ile ilişkili lökodermalardaki hipomelanotik makülleri ayırd etmek için de yararlıdır. Örneğin nevüs anemikus Wood ışığı ile görünmez hale gelir.<sup>1,23</sup>

### **2.10.1. Nevüs anemikus**

Fonksiyonel damar bozukluğuna bağlı olarak geliştiği düşünülen nevüs anemikus lezyonlarına lam ile baskı uygulandığında normal deri ile lezyonlu deri arasındaki renk farklılığının ortadan kaybolduğu görülür. Diğer beyaz lekelerde böyle bir özellik saptanamamıştır.<sup>116</sup>Lezyonda friksiyonla eritem oluşturma; lezyonun sert bir cisimle çizilip eritem oluşup oluşmayacağına gözlenmesidir. Nevüs anemikus lezyonlarına friksiyon uygulandığında eritem oluşmaması önemli bir özelliğidir.<sup>117-120</sup>

### **2.10.2. Tinea versikolor**

Özellikle üzeri skuamlı lezyonlardan lam üzerine alınmış kazıntı materyalinin KOH ile hazırlanmış preparatları, mikroskopta mantar elemanlarının varlığı yönünden mutlaka incelenmelidir. Çünkü mantar elemanlarının varlığı tinea versikolor tanısını koydurur. Wood ışığı ile lezyonda sarımsı veya yeşilimsi sarı bir floresans oluşuyorsa bu tinea versikoloru destekleyen bir bulgudur.

Wood ışığı yama şeklindeki beyazlıklarda amelanotik ve hipomelanotik diğer bir deyişle depigmente ve hipopigmente lezyonların ayırımında kullanılabileceği gibi tinea versikolor ve nevüs anemikus tanısında da değerli bir yöntemdir. Normal deri ile lezyonlu deri arasındaki kontrast Wood ışığıyla artıyorsa lezyon amelanotiktir. Yani vitiligo, kimyasal lökoderma, piebaldizm veya Waardenburg sendromudur. Kontrast artışı olmuyorsa lezyon hipomelanotiktir.<sup>116</sup>

### **2.10.3. Nevüs Depigmentozus**

Çoğunlukla gövde ve ekstremitelerin proksimalinde, tek taraflı ve dermatomal yerleşimli, düzensiz kenarlı beyazlıkla karakterizedir. Doğuştan olan ve nadir görülen bu tabloda lezyon sayısı sıklıkla tektir ve stabilden progresif şekle kadar değişen hipomelanotik lezyonlardır. Özellikle segmental vitiligo ile ayırıcı tanıya girer. Hastalar genellikle diğer yönlerden sağlıklıdır. Çok nadiren epilepsi ve lezyonla aynı tarafta ekstremitte hipertrofisi görülebilmektedir.<sup>1,116</sup>

### **2.10.4. Ito'nun Hipomelanozu**

İnkontinensiye pigmenti akromiyans olarak da adlandırılan Ito'nun hipomelanozu hipopigmente maküller, nörolojik ve kas-iskelet sistemi anormallikleriyle seyredabilen nörokutanöz bir hastalıktır. Bu tablonun inkontinensiye pigmenti akromiyans olarak adlandırılması hipopigmente lezyonlarının, inkontinensiya pigmenti'deki pigment paterninin negatif imajı görünümünde olmasından kaynaklanmaktadır. Ito'nun hipomelanozundaki hipopigmente maküller; gövde ve ekstremitelerde bilateral veya asimetric yerleşimli, değişik büyüklük ve şekillerde gözlenmektedir. Bu lezyonlar deri çizgilerine paralel olarak halkalar şeklinde dizilmişlerdir. Mental retardasyon, epilepsi, strabismus, hipertelorizm, konuşmada gecikme, kulaklarda malformasyon, kol-bacak uzunluklarında orantısızlık, eozinofili ve terleme tabloya eşlik edebilen diğer bulgulardır. Ayırıcı tanısında; inkontinensiya pigmenti düşünülebilir. Ancak inkontinensiya pigmentide hipopigmentasyon hastalığının geç dönemlerinde yani vezikülasyon ve verrüköz değişikliklerden sonra ortaya çıkmaktadır.<sup>116,119</sup>

### **2.10.5. Tüberoz skleroz**

Otozomal dominant olarak kalıtılan bu tablo, çeşitli deri lezyonları, epilepsi ve mental retardasyonla karakterize nörokutanöz bir sendromdur.<sup>117-119</sup> Tüberoz sklerozun deri bulguları içerisinde hipopigmente maküller önemli bir yere sahiptirler. Çünkü hipopigmente maküller çoğunlukla doğuştan bulunabilmekte ve hastalığın ilk bulgusunu

oluşturmaktadır. Hipopigmente lezyonlar konfeti, yaprak şeklinde (diş-budak ağacı yaprağı görünümü, ashy leaf makülleri), poligonal, dermatomal veya yuvarlak (mercimek büyüklüğünde) olabilir. Ancak yaprak şeklinde olanları tüberoz skleroz için daha spesifiktir. Sendromun diğer deri bulguları ise adenoma sebaceum, shagreen plakları, fibromlar (periungual, subungual, oral), diffüz bronzlaşma ve kafeola makülleridir. Epilepsi ve mental retardasyon başta olmak üzere fakomalar, optik atrofi, beyinde tümör ve kalsifikasyonlar, renal fibroadenomalar, rabdomyomalar, kistik kemik defektleri ve çeşitli iç organ hamartomları, tabloya eşlik edebilen diğer sistem bulgularıdır. İzole beyaz lekeleri olan infantların olası tüberoz skleroz tanısı açısından takipleri önerilmektedir.<sup>116</sup>

#### **2.10.6. Piebaldizm ve Woolf sendromu**

Piebaldizm otozomal dominant geçişli, vitiligo benzeri depigmente maküller ve beyaz perçemle seyreden nadir görülen konjenital bir hastalıktır. Piebaldizmdeki vitiligo benzeri maküller, genellikle normal veya hiperpigmente adacıklar içerirler. Bu görünüm piebaldik patern olarak adlandırılır. Bu lezyonlar baş, gövde, kol ve bacaklarda orta hatta yerleşim gösterirler. El ve ayak sırtlarında görülmezler. Piebaldizmdeki hiperpigmente maküller, beyazlıkların içinde bulunabildikleri gibi normal deride de gözlenebilirler. Deri lezyonlarına nadir olarak heterokromi ve sağırılık eşlik edebilir. Bu nedenle piebaldizimli olgularda işitme testleri mutlaka yapılmalıdır. Piebaldizmin ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken hastalık vitiligodur. Vitiligonun genellikle daha ileri yaşlarda başlaması, akral ve perioral tutulumun ön planda olması ve hiperpigmente lezyonların olmaması ayırt edici özellikleridir. Woolf sendromu ise piebaldizmin deri lezyonlarına sadece sağırılığın eşlik ettiği otozomal resesif geçişli bir tablodur. Piebaldizmin bir varyantı olarak kabul edilmektedir.<sup>116</sup>

#### **2.10.7. Waardenburg sendromu**

Amelanotik maküller ve beyaz perçem gibi deri lezyonlarına, hipertelorizm, heterokromi, burun kökünde genişleme gibi diğer sistem bulgularının eşlik ettiği otozomal dominant geçişli nadir görülen bir sendromdur. Bu sendromdaki depigmente

maküller, piebaldizmdeki orta hat yerleşiminin aksine sıklıkla yüz, boyun, gövde ve el sırtlarında görülür. Sağırılık, santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi anormallikleri tabloya eşlik edebilen diğer bulgulardır. Ayırıcı tanısında; özellikle piebaldizm ve Woolf sendromu düşünülmelidir. Ama Waardenburg sendromunda hiperpigmente maküllerin bulunmaması ve eşlik edebilen diğer bulgular ayırd edicidir.<sup>116</sup>

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar:

**Kimyasal lökoderma:** Belirli fenolik germisidlere maruz kalma hikayesi ve konfeti maküllerin varlığı.

**Lepra:** Melanositlerde basil invazyonu ile atrofi, DOPA'nın basillerce kullanılması sonucu postinflamatuar lökoderma, endemik bölge, anestezik maküller, hafif grimsi beyaz renk.<sup>1,116</sup>

**Lupus eritematozus:** Atipik dağılım, inflamasyon varlığı, atrofi, histopatolojik ve immünfloresan bulgular ile ayırt edilebilir.<sup>1</sup>

**Melanoma ilişkili lökoderma:** Farklı dağılım gösterebilir ve tamamen iyileşebilir, melanositler bulunabilir.

**Pitriazis alba:** Belirsiz sınırı, ince skuamı ve grimsi beyaz rengi ile ayrılabilir.

**Postinflamatuar hipomelanozis:** Psoriasis, ekzema gibi hastalık hikayesi olanlarda, lezyon bölgelerinde, postlezyonel hafif grimsi beyaz renkte ve sınırları belirsiz lezyonlar olur ve melanozom transferinde blok sonucu gelişir.<sup>1,116</sup>

**Mikozis fungoides:** Düzensiz kenarlı olup koyu beyazdan süt beyazına değişen renktedir ve biyopsi ile tanı konur. Melanosit ve melanozomlarda dejeneratif değişiklikler olur.<sup>1,116</sup>

**İdiyopatik guttat hipomelanozis:** Oval ve hafifçe deprese porselen beyazı maküllerdir. Melanosit sayısında azalma ve dendritlerinde kısalık vardır.<sup>1,116</sup>

Sistemik sklerozun erken lezyonları vitiligo benzeridir, fakat çok sayıda konfeti benzeri lezyonlar sıklıkla follikül çevresindedir. Benzer şekilde liken skleroatrofikusta da hipopigmente yamalar olabilir.<sup>3</sup> Sifilitik lökoderma ve liken striatusta da postinflamatuvar değişikliklere bağlı lökoderma gelişebilir.<sup>116</sup>

## 2.11. TEDAVİ

Vitiligo kişilerde kozmetik bozukluklara ve emosyonel strese yol açması nedeni ile sosyal bir sorun olduğundan günümüze kadar değişik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır.<sup>101</sup> Vitiligoda tam olarak ideal, etyolojiye odaklı, etkili bir ilaç şu ana kadar mevcut değildir.<sup>121</sup>

Vitiligo tedavisinde ilk planda yapılması gereken, hastalarda tedavinin gerekli olup olmadığına karar verilmesi ve hastanın tedaviyi isteyip istemediğinin sorgulanmasıdır. Vitiligolu hastalarda tedavi önerilip önerilmeyeceği konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bazı hekimler vitiligoyu kozmetik bir sorun olarak kabul etmekte olup hastaya herhangi bir tedavi önermeyebilirler.<sup>122,123</sup> Hastalık uzun süreli tedavi gerektirir ve tedaviye cevabı düşüktür. Fakat yine de vitiligo tedavisinde çeşitli yöntemlerle elde edilen başarılı sonuçların hem hastalığa hem de hastanın psikolojik durumuna sayısız yarar sağlayabileceği unutulmamalıdır.<sup>122</sup>

Tedavi edilecek olgularda yaş ve vitiligonun tipi tedavi seçimini etkileyecek ilk iki etkidir. Vitiligo tedavisinde ulaşılabilecek başarı, hastalığın yaygınlığına, deri rengine, yaşına, seçilecek tedaviye ve tedavi sürelerine bağlı olarak değişebilmektedir.<sup>7</sup>

Hastanın yaşı ve olası etyolojiye göre bir tedavi protokolü gereklidir.<sup>121</sup>

Spesifik olarak iyi beslenme, genel sağlığın iyileştirilmesi, altta yatan nedensel faktörlerin giderilmesi, değişik ajanlarla depigmentasyonun süpresyonu ile beraber repigmentasyonun stimülasyonu gereklidir. İnatçı ve progresif olmayan vitiligoda cerrahi girişimler nihayi bir seçenektir. Yaygın, inatçı ve progresif lezyonları olan ve

repigmentasyonun oluşturulmasının mümkün olmadığı hastalarda isteğe bağlı olarak artakalan normal deriye depigmentasyon yapıcı ajanlar uygulanabilir.<sup>121</sup>

Tedaviye başlamadan önce altta yatan otoimmün hastalıklar araştırılmalı ve hasta tedaviden yarar görmeme ihtimali açısından bilgilendirilmelidir.<sup>124</sup> Özellikle görünüşleri nedeniyle rahatsız olan ve kişisel ilişkilerinde bozulmalar yaşayan hastalara profesyonel yardım önerilmelidir.<sup>1</sup> Psikiyatrik tedavilerin de gündeme geldiği hastalık için akupunktur, homeopati ve bitkisel tıp uygulamaları da mevcuttur.<sup>125</sup>

Güneşten koruyucular köbnerizasyona neden olabilecek güneş yanığı reaksiyonlarından koruma sağlar. Opak güneşten koruyucular özellikle SPF 30'un üzerinde olanlar çinko oksit, titanyum dioksit içerenler bu amaç için en uygun olanlardır. Kimyasal koruyucularda kullanılabilir. Kimyasal koruyucular [paraamino benzoik asit (PABA), PABA esterleri, sinamatlar ve salisilatları] içerenler UVA'ya karşı koruyucu özelliğe sahip değildirler. Çinko oksit, titanyum dioksit, talk, kaolin ve kalamın içerenler UVA'ya karşı etkili olanlardır. Ancak bu etken maddeleri içerenlerin kozmetik açıdan kullanımı güçtür. Kahverengi, demir dioksit kullanımı vitiligolu olgular için hem koruyucu hem de kapatıcı özellikte topikal preparatların yapımına olanak sağlamıştır. Ayrıca psoralen ile foto duyarlandırıcı diğer ajanlardan kullanan olguların ev ve araba içinde UVA'ya maruz kaldığı hatırlatılmalı, normal kullanımın daha üzerinde koruma faktörlü ve UVA koruyucusu da içeren preparatlar önerilmelidir.<sup>125,126</sup>

### **Vitiligoda tedavi yaklaşımı<sup>121</sup>**

1. Genel sağlık ve beslenme durumunun düzeltilmesi ve bu konudaki endişelerin giderilmesi
2. Altta yatan şüpheli faktör ya da faktörlerin ortadan kaldırılması;
  - i) Diabetes mellitus ve hipotiroidi gibi diğer otoimmün bozuklukların kontrolü
3. Spesifik tedavi
  - A) Medikal
    - Topikal/lokalize tutulum
      - o Kortikosteroidler



- Kalsipotriol
  - Takrolimus
  - Fotokemoterapi
  - Çeşitli ajanlar
  - Sistemik/yaygın ya da hızlı yayılan hastalık
    - Kortikosteroidler
    - Fotokemoterapi
    - İmmünomodülatörler-levamizol, vitaminler, eser elementler
    - İmmünosupresifler-siklofosamid, azatioprin, siklosporin
- B) Cerrahi
- 1) Greftleme teknikleri-otolog deri greftleri, hücresele greftler (kültüre edilmiş veya edilmemiş)
  - 2) Lazerler/excimer lazer ve Helium-Neon lazer

### **2.11.1. Genel/Adjuvan Tedavi**

#### **2.11.1.1. Nutrisyonel tedavi**

Vitiligo tedavisine destek olarak beslenmenin rolü daha öncelerden beri vurgulanmaktadır. Bu daha çok gelişmekte olan ülkelerdeki malnürite çocuklarda vitiligo gelişimi ile fark edilmiştir. Vitiligonun başlangıçtaki yayılma döneminde yeterli vitaminler, eser elementler ve protein kaynağı ile konservatif tedavi sıklıkla ve özellikle çocuklarda hastalığın seyrine stabilite getirebilir.<sup>121</sup>

### **2.11.1.2. Bakırın rolü**

Bakırın rolü tartışmalıdır. Behl yaptığı bir çalışmada vitiligolu hastalarının %60'ında serum bakır düzeyini düşük bulmuştur.<sup>127</sup> Bakır tirozinazın esansiyel bir ögesidir, katalitik bir enzimdir ve melanogenezisde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. El-Mofty ve arkadaşları ammoidin (8-metoksipsoralen) uygulamasını takiben karaciğerden bir bakır mobilizasyonu olduğu bununda serum bakır seviyesini yükselttiğini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda bakır metabolizmasında bir inhibitör olarak bilinen glutatyonun serum içeriğinde de düşüş saptamışlardır.<sup>121</sup>

### **2.11.1.3. Vitamin siyanokobalamin (vit B<sub>12</sub>) ve folik asitin rolü**

Vitiligonun pernisyöz anemi ile ilişkisi nedeniyle bu yönde araştırmalar yapılmıştır.<sup>121</sup> Juhline ve Olsson 100 vitiligolu hastada güneşe maruziyetle beraber folik asit ve B<sub>12</sub> vitaminin hastaların yansından fazlasında repigmentasyon sağladığını gözlemlemişlerdir.<sup>128</sup> Yine Montes ve arkadaşları vitiligolu hastalarda azalmış bir folik asit düzeyi olduğunu bulmuşlar ve folik asit, vitamin B<sub>12</sub> verilmesini takiben lezyonlarda fark edilebilir bir düzelme saptamışlardır.<sup>129</sup>

### **2.11.1.4. Diğer vitaminler ve eser elementler**

Çinko, manganez, nikel, kobalt, kalsiyum, demir, askorbik asit ve alfatokoferolün vitiligodaki pigmentasyon sürecini etkilediği rapor edilmiştir.<sup>130-133</sup> Palumbo ve arkadaşları, memelilerde tirozinaz enziminin demir iyonları ile aktivasyonunun pigmentasyon sürecini değiştirebileceğini ortaya koymuşlardır.<sup>134</sup> Akyol ve arkadaşları vitamin E ilave edilmesi ile beraber ya da ilave edilmeksizin PUVA'nın etkilerini incelemiş ve vitamin E'nin klinik düzelme üzerine etkisi olmamasına rağmen PUVA tedavisi sonrası gelişen oksidatif stresten koruduğunu veya azalttığını bulmuşlardır.<sup>135</sup>

## 2.11.2. Vitiligo tedavisinde sıklıkla kullanılan immünomodülatör- immünosupresifler

Oral ve topikal kortikosteroidler, ACTH,<sup>121</sup> levamizol,<sup>136</sup> siklofosfomid, topikal flourasil, insan plasental ekstre, polipodium lökotoamları içerir.<sup>121</sup>

### 2.11.2.1. Topikal/intralezyonel kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler özellikle hastalığın başlangıç döneminde en fazla tercih edilen ilaçlardır. Hastalığın süresine, lezyonların lokalizasyonuna ve yaygınlık derecesine göre zayıf, orta etkili veya güçlü preparatlar seçilebilir.<sup>3</sup> Genellikle tedaviye güçlü steroidlerle başlayıp zayıf etkili olanlarla idame edilmesi önerilmektedir. Yeni lezyonların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri ve yüzdeki lezyonlarda iyileşmenin daha hızlı olduğu tespit edilmiştir.<sup>122,137</sup> Vücut yüzeyinin %10'dan azının tutulduğu hastalarda topikal kortikosteroidler ilk basamak tedavi olabilir.<sup>121</sup> Güçlü yerel kortikosteroidler çoğunlukla 3-4 ay boyunca günde bir kez uygulanır.<sup>124</sup> Betametazon 17-valerat ile yapılan bir çalışmada 4 aylık tedavi sonunda hastaların yaklaşık %70'inde tam veya kısmi iyileşme sağlanmış ve en iyi yanıtın yüz ve ekstremitelerde olduğu bildirilmiştir. Benzer diğer çalışmalarda %80'e varan iyileşme oranları bildirilmiştir. Klobetazol propionat ile yapılan bir çalışmada ise en iyi yanıtın esmer kişilerde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kısa süreli kullanımında herhangi bir lokal veya sistemik yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>138,139</sup>

Topikal kortikosteroidler ile tedavide, 2 ay sonunda hiçbir cevap alınamadıysa tedavi kesilmelidir. Eğer tedavi devam edilecekse atrofi belirtileri açısından her iki ayda bir inceleme gereklidir.<sup>1</sup> Yerel kortikosteroid kullanımında en sık karşılaşılan yan etki dermal atrofidir. Ayrıca uygulanan alanda akneiform lezyonlar, hipertrikoz ve telanjiektaziler gelişebilir.<sup>138</sup> Topikal adrenokortikotropik hormon (ACTH) jel ile yapılan çalışmalarda ise iyi sonuç alınmamıştır ve tedavi kesildikten sonra çok hızlı nüks geliştiği gözlenmiştir.<sup>137</sup>

İntralezyonel kortikosteroidler enjeksiyon yerinde ağrı ve deri atrofisine neden olurlar, deri atrofisi hastaların 1/3'nde görülmüştür. Mendel ve arkadaşları triamsinolon asetonoidi 5 mg/ml olacak şekilde 5 olguda 2-3 hafta uygulamışlar ve repigmentasyon oluşmadığını gözlemlemişlerdir.<sup>137</sup> Farklı yerel kortikosteroidler ile yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır, başarı oranları % 10-90 arasında değişmektedir.<sup>122,137</sup>

Sonuç olarak yerel kortikosteroidler başlangıç tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır fakat bu tedaviye cevap vermeyen veya iyileşme sonrasında nüks gelişen birçok hastada diğer tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>137</sup>

### **2.11.2.2. Sistemik Kortikosteroidler**

Vitiligonun tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin faydalarını öne süren çok sayıda rapor mevcuttur.<sup>140-142</sup> Steroidler inflamasyon alanlarına lökositler ve monositlerin göçünü azaltan potent antiinflamatuvar ve immünomodülatör ajanlardır. Aynı zamanda lenfatik sistemin aktivitesini azaltarak immün sistemi baskılar, immünglobülin ve kompleman konsantrasyonunu azaltır.<sup>70</sup>

Sistemik kortikosteroidlerin (yüksek doz pulse tedavi, mini pulse rejimler ve düşük doz günlük oral olarak) vitiligonun yayılmasını hızlı bir şekilde durduracağı ve repigmentasyonu indükleyeceği belirtilmiştir.<sup>142,143</sup> ACTH'nın enjeksiyon şeklinde uygulandığı bir çalışmada hastaların %80'inde değişen derecelerde yanıt alındığı bildirilmiş ve tedavi 2-4 hafta sürdürüldüğünde herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>138</sup>

Sistemik steroid tedavisi alan olgularda UV'nin tedavi etkinliğini arttırdığı dikkati çekmektedir. Bu tedavinin aktif yeni başlamış vitiligo hastalığında, diğer tedavilere yanıt alınmamış yaygın vitiligolu olgularda tercih edilmesi ve stabil vitiligoda uygulanmaması önerilmektedir. Steroid tedavisi kararı verilirken bilinen yan etkileri ve riskleri her zaman gözönünde bulundurulmalıdır.<sup>125</sup>

### **2.11.2.3. Metharman F**

Seks steroidleri ve tiroid hormonu karışımından oluşan tabletlerin günde iki kez vitiligolu olgulara verilmesi ile yapılan çalışmalarda 4 olguda başarılı sonuçlar alınmış ve histopatolojik olarak lezyon alanında melanosit sayısında ve keratinositler içindeki melanin granüllerinin yoğunluğunda artış gözlenmiştir.<sup>144</sup>

### **2.11.2.4. Levamizol**

Levamizol bir grup hastada, 4-48 ay süreyle tek başına veya yerel steroidlerle kombine halde haftada 2 gün 150 mg/gün dozunda kullanılmış ve çoğu hastada hastalığın yayılmasını durdurduğu saptanmıştır. Birkaç hastada şiddetli bulantı dışında yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>145</sup>

### **2.11.2.5. Siklofosfamid ve siklosporin**

Sistemik siklofosfamid ve siklosporinin vitiligo tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda olguların bir kısmında hastalık aktivitesinin baskılandığı ve repigmentasyon sağlandığı görülmüştür.<sup>138</sup>

### **2.11.3. Foto (kemo) terapi**

Tek başına güneş ışığına maruziyet yada fotoduyarlandırıcıların ağızdan veya topikal uygulamaları ile beraber güneş ışığı uzun zamandır vitiligo tedavisinde temel dayanak olmuştur.<sup>121</sup>

PUVA tedavisi, UVA ışığı ile kombine psoralen kullanımını ifade eder. En sık kullanılan psoralenler; methoksalen; 8-methoksipsoralen (8-MOP), 5-methoksipsoralen (5-MOP, bergapten) ve triksalen (4,5,8-trimethoksipsoralen, TMP)'dir. Triksalen artık ticari olarak bulunmamaktadır. Psoralenler gerek topikal olarak (topikal PUVA) gerekse oral olarak (oral PUVA) uygulanabilir.<sup>23</sup>

5-MOP ile gelişen repigmentasyonda 8 MOP'e benzer cevap oranları alınır. 5-MOP vitiligo tedavisi için daha uygun gibi görünmektedir. Çünkü yan etkiler özellikle de depigmente deriye olan fototoksisite daha düşük insidanda ve daha az görülür.<sup>146</sup>

Çocuklarda psoralen UVA tedavisine yanıt yetişkinlerden daha iyidir.<sup>138</sup>

### **2.11.3.1. Topikal PUVA tedavisi**

Psoralenlerin topikal uygulanması ile yapılan bu tedavi vücudun %20'sinden daha azının tutulduğu sınırlı lezyonu olan vitiligo vakaları için uygun bir tedavi seçeneğidir.<sup>121</sup> Etkilenmiş alana %0.05-0.1 8-MOP sürülür, 30 dakika sonra hasta uygun bir uzaklıktan artifisyonel UVA kaynağına maruz bırakılır. İlk maruziyetin süresi yaklaşık 30 saniye olup bu aşamalı olarak 15-30 sn artırılarak 10 dakikalık bir süreye ulaşılır. Bu uygulama haftada 2-3 kez yapılır. Normal deri ve gözlerin korunması gereklidir. Daha sonra etkilenen kısım su ve sabunla yıkanır ve güneş ışığından korunmak için bir güneşten koruyucu krem uygulanır. Lokal büll oluşumu, eritem, kaşıntı, perilezyonel hiperpigmentasyon ve ağrı azaltılabilir yan etkilerdir. Bu tedavinin yararları, total UVA dozunda bir azalmaya bağlı sistemik veya oküler toksisitenin olmamasıdır.<sup>147,148</sup>

### **2.11.3.2. Sistemik PUVA tedavisi**

Sistemik PUVA tedavisi topikal PUVA tedavisine direnç gösteren veya tutulum oranı %20'nin üzerinde olan hastalarda uygulanır. Bu tedavide uzun süredir en çok kullanılan 8-MOP (0.4-0.6 mg/kg) oral olarak alındıktan 1.5-2 saat sonra UVA uygulaması yapılır. Vitiligolu hastalar için başlangıç dozu 0.5-1.0 j/cm<sup>2</sup>'dir. Tutulan deride asemptomatik minimal eritem oluşuncaya kadar doz aşamalı olarak artırılır. Köbner fenomeni riskini azaltmak için belirgin fototoksisiteden kaçınılır.<sup>23</sup> Uygulama haftada 3-4 seans olacak şekilde yapılır. Psoralenlerin vitiligodaki moleküler etki biçimleri kesin olarak bilinmemektedir. PUVA melanosit proliferasyonunu uyarır ve vitiligo lezyonlarındaki arta kalan yedek follüküler melanositlerin proliferasyonunu sağlar. Buna ek olarak lezyonun çevresindeki pigmente sınırda da benzer değişiklikler ortaya çıkar. Repigmentasyon uyarılmış melanositlerin proliferasyonu ve depigmente

epidermise doğru göçü sonucu oluşmaktadır.<sup>7,147,149,150</sup> PUVA tedavisini takiben gelişen vitiligo ile ilişkili melanosit antijenindeki azalma vitiligoda melanositlere karşı antikora bağımlı hücresel aracılı sitotoksite sürecinin bloke olmasına katkıda bulunabilir.<sup>151,152</sup> Antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkileri olan faktörleri içermesinin yansısıra UV radyasyon aynı zamanda adezyon molekülleri olan ICAM-1, sitokin reseptörleri (IL-R 1 ve 2) ve growth faktör reseptörlerini kapsayan hücre yüzeyi ile ilişkili moleküllerin üretimini ve fonksiyonunuda düzenler. UV aynı zamanda deriyi infiltre eden T hücrelerinin apoptozisini de indükler.<sup>70</sup>

PUVA'nın oluşturduğu repigmentasyondaki anahtar faktörler, hastanın yaşı, motivasyonu, deri tipi, hastalığın şiddeti, lokalizasyonu, seans sayısı ve idamenin uygun dozda sürdürülmesidir. Psoralenlerle tedavide baskın olarak perifoliküler repigmentasyon paterni izlenirken, oral ve topikal kortikosteroidler diffüz bir repigmentasyon paterni oluşturur (Şekil 12). Ayrıca oral-topikal kortikosteroidlerle tedavide repigmentasyon hızı daha fazladır.<sup>121</sup> Psoralenlerin dış kök kılıfındaki inaktif folliküler melanositleri uyarak etki etmeleri nedeniyle repigmentasyonun uzun süreli ve stabil olduğu düşünülmektedir. Steroidlerle oluşan diffüz repigmentasyon hızlı oluşmakla birlikte etkisi melanosit rezervuarı üzerinden olmadığı için kısa sürelidir burada uyarının kalkması ile lezyonun tekrar depigmente duruma dönüştüğü düşünülüyor. Sonuç olarak vitiligoda repigmentasyon oluşum hızı ve stabilitesi tedavi yöntemi ile ilgili olduğundan farklı yöntemlerin kombine edilmesi ile en optimal sonuca ulaşılabilir.<sup>153</sup>

Elde edilmiş başarılı sonuçlara rağmen hastalardaki tedavi yanıtları oldukça değişkendir.<sup>102</sup> Total repigmentasyon vitiligolu hastaların sadece %15-20'sinde sağlanabilir.<sup>154,155</sup> PUVA'ya en iyi yanıt deri tipi 3 ve 4 olan koyu tenli kişilerde alınır. Maksimum repigmentasyon elde edebilmek için hastaların 100 seans üzerinde tedavi görmeleri gerekebilir. Genellikle 16-24. seansta pigment oluşumu gözlenmekle birlikte bazı hastalarda daha erken yanıt alınabilir.<sup>138</sup> Vitiligolu olgularda PUVA tedavisiyle ilk 30 seansta repigmentasyon başlamamışsa farklı tedavi metodlarına geçilmesi önerilmektedir. Tam repigmentasyon olan olgularda ise nüks sık değildir ancak parsiyel repigmentasyon gelişmiş lezyonlarda birkaç ay içinde lezyonda pigment kaybına sıkça rastlanmaktadır.<sup>156</sup>

Gövde, ekstremitelerin proksimali ve yüzde tedaviye yanıt iyi iken ekstremitelerin distal kısımları, periorifisyal veya akral bölgelerde cevap yetersizdir (Şekil 13). En az repigmentasyon özellikle ekstremit distallerinde ve dudakta oluşmaktadır.<sup>147,149,150</sup> Tedaviye az yanıtın alındığı bu bölgelerde PUVA diğer ilaç ya da yöntemlerle kombine uygulanabilir.<sup>157</sup>

Hastalar UV absorbe eden gözlükler ile korunmaları yönünde uyarılmalı ve tedaviden sonraki 24 saat boyunca direkt veya filtre güneş ışığından uzak durmalıdırlar.<sup>7</sup> Yakın zamanda PUVA tedavisinin kapsamı inatçı vitiligonun cerrahi tedavisi süresince ve cerrahiye takiben olacak şekilde yaygınlaştırılmıştır. PUVA ile indüklenen pigmente epidermal greftleme uygulamalarının konvansiyonel tedaviden daha etkili gibi görüldüğünü gözlemlemişlerdir.<sup>158,159</sup> Başka bir çalışmada, epidermal otogreftleme ile vitiligo tedavisi öncesinde PUVA ile hazırlanmasının melanosit sayısında artışı indüklediğini ve böylece klinik sonuçların iyileştiğini bulmuşlardır.<sup>160</sup>

Ermis ve arkadaşları 35 vitiligolu hasta üzerinde çalışmış ve topikal kalsipotriolün eş zamanlı kullanımının daha düşük bir UVA dozu ile daha hızlı bir pigmentasyonun elde edilerek PUVA'nın etkinliğini güçlendirdiğini vurgulamışlardır.<sup>161</sup>



**Şekil 12.** Sistemik PUVA tedavisi ile oluşan perifoliküler repigmentasyon paterni



**Şekil 13.** Sistemik PUVA tedavi öncesi, tedavi arası ve tedavi sonrası belirgin repigmentasyonun gözlemlendiği vitiligolu olgu



### **2.11.3.3. PUVASOL Tedavisi**

Solar UVA ile psoralen (PUVASOL) normalde ya güneş ışığının bolca ulaşılabildiği ülkelerde ya da artifisiyal bir UVA'nın istendiği durumda bunu kolaylaştırmak için kullanılır. Burada oral veya topikal fotoduyarlandırıcılar kullanılır. Trisoksalen 0.6 mg/kg veya 5 methoksipsoralen 1.2 mg/kg'den tercih edilir ve bunlar güneş ışığına maruziyetten 2-4 saat önce uygulanırlar.<sup>7,162</sup> PUVASOL tedavisi 8-MOP ile de uygulanabilir. Başlangıçta 5 dakika gün ortası güneşinde (sabah 10, öğleden sonra 15 saatleri arası) kalan hastalar için bu süre 5'er dakika artırılarak 30 dakikaya tamamlanır. Haftada 3 kereden fazla uygulanmamalıdır ve hastaların hep aynı saatte güneşe çıkmaları gerekmektedir. Önlem olarak güneş gözlüğü ve güneşten koruyucu krem kullanılmalı ve karaciğer fonksiyon test ölçümleri yapılmalıdır.<sup>3</sup>

### **2.11.3.4. PUVA Banyo Terapi**

Bu tedavi yöntemi banyo suyuna 0.5 mg/l 8-MOP eklendikten sonra hastaların 20 dakika boyunca suda bekletilmesi sonrasında UVA uygulanması esasına dayanır. Başlangıç dozu 0.1-0.2 j/cm<sup>2</sup>'dir.<sup>3</sup> Bu yöntemle deri kanseri riski azalır ve tedavi sonrası gözlerin korunmasına da gerek kalmaz.

### **2.11.3.5. Minoksidil PUVA**

Yayınlanan bir olguda topikal minoksidil uygulaması ve PUVA kombinasyonunun kontrol vitiligo alanlarına uygulanan tek başına PUVA'ya oranla daha fazla repigmentasyon geliştirdiği bildirilmiştir.<sup>7</sup>

### **2.11.3.6. Khellin ve UVA (KUVA)**

Khellin'in yapısı ve fotokimyasal özellikleri 8-MOP'a benzer.<sup>121</sup> Yapılan çalışmalarda oldukça etkili ve güvenliği olduğu kararına varılmıştır.<sup>163</sup> Khellin UVA ile

birlikte fototoksisiteye neden olmaz ve psoralene benzer biçimde yalnızca pigmentasyonu uyandır. Mutajenik ve karsinojenik etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir. Genellikle iyi tolere edilir, bazı hastalarda özellikle tedavinin ikinci haftasında bulantı ve baş dönmesi gözlenmiştir. Bir ve iki yıl gibi uzun dönemli kullanımlarında ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>137</sup> Tedavi takibinde karaciğer enzimleri izlenmelidir eğer yükselme saptanırsa tedavi kesilmelidir. Khellin oral ve topikal olarak UVA kombinasyonu ile kullanılabilir.<sup>138</sup>

### **2.11.3.7. Fenilalanin ve UVA (PAUVA)**

Fenilalaninin oral veya lokal formunun UVA, UVA+UVB ve doğal güneş ışığı ile kombine halde kullanıldığı çok sayıda çalışma vardır. Tedavi sonuçları değişken olmakla birlikte %80'e varan iyileşme oranları bildirilmiştir.<sup>138</sup> Oral formda 50 mg/kg dozunda kullanılır aynı anda UVA'ya maruziyet ve 30 dakika süre ile gün ışığına maruziyet birkaç seans sonra belirgin repigmentasyon ile sonuçlanabilir. Alternatif olarak vitiligo makülleri üzerine topikal %10'luk fenilalanin jel sürülüp ve 15 dakika sonra gün ışığına maruz bırakılması ile de iyi sonuçlar alınmış ve buna ilaveten oral tedavi verildiğinde daha da gelişme kaydedilmiştir. Hiçbir yan etki görülmemiştir.<sup>121</sup> Fenilketanüri hastalarda kullanılması kontrendikedir.<sup>138</sup>

### **2.11.3.8. Tirozin veya L-dopa ile UVA Kombinasyonu**

L-tirozin ve UVA kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilememiştir. Piyasadaki bazı kapaticı ürünler tirozin içermektedir. UVA maruziyeti olmaksızın veya UVA etkileşimi ile birlikte bu ürünlerin pigmentasyon yapıcı etkilerine rastlanmamıştır.

Levodopa ve UVA kombinasyonu kullanılarak yapılan benzer çalışmalarda da hastaların hemen hemen tamamında iyileşme elde edilememiştir. Bu verilere göre tirozin ve DOPA'nın UVA ile birlikte veya tek başlarına vitiligo tedavisinde etkili olmadıkları sonucuna varılmıştır.<sup>137</sup>

### 2.11.3.9. Dar band UVB Fototerapi

Son yıllarda dar band UVB fototerapinin (NBUVB) vitiligo tedavisinde etkili olduğu üzerinde durulmaktadır.<sup>164</sup> Bir meta-analiz çalışmasının sonuçları dar band UVB'nin (%63), PUVA'ya (%57) göre daha etkili olduğunu göstermiştir.<sup>165</sup> İnterlökin (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , lökotrien C4 gibi sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin melanositlerin mitogenezi, melanogenezi ve melanosit migrasyonunu indüklediği gösterilmiştir.<sup>166</sup> Bir çalışmada UVB radyasyonu uygulandıktan sonra endotelin-1, IL-1  $\alpha$  ve tirozinaz ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır. Böylece dar band UVB fototerapinin vitiligodaki etki mekanizması henüz tam olarak<sup>167</sup> aydınlatılamamış olsa da immün yanıtın düzenlenmesi yanısıra melanosit mitogenezi, melanogenez ve melanosit migrasyonunda da önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>168</sup>

Ayrıca dar band UVB fototerapinin karsinojenik etkisi daha düşüktür ve oral tedavi gerektirmemektedir.<sup>164</sup> PUVA'ya göre daha az eritem ve kserozis gelişimi, vitiligo alanlarında daha az hiperkeratoz oluşumu, normal deri bölgelerindeki pigmentasyonun çok belirgin olmaması, perilezyonel hiperpigmentasyon gelişmemesi, gebelerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilir olması ve topikal tedavi alan hastalara göre daha az tedavi süresi gerektirmesi dar band UVB fototerapinin belirgin üstünlükleridir.

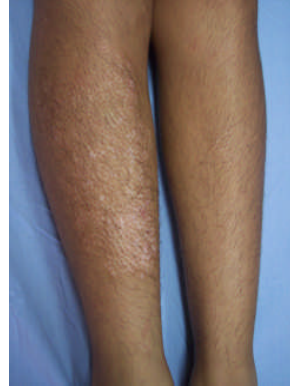
Yaklaşık 6 ay boyunca haftada 3 kez dar band UVB fototerapi uygulanarak yapılan bir çalışmada %42.9 repigmentasyon sağlanmış en iyi cevabın gövdede ve ekstremitelerin akril bölgeleri dışında yerleşen lezyonlarda elde edildiği bildirilmiştir.<sup>169</sup> Dar band UVB'nin dirençli olgularda etkili olmadığı söylene de bunun aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>164</sup> (Şekil 14, 15a, 15b)



**Şekil 14.** Dar band UVB fototerapi sonrası perifoliküler repigmentasyon gelişimi



**Şekil 15a.** Dar band UVB fototerapi öncesi vitiliginöz maküller



**Şekil 15b.** Dar band UVB fototerapi sonrası belirgin repigmentasyonun görüldüğü vitiligo olgu

Geniş band UVB tedavisi de etkindir ancak eritem ve deride aktinik hasar oluşturması ve özellikle karsinojenik olması kullanımını kısıtlamıştır.<sup>170</sup>

Odaklanmış mikrofototerapide UVB ışını 280-315 nm'lik spektrum ile yalnızca hipomelanotik derinin üzerine verilir. Hastaların %25'inde mükemmel sonuç alınır. Bu tedavi seçeneği pahalı ekipmanlar ve eğitimli personel gerektirdiğinden çoğu hasta için uygulanabilirliği zordur.<sup>1</sup>

#### **2.11.4. Psödokatalaz**

Vitiligoda epidermisdeki hücrel vakuolizasyon ve düşük katalaz seviyesi olmasından dolayı major oksidatif stresin gelişiyor olabileceği düşünülmektedir. Tek başına psödokatalaz krem ya da dar band UVB ile kombine kullanımın bu oksidatif stresi azaltması olası olup böylece vitiligo repigmentasyonunu sağlaması mümkündür.<sup>171</sup> Bu sadece deney aşamasında olan bir moleküldür.

#### **2.11.5. Excimer Lazer**

Lokalize etkilenmiş bir alana yüksek doz ışık sağlama avantajına sahiptir ancak çevredeki deriye gereksiz maruziyetten kaçınmak gerekir.<sup>172,173</sup> Excimer lazer ile yapılan bir çalışmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Lazer tedavisinin özellikle stabil dönemdeki vitiligo hastalarında kullanılması önerilmektedir.<sup>172</sup>

#### **2.11.6. Helium-Neon Lazer**

Yapılan bir çalışmada düşük enerjili Helium Neon lazerin (632.8 nm) metogen salınımını uyarak belirgin şekilde melanosit göçü ve proliferasyonunu stimüle ettiği bulunmuştur.<sup>174</sup>

#### **2.11.7. Diğer Topikal ve Oral Tedaviler:**

##### **2.11.7.1. Kalsipotriol**

Vitiligolu deride bulunan hasar görmüş kalsiyum hemostazının nedensel bir faktör olabileceği düşünüldüğünden topikal kalsipotriol denenmiştir. Son zamanlarda melanositlerde 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> reseptörlerinin varlığı da açıklanmıştır. Ancak bunların melanogenezdeki rolleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bir çok araştırmacı 1.25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>'ün melanin sentezinin regülasyonunu ile ilgili olduğunu öne sürmektedir.<sup>175</sup> Topikal kalsipotriol ile sıklıkla marjinal repigmentasyon izlendiğinden melanositler üzerinde kemoatraktan etki de oluşturduğu düşünülebilir.<sup>153</sup> Topikal kalsipotriol monoterapi şeklinde veya psoralen UVA ile kombine kullanılmış

olup iyi sonuçlar elde edilmiştir.<sup>176,177</sup> Vitiligo tedavisinde PUVA veya dar band UVB'ye kalsipotriol kremin eklenmesi ile repigmentasyonda artış olduğu gösterilmiştir.<sup>177,178</sup>

### 2.11.7.2. Takrolimus

Deneyisel araştırmalarda vitiligo patogenezinde hücresele ve hümorele immün mekanizmaların rol oynadığı gösterildiğinden hastalığın tedavisinde immünomodülatör ilaçlar denenmektedir. Son yıllarda üzerinde en fazla araştırma yapılan immünomodülatör ilaçlardan biri de takrolimustur. Takrolimus T hücre aktivasyonunu baskılayarak ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5,  $\alpha$  interferon, TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi proinflatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek etki gösterir.<sup>138</sup> Aynı zamanda Langerhans hücresi, bazofil ve mast hücre fonksiyonları ile de etkileşir.<sup>179,180,181</sup> Takrolimus özellikle çocuklarda steroid atrofisinin kortikosteroid kullanımını sınırladığı olgularda kullanılabilir. Diğer tedavi seçeneklerinde de olduğu gibi takrolimus ile en iyi sonuçlar yüz ve boyun bölgelerinde kullanıldığında alınmıştır.<sup>182</sup> Uygulama alanında hafif yanma ve batma hissi dışında herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Hastaların kendi kendilerine uygulayabileceği hızlı etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>183</sup> Bir grup hastada topikal takrolimus ve klobetazol propionat preparatlarının etkinliği karşılaştırılmış ve her iki ilacın etkisinin eşit olduğu gözlenmiştir.<sup>184</sup> Takrolimus kollajen sentezi ve keratinosit proliferasyonuna etki etmediğinden uzun süreli kullanımında deride atrofiye yol açmaz.<sup>182</sup> Bu nedenle çocuklarda ve göz kapakları gibi derinin daha ince olduğu alanlarda güvenle kullanılabilir.<sup>182,184</sup> Bu immünomodülatör ilacın etkinliği vitiligodaki melanosit hasarının otoimmün hipoteze ait olduğuna dair yeni bir kanıttır.<sup>182</sup> İnsanlarda takrolimusun fotokarsinojenik potansiyeline ait herhangi bir kanıt olmamasına rağmen antijen sunan dendritik hücreler ile sağlanan antitümör aktivitesindeki değişiklikler gözardı edilemez.<sup>179</sup> Bundan dolayı tedavi süresince güneşten korunma sağlanmalıdır.<sup>182</sup>

### 2.11.7.3. Topikal Prostoglandin Analogu

Prostoglandin E<sub>2</sub>'nin (PGE<sub>2</sub>) sıçan derisine uygulandığında melanosit yoğunluğunu arttırdığı ve histolojik çalışmalarda ise melanogenezi uyardığı görülmüştür. Jel formundaki PGE<sub>2</sub> 27 vitiligolu hastada kullanılmış ve 15'inde tam veya belirgin repigmentasyon sağlanmıştır. Bazı hastalarda perilezyonel hiperpigmentasyon ortaya çıkması sebebiyle tedavi kesilmiştir. İlaç tüm hastalarda iyi tolere edilmiş fakat birkaç hastada hafif irritasyon gözlenmiştir.<sup>185</sup>

### 2.11.7.4. Plasental Ekstre (Melagenina)

İnsan plasentası melanositlerde mitozu ve melanogenezi uyaran biyoaktif moleküller açısından oldukça zengindir. Bu moleküller arasında endotelin-1 ve ACTH sayılabilir.<sup>186</sup> Melagenina günde 3 kez kullanılır ve bir kez uygulamadan sonra 15 dakika süreyle güneş ışığı veya infraruj ışınına maruz bırakılır. Alkolik derivesi melagenina I, alkol içinde pürfüriye ve çözünmez halde bulunan şekli melagenina II olarak adlandırılır, etkinlikleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.<sup>137</sup> Bu tedavi yöntemi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları değişken olmasına rağmen etkin olduğundan söz edilmektedir.<sup>122</sup> Uygulama esnasında herhangi bir lokal veya sistemik yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>137</sup>

### 2.11.7.5. 5-Florourasil

Yapılan çeşitli çalışmalarda 5-florourasilin (5-FU) dermabrazyonla kombine halde etkili olduğu görülmüştür. Vitiligolu alana dermabrazyon uygulandıktan sonraki 7-10 gün boyunca 5-FU günde 2 kez oklüzyon şeklinde uygulanır. En erken 1 ayda repigmentasyon görüldüğü bildirilmiştir.<sup>137</sup> 5-FU'nun hangi mekanizma ile repigmentasyon meydana getirdiği bilinmemektedir. Yan etkileri arasında köbnerizasyon ve infeksiyon yer alır.<sup>122</sup>

### 2.11.7.6. Nitrojen Mustard

Nitrojen mustardın (Mekloreタミン) uygulama alanında hiperpigmentasyon yapıcı etkisi iyi bilinmektedir. Bu etkiyi melanositler içindeki melanozomları artırarak yapar.<sup>137</sup>

### 2.11.8. Diğer Tedaviler

Çok sayıda kemoterapötik ajan zaman zaman denenmiş ancak bunların hiçbiri tam olarak başarı testini geçememiştir. Bunlar arasında dikkate değer olanlar klofazimin, tar/anthralin, topikal minoksidil, thiambutasine, antimalaryal, Levodopa, UVA+mepacrine, lityum tuzları, Ginkgobiloba, Picrarhiza kurroa, pentoksifilin, intralezyonel tetracosactid, iyontoforez %1'lik meladinin sodyum tuzu ile topikal melanotropin'dir.<sup>121</sup>

### 2.11.9. Cerrahi Tedavi

Vitiligoda seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi genellikle başarılıdır. Hasta seçimi için genel kriterler:

- Medikal tedavinin daha fazla pigmentasyon oluşturamadığı dirençli vitiligo lezyonları
- Son 2 yıl içerisinde yeni vitiligo lezyonu gelişmeyen hastalar
- Hem verici hem de alıcı bölgenin deri beslenmesinin iyi olduğu atrofi ve skarlaşma görülmeyen alanlar
- Genel olarak sağlıklı hastalarda kanama diyatezi, deri enfeksiyonu ve keloid oluşumuna eğilim öyküsü olmayanlar.<sup>187</sup>
- Köbner fenomeni negatif olan hastalar
- 12 yaşından büyük olan hastalar
- Minigreftleme testinin pozitif olduğu hastalar (greftlerin etrafında repigmente halo gelişimi hastalığın stabil olduğunu gösterir).<sup>23</sup>

Cerrahi teknikten bağımsız olarak segmental vitiligo cerrahi tedavi için en iyi adaydır.<sup>1</sup>

Değişik cerrahi teknikler tanımlanmıştır.



### **2.11.9.1. Kısmi (Split) Kalınlıkta Deri Greftleri**

Tüm greftlemeler melanosit içermeyen hastalıklı deri alanının yerine melanosit içeren derinin konulması esasına dayanır. Pigmente deri alanından alınan (tercihen gluteal bölge iç-üst kadrandan) greft vitiligolu alana implante edilir. Tedavinin ilk haftasından sonra yapay veya doğal UV uygulaması repigmentasyonu hızlandırır. İlk pigmentasyon gelişimi 3.-6. aylarda olacaktır.<sup>188</sup> Göz kapakları, dudak, labia ve penis dahil vücudun herhangi bir bölgesinde uygulanabilir. Başarı oranı %78-91'dir. Komplikasyonlar nadirdir ve milia, keloidler, verrukayı içerir.<sup>121</sup>

### **2.11.9.2. Otolog Epidermal Greft Transplantasyonu**

Çok ince epidermal greftler, ultra ince epidermal greftler; normal pigmente deriden dermatomal (shave biyopsi metodu ile) olarak alınan çok ince (0.03 mm kalınlıkta) epitel greftler, dermabrazyonla veya lazerle hazırlanan alıcı alana transplante edilirler. Bu tedavi metodu ile 6 ay sonunda olguların %42.5'inde, %100'e yakın oranda pigmentasyon elde edilmiştir.<sup>189</sup>

### **2.11.9.3. Emme Bülü Greftleme**

Özel bir emici alet bül oluşturmak için kullanılır. Bülün tavanı (burası melanositleri içerir) verici bölgeden ince makaslarla alınır alıcı bölgeye nakledilip üzeri yapışkan olmayan örtüyle 1 hafta süre ile örtülüdür.<sup>190,191</sup> Aksilla, avuç içleri ve ayak tabanlarında kullanılamaz. Deneyimli ellerde sonuçlar minimal komplikasyonla oldukça iyidir.<sup>192</sup>

### **2.11.9.4. Mini Greftleme**

Komplikasyon riski diğer cerrahi tedavi metodlarından daha düşük olduğundan sık tercih sebebidir. Punch biyopsi aleti ile alıcı bölgeden 3-4 mm aralıklı olarak 1-1.2 mm çaplı 0.5-1 mm derinlikte deri çıkarılır ve verici (tercihen gluteal) bölgedeki 3x3 cm'lik bir alandan aynı kalınlıkta punch biyopsi aleti ile yaklaşık 100-120 mini greft alınır. Greftler alıcı bölgeye ekildikten sonra antibiyotikli krem uygulanır yapışmayan bir yara örtücü ile kapatılır<sup>193,194</sup>. Bu tedaviye segmental vitiligo en iyi cevabı verir.<sup>195</sup>

#### **2.11.9.5. Kültürü Edilmemiş Melanosit/Keratinosit Greftlemesi**

Basit, güvenli ve etkili bir tedavidir. Tedavi edilen hastaların %70'inde repigmentasyon sağlanır. CO<sub>2</sub> lazer kullanılarak dermabrazyon yapılan vitiligolu deriye melanosit/keratinosit süspansiyonu uygulanmış ve %85-100'e kadar değişen oranlarda cevap alınmıştır.<sup>121</sup>

#### **2.11.9.6. Kültürü Edilmiş Melanosit Süspansiyon Greftlemesi**

Kültürü edilmiş otolog melanositlerin greftlenmesi özel laboratuvar deneyimi gerektiren pahalı bir tekniktir; greftler saf melanosit içerir ve melanositler keratinositlerle karıştırılabilir.<sup>23</sup> Pigmente hücreler normal deriden traşlama şeklinde biyopsi ile alınıp birkaç büyüme faktörü ile invitro şartlarda kimyasal besiyerinde çoğaltılır. Böylece çok küçük bir donör alan kullanılarak büyük miktarda saf otolog melanosit elde edilmesi, cerrahi gerektiren yaygın hastalığı olanlar için iyi bir tedavi seçeneği olmuştur.<sup>121</sup>

#### **2.11.9.7. Kültürü Edilmiş Epidermal Greftleme**

Verici alandan shave biyopsi ile alınan bazal membran içeren epidermis serum olmayan üreme ortamlarında çoğaltılır ve hazırlanan alıcı alana parçalar halinde transplante edilir. Epidermis parçaları ile yapılan bu tedavide başarı oranları yüksektir.<sup>189</sup>

#### **2.11.9.8. Saç Follikülü Greftlemesi**

Sadece saçlı deride kullanılabilir. Diğer punch greftleme yöntemlerine göre daha az geçerli bir yöntemdir.<sup>121</sup>

#### **2.11.10. Mikropigmentasyon**

Vitiligo yamalarının kozmetik olarak dövme gibi yöntemlerle kapatılması eski zamanlardan beri uygulanmaktadır. Mikropigmentasyon, vitiligolu hastalarda pigment transferinin hastanın normal derisi ile uyum sağlayacak şekilde yapılmasının bilimsel bir yoludur. Uzun süreli tedaviden sonra bile pigment oluşumunun zor olduğu dudaklar,

distal falanksalar, diz, dirsekler, aksilla ve genital bölge mikropigmentasyon için uygun belirli alanlardır. Hastalar bazen bu işlemi cerrahi tedaviye tercih ederler. Burada genellikle nonallerjik demir oksit pigmenti tercih edilir. Pigmente karşı allerjik reaksiyon veya köbnerizasyon tarif edilmemiştir.<sup>121</sup>

### 2.11.11. Depigmentasyon Tedavisi

Pigmente derinin çok az olduğu vitiligolu hastalarda kozmetik iyilik sağlamak için depigmentasyon yapıcı ilaçlar kullanılabilir. Vitiligoda bu amaçla hidrokinonlar kullanılmaktadır.<sup>122,147</sup> Monobenzileter hidrokinonlu (MBEH) yerel preparatlar melanin sentezini önemli ölçüde baskırlar. MBEH %20'lik konsantrasyonda ve 1-10 ay boyunca günde iki kez kullanılır. MBEH tirozinazı kompetitif olarak inhibe eder, melanize melanozomların sayısını azaltır ve melanosit organel lizisine neden olur. Bu tedavi ile en son depigmente olan ve tedavi sonrasında repigmentasyon oluştuğunda repigmentasyonun görüldüğü ilk komponent kıllardır. On ay gibi bir sürede depigmentasyon sağlanır.<sup>7</sup>

Hastaların tedaviye verdikleri yanıt deri tipine göre değişkenlik göstermektedir. Deri tipi 1 ve 2 olanlarda belirgin bir renk değişikliği elde edilememektedir.<sup>137</sup> MBEH ile elde edilen depigmentasyonun kalıcı olduğu düşünülse de bir güneş yanığı hatta şiddetli güneşe maruziyet sonrası özellikle perifoliküler repigmentasyon görülebilir. Hidrokinoninin %20'lik bir krem içindeki monometileteri MBEH'ye bir alternatif olarak kullanılabilir.<sup>196</sup> İlacın başlıca yan etkileri eritem, kaşıntı, kontakt dermatiti kapsar.<sup>121</sup>

MBEH tedavisinden sonra kalan rezidüel pigmente alanların kriyoterapi veya lazer uygulamaları ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir.<sup>197</sup> Depigmentasyon sağlamak amacı ile vitiligolu olgularda Ruby lazer kullanılabilir.<sup>137,170</sup> Yaydıkları lazer atımları 694 nm dalga boyunda olup total depigmentasyon hastaların çoğunda meydana gelmektedir. Skar oluşumu hiç gözlenmemiştir. Bununla birlikte lazer tedavisinin pahalı ve ağırlı olması nedeniyle lokal anestezi ajan kullanımı gerektirmesi dezavantajlarıdır.<sup>197</sup>

## **2.11.12. Kozmetik Çözümler**

### **2.11.12.1. Kamuflaj ve makyaj**

Özellikle yüz, boyun ve eller gibi görünen bölgelere kozmetik amaçla lezyonu geçici olarak gizleyen kapaticılar kullanılabilir. Bunlar sürekli uygulanabilir ve dış etkenlere karşı dirençlidirler.<sup>122</sup> Dihidroksiaseton iyi bilinen bir kapaticıdır, özellikle lokalize vitiligo için uygulanması kolay ve iyi kozmetik sonuç sağlanan bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.<sup>198</sup> Renk koyulaştırıcı losyonların da iyi bir görüntü sağladığı bildirilmiştir. Bu losyonlar deri tipi 1-3 arasında olanlarda daha iyi sonuç vermektedir.

138

### **2.11.13. Psikoterapi, Psikiyatrik Tedavi, Yardımcı Tedaviler**

Bu hastalığın yaşam kalitesine olan etkisi çoğu hastada çok ciddidir. Hastalığın doğası, tedavi seçenekleri ve bunların sınırlarının açıklanması gereklidir ve bu herhangi bir tedavinin olmadığı söylenmesi ve vitiligonun sadece kozmetik bir bozukluk olduğuna dair kadenci bir yaklaşımdan daha yararlıdır.<sup>23</sup> Hastalara hastalıklarının seyri, tedavisi, hastanın genel sağlığı ve genel sağlığı ile hastalığın ilişkisi hakkında bilgi verilmelidir. Psikoterapi ve davranış tedavilerinin standart tedavilerle birlikte uygulanması tedavide başarı oranını artıracaktır. Vitiligolu hastaların sosyal yaşamlarında belirgin bir rahatlama meydana gelecek ve aynı zamanda hastaların özgüvenleri de artacaktır.<sup>199</sup>

## **2.12. SEYİR VE PROGNOZ**

Vitiligonun başlangıcı sinsidir, hastaların çoğu bahar veya yaz aylarında özellikle güneşe maruz kalan alanlarda tutulan ve tutulmayan deri arasındaki kontrast artışı sonucu bu dönemde depigmente yamalarının farkına varırlar.<sup>23</sup> Hastalığın yaygınlığı ile süresi arasında korelasyon bulunamamıştır. Belkide bu vitiligonun zaman içerisinde artma ve azalma eğilimini yansıtmaktadır. Ancak genel olarak daha erken yaşta hastalığın başladığı kişilerde daha geniş lezyonlar olma eğilimi vardır.<sup>15</sup>

Vitiligonun seyri öngörülemez; vitiligonun doğal seyri sıklıkla yavaş progresyon şeklindedir, ancak uzun süre stabil kalabilir veya hızlı şekilde ilerleyebilir. Yeni depigmente maküllerin görülmesi ile daha yaygın hale gelebilir veya önceden var olan lezyonların merkezden perifere genişlemesi şeklinde veya her iki şekilde de birlikte olabilir.<sup>23</sup> En yaygın seyir mevcut maküllerin yavaş yavaş yaygınlaşması ve yenilerinin periyodik gelişimidir.<sup>1</sup> Bir hafta hatta birkaç gün içinde gelişerek tüm vücut tutulumun görüldüğü vakalar da bildirilmiştir. Vitiligoda spontan repigmentasyon sık değildir ve güneşe maruz kalan alanlarda hastaların %10-20'sinde bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Vitiligoda repigmentasyon kıl folliküllerindeki DOPA negatif amelanotik melanositlerin bir nedenle aktive olarak çoğalması, melanin üretmesi ve diğer depigmente alanlara göçüyle başlamaktadır.<sup>200,201</sup> Vitiligoda perifolliküler repigmentasyon paterni dışında diffüz, marjinal ve kombine paternler de görülebilir. Topikal uygulanan ilaçların melanositler üzerinde oluşturdukları kemoatraksiyon ile de çevredeki sağlıklı deriden migrasyon olduğu düşünülebilir, marjinal repigmentasyon bu görüş ile açıklanabilir. Repigmentasyon diffüz olarak başlarsa hızının perifolliküler patternden çok daha fazla olduğu görülmüştür ancak perifolliküler repigmentasyonun (%91.7) diffüz formdan (%58.7) çok daha stabil olduğu dikkat çekmiştir. Pigmenti tutabilme yeteneği uyarının kaynağı ve aktivasyon bölgesi ile ilgilidir.<sup>153</sup> Eğer hastalık birkaç yıldır mevcutsa veya akral tutulum hakim ise, ne spontan repigmentasyon ne de tedaviye yanıt pek olası değildir. Atopik dermatitli hastalarda vitiligo dirençli ve şiddetlidir.<sup>3</sup> Segmental vitiligo genellikle çok stabildir. Farklılaşma periyodu sıklıkla bir yıldan kısadır ve anlamlı spontan repigmentasyon nadirdir. Fokal vitiligo bir süre stabil olmasına rağmen jeneralize vitiligo öncüsü de olabilir.<sup>1</sup>

Vitiligoda hastalığın aktivitesi ile ilgili klinik değerlendirme konusunda bir fikir birliği ve geçerli skorlama sistemi yoktur. Gerek aktif gerekse stabil vitiligo için yapılan tanımlamalar evrensel olarak kabul görmemiştir. Vitiligoda iyi prognostik faktörler: yüz, boyun, göğüs, kollar ve bacaklarda lokalize lezyonların varlığıdır. Kötü prognostik faktörler; lezyonların yaygın olması, mukozal tutulum olması, el ve ayak parmaklarında lezyon lokalizasyonunun olmasıdır.<sup>202</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde vitiligo tanısı alan, Şubat 2005 ile Haziran 2006 tarihleri arasında başvuran 103'ü retrospektif ve Kasım 2006 ile Aralık 2006 tarihleri arasında 15'i prospektif, yaşları 6-72 arasında değişen 48'i erkek, 70'i kadın toplam 118 hasta alındı.

Değerlendirmeye alınan hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı ve Wood ışığı muayenesi ile vitiligo tanısı kesinleştirildi. Prospektif olarak çalışmaya alınan hastalara yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Hastalar yaş, cinsiyet, vitiligonun klinik tipleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ailede vitiligo anamnezi, hastalık başlamadan önceki stres varlığı, birlikte diğer otoimmün sistemik ve deri hastalıkları varlığı, Köbner fenomeni varlığı yönünden ayrıntılı bir şekilde sorgulandı.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan vitiligoya eşlik edebilen etyolojilerinde otoimmünitenin suçlandığı hastalıklar olan otoimmün tiroid hastalığı, diabetes mellitus, Addison hastalığı, pernisyöz anemi, primer bilier siroz, hipoparatiroidi, otoimmün hemolitik anemi, lupus eritematozus, skleroderma ve morfea, otoimmün hepatit, myastenia gravis, halo nevüs, alopesi areata, malin melanoma, multiple skleroz, romatoid artrit, sarkoidoz, Sjögren sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığı yönünden ayrıntılı anamnez alındı. Halo nevüs gözlenen hastalar ayrıca epiluminescence mikroskopi ile incelendi.

Çalışma kapsamına prospektif olarak alınan 15 hastanın rutin klinik muayenelerinin yanısıra vitiligo hastalığına eşlik edebilen diğer sistemik otoimmün hastalıkların varlığını saptamak amacı ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışılmak üzere hastalardan serumda serbest triiyodotironin (ST<sub>3</sub>), serbest tiroksin (ST<sub>4</sub>) ve serum TSH düzeyi, anti-mikrozomal antikor, anti-tiroglobulin antikor, asetilkolin reseptör antikor, açlık kan şekeri, serum kortizol, serum

adrenokortikotropik hormon (ACTH), vitamin B<sub>12</sub>, kalsiyum (Ca), parathormon (PTH), tam kan sayımı, gaitada gizli kan istendi. Ayrıca hastalardan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Romatoloji Laboratuvarında immüno Floresan yöntem ile çalışılmak üzere anti-düz kas antikor, anti-pariyetal hücre antikor (APA), antinökleer antikor (ANA) ve anti-DNA, anti-mitokondriyal antikor ve ELİZA yöntemi ile çalışılmak üzere anti-SSA (anti-Ro) antikor, anti-SSB (anti-La) antikor, anti-Jo-1 antikor, anti-ribonökleoprotein (anti-RNP) antikor, anti-topoizomeraz-1 (Scl-70) antikor, anti-sentromer antikor düzeyleri istendi ve antikor pozitifliği saptanan olgular ilgili bölümlere konsülte edilerek tanı ve tedavi yönünden değerlendirildi.

Çalışma kapsamına retrospektif olarak alınan, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde vitiligo tanısı konmuş olan 103 olgunun bilgisayar kayıtlarında mevcut olan yukarıda belirtilen verileri değerlendirildi.

Üç vitiligolu hastadan depigmente makül, lezyon kenarı ve perilezyonel normal deri alanlarından olmak üzere üç ayrı bölgeden histopatolojik inceleme için biyopsi alındı.

Veriler SPSS 15.0 programında değerlendirildi, T-Test ve Mann-Whitney Test İstatistik metodları ile analiz edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda vitiligo tanısı alan yaşları 6 ile 72 (ortalama 29.6) arasında değişen 48(%40.7)'i erkek, 70(%59.3)'i kadın toplam 118 hasta değerlendirildi.

Hastaların 29(%24.6)'u çocuk (15 yaş ve altı), 89(%75.4)'u ise erişkin (15 yaş üzeri) hasta idi. Çocuk hastaların 17(%58.6)'si kız, 12(%41.4)'si erkek hasta idi.

Çalışma kapsamına alınan hastaların hastalıklarının başlangıç yaşı en erken 4, en geç 71 yaşlar arasında saptanmış olup ortalama başlangıç yaşı 19.5 olarak bulundu. Olguların hastalıklarının başlangıç yaşı erkeklerde 20, kadınlarda 18.5 olarak saptandı. Kadın hastalarda hastalık başlangıç yaşını daha erken saptamamıza rağmen fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p= 0.999$ ).

Çalışma kapsamına alınan hastaların ortalama hastalık süreleri 3 yıl idi. Erkek hastalarda ortalama hastalık süresi 5 yıl iken kadın vitiligolu hastalarda ortalama hastalık süresi 2 yıl olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi açısından kadın ve erkekler arasındaki fark anlamlı değildi( $p=0.168$ ).

Çalışma kapsamına alınan olguların 19(%16.1)'u lokalize, 99(%83.9)'u ise jeneralize tipte idi. Vitiligolu kadın hastaların 15(%21.4)'i lokalize, 55(%78.6)'i jeneralize, erkek hastaların ise 4(%8.3)'ü lokalize, 44(%91.7)'ü jeneralize tipte idi. Lokalize tip vitiligo kadın hastalarda daha fazla görülmesine rağmen kadın ve erkek hastalar arasında vitiligo hastalığının tipi istatistiksel olarak farklı değildi ( $p=0.075$ ) (Tablo 1).



**Tablo 1.** Vitiligolu hastaların klinik tiplerine göre dağılımı

Vitiligo: klinik tipleri		Kadın hasta sayısı n:70	%	Erkek hasta sayısı n: 48	%	Toplam hasta sayısı n: 118	%
Lokalize	Fokal	13	18.6	2	4.16	15	12.7
	Segmental	2	2.9	2	4.16	4	3.4
Jeneralize	Akrofasiyal	3	4.3	2	4.16	5	4.2
	Yaygın	52	74.2	42	87.5	94	79.7
Universal		-	-	-	-	-	-

Çocuk hastaların 5(%17.2)'i lokalize, 24(%82.8)'ü jeneralize tipte, erişkinlerin ise 14(%15.7)'ü lokalize, 75(%84.3)'i jeneralize tipte idi (Şekil 16). Çocuk ve erişkin hastalar arasında lokalize ve jeneralize vitiligo tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p=0.999$ ) ve çocuk hastalarda da erişkin hastalarda olduğu gibi jeneralize tip baskın tip olarak bulundu.

Çocuk ve erişkin hastalarda klinik tiplerin dağılım oranları tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Vitiligolu çocuk hastaların klinik tiplerine göre dağılımı (15 yaş ve altı)

Vitiligo: klinik tipleri		Kadın hasta sayısı n:17	%	Erkek hasta sayısı n:12	%	Toplam hasta sayısı n: 29	%
Lokalize	Fokal	3	17.6	1	8.33	4	13.8
	Segmental	-	-	1	8.33	1	3.4
Jeneralize	Akrofasiyal	1	5.9	1	8.33	2	6.9
	Yaygın	13	76.5	9	75	22	75.9
Universal		-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.** Vitiligolu erişkin hastaların klinik tiplerine göre dağılımı (15 yaş üstü)

Vitiligo: klinik tipleri		Kadın hasta sayısı n: 53	%	Erkek hasta sayısı n: 36	%	Toplam hasta sayısı n: 89	%
Lokalize	Fokal	10	18.9	1	2.8	11	12.3
	Segmental	2	3.8	1	2.8	3	3.4
Jeneralize	Akrofasial	1	1.9	2	5.5	3	3.4
	Yaygın	40	75.4	32	88.9	72	80.9
Universal		-	-	-	-	-	-

Çalışma kapsamına alınan hastaların 18(%15.3)'inde aile hikayesi alındı. Kadın hastaların 11(%15.7)'inde, erkek hastaların 7(%14.6)'sinde aile hikayesi mevcuttu ve vitiligo için aile hikayesi her iki cinsiyette de benzer sıklıkta alındı (p=0.99).



**Şekil 16.** Vitiligo: depigmente maküller

Çocuk hastaların 4(%13.8)'ünde, erişkin hastaların 14(%15.7)'ünde aile hikayesi pozitif idi. Çocuk ve erişkin hastalar arasında aile hikayesi varlığı istatistiksel olarak farklı değildi (p=0.999). Vitiligo için aile hikayesi jeneralize hastalığı olanların 15(%15.2)'inde, lokalize hastalığı olanların 3(%15.8)'ünde pozitif ve vitiligonun lokalize ve jeneralize tipleri arasında aile hikayesi varlığı benzer sıklıkta saptandı (p=0.99). Vitiligo hastalığı için aile hikayesi olanların 8(%44.4)'inde bir veya daha fazla sistemik otoimmün hastalık saptanırken, aile hikayesi olmayan vitiligolu hastaların 42(%42)'sinde sistemik otoimmün hastalık saptandı ve vitiligo hastalığı için aile hikayesi olanlarda sistemik otoimmün hastalıklar için istatistiksel olarak artmış bir risk saptanmadı (p=0.999).

Çalışma kapsamına alınan 118 hastanın 21(%17.8)'inde Köbner fenomeni pozitif olarak saptandı. Çocuk hastalarda Köbner fenomeni pozitifliği 5(%17.2) hastada saptanırken, erişkinlerde Köbner fenomeni 16(%18) hastada saptandı. Çocuk ve erişkinlerde Köbner fenomeni pozitifliği istatistiksel olarak benzer oranlarda saptandı ( $p=0.999$ ). Köbner fenomeni kadın hastaların 8(%11.4)'inde, erkek hastaların 13(%27.1)'ünde pozitif. Çalışmamızda erkek hastalarda Köbner fenomeni pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla saptandı ( $p=0.048$ ). Jeneralize vitiligosu olan hastaların 19(%19.2)'unda, lokalize hastalığı olanların ise 2(%10.5)'sinde Köbner fenomeni pozitif saptandı. Çalışmamızda Köbner fenomeni jeneralize olgularda daha fazla görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.520$ ).

Hastalık başlangıcından önce ciddi stres öyküsü 68(%57.6) hastada alındı. Vitiligo öncesi ciddi stres çocuk hastaların 11(%37.9)'inde, erişkin hastaların 57(%64)'sinde mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde erişkinlerde hastalık öncesi stres varlığı fazla saptandı ( $p= 0.017$ ).

Çalışma kapsamına alınan hastaların 50(%42.4)'sinde bir veya daha fazla otoimmün sistemik hastalık saptandı. Bu sistemik otoimmün hastalıkların dağılımı; 19 hastada sadece otoimmün tiroid hastalığı, 9 hastada sadece diabetes mellitus, 9 hastada sadece pernisyöz anemi, 3 hastada diabetes mellitus ile birlikte otoimmün tiroid hastalığı, 9 hastada otoimmün tiroid hastalığı ile birlikte pernisyöz anemi, 1 hastada otoimmün tiroid hastalığı ile birlikte Addison hastalığı idi.

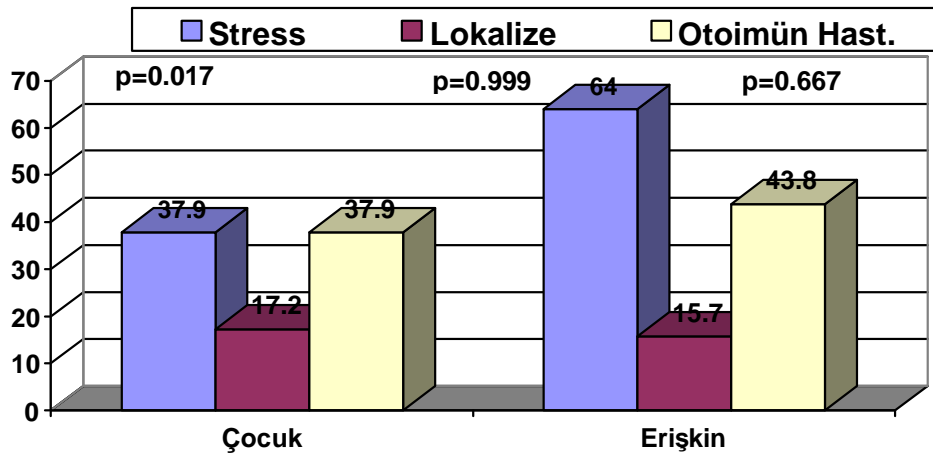
Çalışma kapsamına alınan ikisi erişkin ve biri çocuk olmak üzere 3 hastaya Pediatri ve Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Daları tarafından otoimmün poliglandüler sendrom tanısı konuldu. Bu hastalarda pernisyöz anemi, otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi) ve vitiligo birliktelikleri saptandı. Ayrıca erişkin bir hastada Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo birliktelikleri saptandı ve otoimmün poliglandüler sendrom açısından takibe alındı.

Çalışmamızda anemisi olan iki hastadan otoimmün hemolitik anemi varlığı için direkt coombs testi istendi. Direkt coombs testi negatif olan hastalarda Dahiliye Hematoloji Anabilim Dalı önerisi ile yapılan ileri tetkiklerde demir eksikliği anemisi tanısı konuldu.

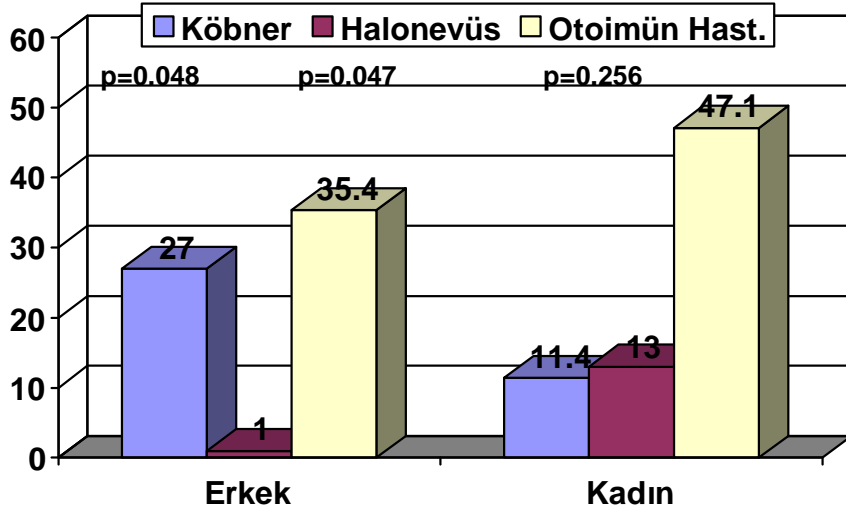
Çalışmamızda Down sendromlu bir çocuk hastada aynı zamanda vitiligo ve otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği saptandı.

Çalışma kapsamına alınan hastaların laboratuvar incelemeleri sırasında bir hastada sadece paratiroid hormon yüksekliği saptandı. Hastanın Endokrinoloji Anabilim Dalı tarafından istenen paratiroid sintigrafisinde tiroid bezinde soğuk nodüllerinin saptanması üzerine Endokrinoloji Anabilim Dalı tarafından yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin histopatolojik incelemesi sonucu tiroid papiller karsinom tanısı konuldu.

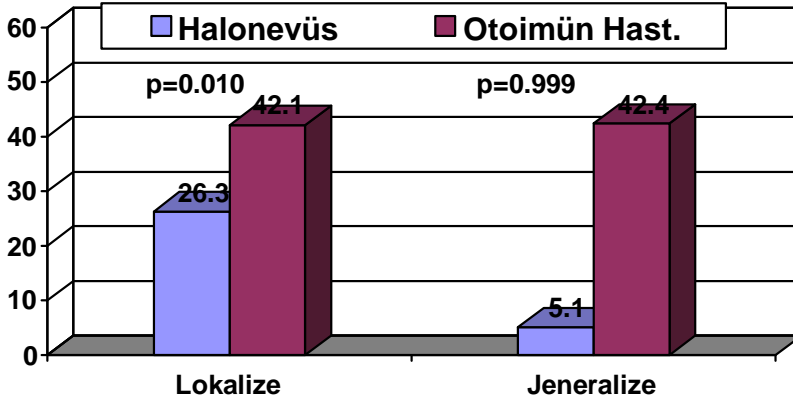
Vitiligolu çocuk hastaların 11(%37.9)'inde sistemik otoimmün hastalık saptanırken erişkin vitiligolu hastaların ise 39(%43.8)'unda sistemik otoimmün hastalık saptandı (p=0.667). Çalışmamızda çocuk ve erişkin hastalarda benzer sıklıkta sistemik otoimmün hastalık varlığı saptandı.



Sistemik otoimmün hastalık erkek vitiligolu hastaların 17(%35.4)'sinde saptanırken kadın vitiligolu hastaların ise 33(%47.1)'ünde saptandı. Çalışmamızda kadın vitiligolu hastalarda sistemik otoimmün hastalıkların sıklığı fazla olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.256).



Sistemik otoimmün hastalıklar jeneralize hastalığı olanların 42(%42.4)'sinde, lokalize hastalığı olanların ise 8(%42.1)'de saptandı ve çalışmamızda vitiligo hastalığının her iki tipinde de sistemik otoimmün hastalık sıklığı benzer idi ( $p=0.99$ ).



Çalışma kapsamına alınan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı 32(%27.8) hastada saptandı ve otoimmün tiroid hastalığı saptanan hastaların 12'sinde hipotiroidi, 20'sinde ise ötroidi saptandı. Ayrıca çalışmaya alınan hastalardan 2'sinde hipertiroidi saptandı. Hipertiroidi saptanan hastalarda otoimmün tiroid antikorları negatif idi.

Jeneralize hastalığı olan hastaların 28(%29.2)'inde, lokalize hastalığı olanların 4(%21.1)'ünde otoimmün tiroid hastalığı bulundu. Çalışmamızda vitiligonun jeneralize tipinde daha fazla otoimmün tiroid hastalığı saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0.583$ ).

Çalışma kapsamına alınan erkek hastaların 9(%18.8)'unda, kadın hastaların 23(%34.3)'ünde otoimmün tiroid hastalığı saptandı. Kadın vitiligolu hastalarda otoimmün tiroid hastalığı daha fazla bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.091$ ).

Çocuk hastaların 7(%25)'sinde, erişkin hastaların ise 25(%28.7)'inde otoimmün tiroid hastalığı saptandı, otoimmün tiroid hastalığı çocuk ve erişkinlerin her ikisinde de istatistiksel olarak benzer sıklıkta saptandı ( $p=0.811$ ).

Anti-mikrozomal antikor 21(%18.1) hastada saptandı. Anti-mikrozomal antikor jeneralize hastalığı olanların 19(%19.6)'unda, lokalize hastalığı olanların 2(%10.5)'sinde pozitif ve vitiligonun jeneralize tipinde daha sık pozitiflik görülmesine rağmen istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.519$ ).

Çocuk hastaların 5(%17.9)'inde, erişkin hastaların 16(%18.2)'sında anti-mikrozomal antikor pozitif saptandı, çocuk ve erişkin hastalar arasında anti-mikrozomal antikor pozitifliği istatistiksel olarak farklı değildi ( $p=0.999$ ).

Anti-tiroglobülin antikor 25(%21.6) hastada saptandı. Anti-tiroglobülin antikor jeneralize hastalığı olanların 23(%23.7)'ünde, lokalize hastalığı olanların 2(%10.5)'sinde saptandı. Jeneralize hastalığı olanlarda daha fazla pozitiflik saptanmasına rağmen her iki vitiligo tipinde de istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0.358$ ).

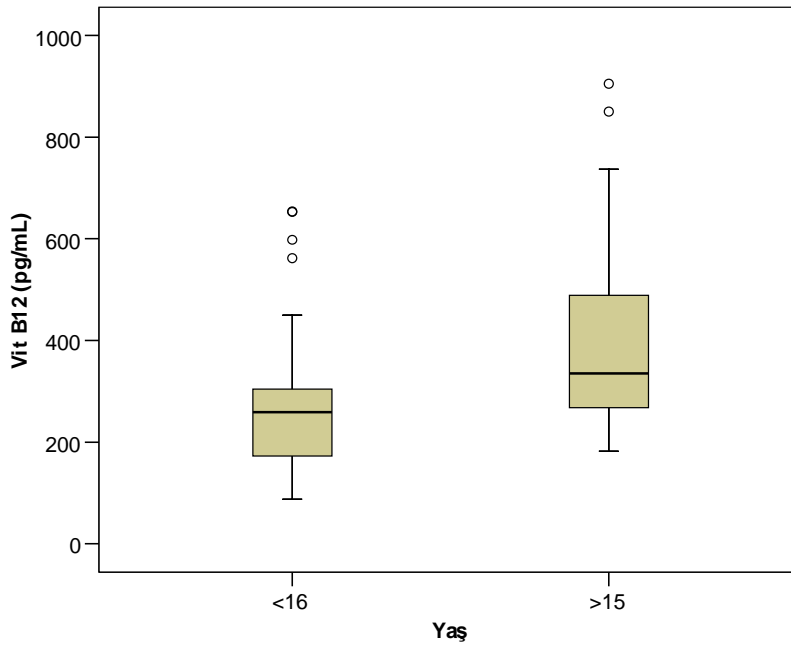
Çocuk hastaların 6(%20.7)'sında, erişkin hastaların 19(%21.8)'unda anti-tiroglobülin antikor pozitif. Çalışmamızda çocuk ve erişkin hastalar arasında anti-tiroglobülin antikor pozitifliği benzer oranlarda saptandı ( $p=0.999$ ).

Çalışma kapsamına alınan hastalardan 18(%15.9) hastada anti-pariyetal antikor (APA) pozitif saptandı. Anti-pariyetal antikor jeneralize hastalığı olan hastaların 14(%14.7)'ünde, lokalize hastalığı olanların 4(%22.2)'ünde saptandı ve hastalığın lokalize jeneralize tipleri arasında anti-pariyetal antikor sıklığı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0.483$ ).

Anti-pariyetal antikor erkek hastaların 7(%14.9)'sinde, kadın hastaların 11(%16.7)'inde pozitif saptandı. APA her iki cinsiyette de benzer sıklıkta saptandı (p=0.999).

Anti-pariyetal antikor çocuk hastaların 5(%17.2)'inde, erişkin hastaların 13(%15.5)'ünde pozitif. Çocuk ve erişkin vitiligolular arasında APA pozitifliği istatistiksel olarak farklı değildi (p=0.777).

Çalışma kapsamına alınan hastalardan 29(%24.6)'unda vitamin B<sub>12</sub> eksikliği saptandı. Çocuk hastaların 3(%10.3)'ünde, erişkin hastaların 26(%29.2)'sında vitamin B<sub>12</sub> eksikliği vardı ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde erişkinlerde vitamin B<sub>12</sub> eksikliği daha sık saptandı (p= 0.048). Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği erkek hastaların 16(%33)'sında kadın hastaların 13(%18.6)'ünde saptandı (p=0.083) (Şekil 17).



Şekil 17. Çocuk ve erişkin hastalardaki vitamin B<sub>12</sub> düzeyi

Çalışma kapsamına alınan hastalardan vitamin B<sub>12</sub> eksikliği vitiligonun lokalize tipinde 1(%5.3) hastada saptanırken, jeneralize tipinde 28(%28.3) hastada saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde jeneralize tip vitiligoda vitamin B<sub>12</sub> eksikliği fazla idi (p= 0.04).

Antinükleer antikor (ANA) 8(%6.9) hastada pozitif saptandı. ANA jeneralize hastalığı olanların 7(%7.2)'sinde, lokalize hastalığı olanların 1(%5.3)'inde pozitif saptandı ve her iki vitiligo tipinde de benzer sıklıkta saptandı (p=0.99).

Çocuk hastaların 2(%7.1)'sinde, erişkin hastaların 6(%6.8)'sında ANA pozitifliği vardı. ANA pozitifliği çocuk ve erişkin vitiligo hastaları arasında istatistiksel olarak eşit sıklıkta saptandı (p=0.999).

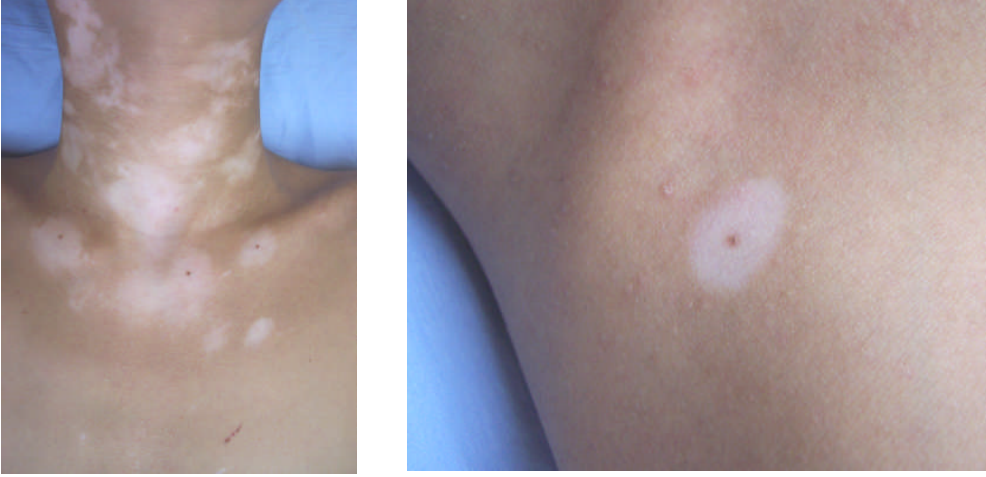
Anti-DNA antikor, 1(%0.9) erişkin hastada pozitif saptandı.

Diabetes mellitus, 12(%10.1) hastada saptandı. Diabetes mellitus saptanan hastaların tamamı erişkin vitiligolu hastalar idi.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan anti-düz kas antikor 3 hastada (%2.6), anti-mitokondrial antikor 2(%1.8) hastada, anti-SSA antikor 4(%3.4) hastada pozitif saptandı. Anti-SSA antikor saptanan hastaların tamamı çocuktu ve erişkinlerin tamamında anti-SSA antikor negatifdi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.003). Anti-jo-1 antikor hastaların 3(%2.6)'ünde pozitif. Anti-RNP antikor 6(%5.1) hastada pozitif. Anti-Scl-70 3(%2.6) hastada pozitif saptandı. Asetilkolin reseptör antikor 4 hastada pozitif saptandı. Çalışma kapsamına alınan hastaların tamamında anti-sentromer ve anti-SSB antikorları negatif. Gaitada gizli kan 1(%0.9) hastada pozitif.

Çalışma kapsamına alınan hastalar içerisinde 10(%8.5) hastada halo nevüs gözlemlendi. Kadın hastaların 9(%12.9)'unda, erkek hastaların 1(%2.1)'inde halo nevüs görüldü. Kadınlarda halo nevüs sıklığı erkek hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (p=0.047). Ayrıca halo nevüs jeneralize hastalığı olanların 5(%5.1)'inde ve lokalize hastalığı olanların 5(%26.3)'inde vardı ve lokalize hastalığı olanlarda istatistiksel olarak daha sık saptandı (p=0.01) (Şekil 18).





**Şekil 18.** Vitiligo ile halo nevüs birlikteliği

Halo nevüs olan hastalarda otoimmün hastalıklar için artmış bir risk saptanmadı ( $p=0.99$ ).

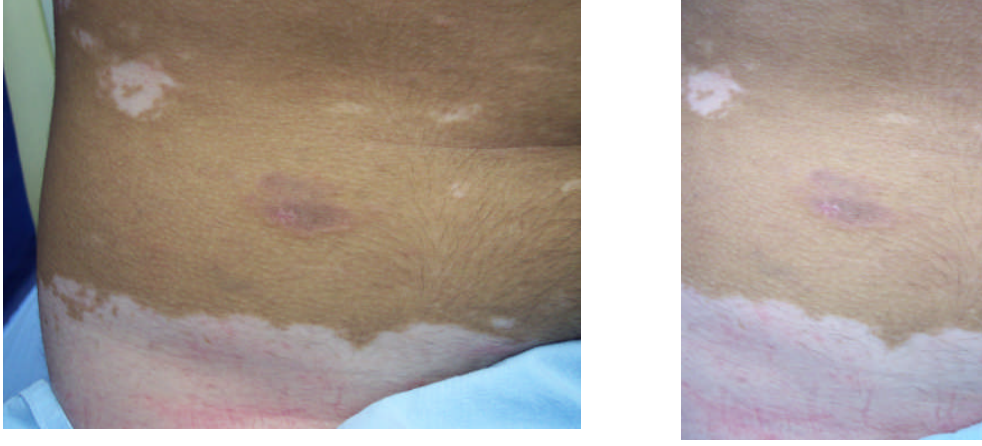
Halo nevüs çocuk hastaların 4(%13.8)'ünde, erişkin hastaların 6(%6.7)'sında mevcuttu, çocuk ve erişkin hastalar arasında halo nevüs sıklığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.258$ ).

Çalışma kapsamına alınan hastaların 2(%1.7)'sinde alopesi areata mevcuttu (Şekil 19).



**Şekil 19.** Vitiligo ve alopesi totalis birlikteliği

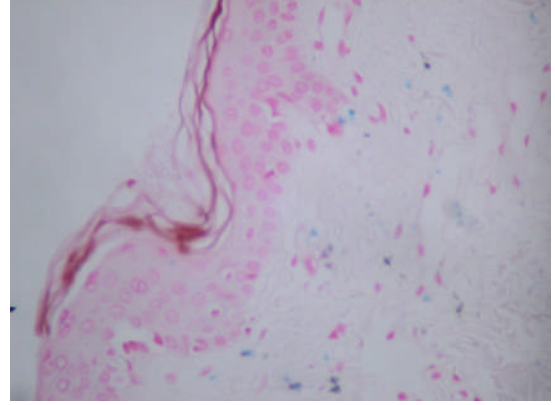
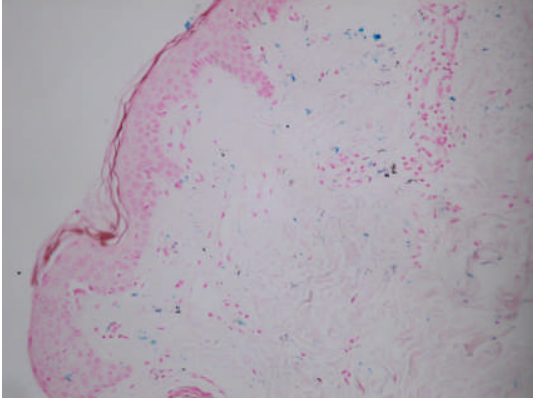
Çalışma kapsamına alınan hastalardan bir hastada kronik ürtiker, 3 hastada kronik ekzema, bir hastada romatoid artrit, bir hastada psoriasis ve bir hastada da liken planus vitiligo birliktelikleri gözlemlendi (Şekil 20).



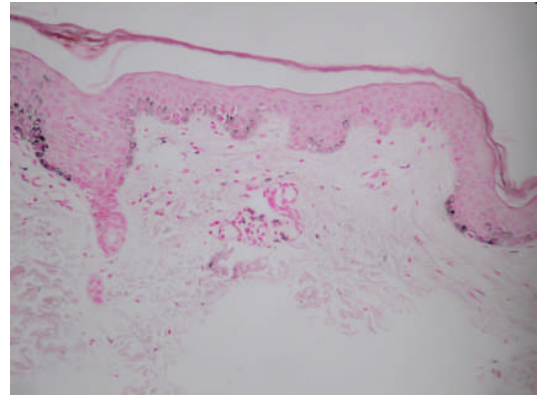
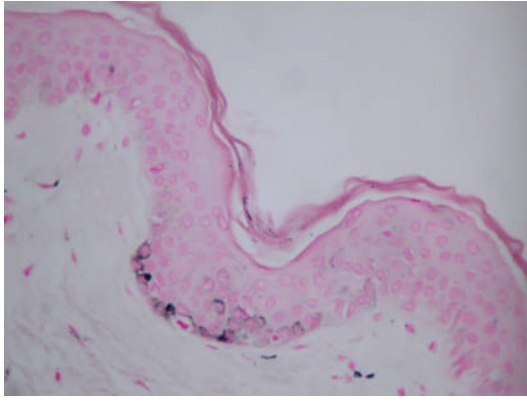
Şekil 20. Vitiligo liken planus birlikteliği

Bir hastada kronik hepatit C virus enfeksiyonu nedeni ile uygulanan interferon tedavisi sonrası vitiligo geliştiği gözlemlendi.

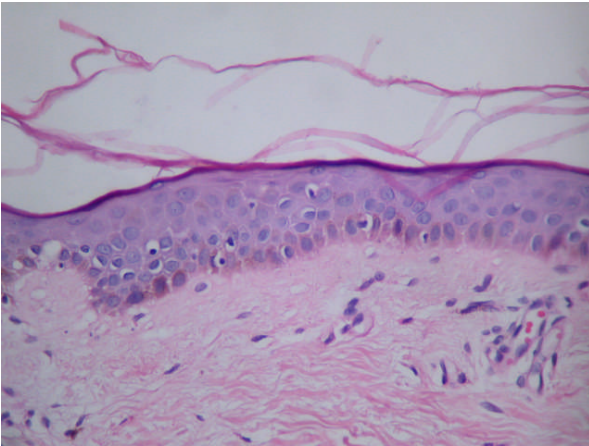
Üç vitiligolu hastadan depigmente makül, lezyon kenarı ve perilezyonel normal deri alanlarından olmak üzere üç ayrı bölgeden histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde lezyonel deride; Fontana-Masson boyası ile dermoepidermal bileşkede melanosite hiç rastlanmadı. Lezyonel deri ile birlikte normal deriyi içeren lezyon sınırından alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde; normal deride dermoepidermal bileşkede Fontana-Masson boyası ile az sayıda melanosit gözlemlendi. Lezyon kenarında; dermiste lenfosit infiltrasyonu hematoxilen eozin boyası ile gösterildi. Lezyon kenarındaki normal deride ise Fontana-Masson boyası ile dermoepidermal bileşkede melanositler görüldü (Şekil 21a, 21b, 21c).



**Şekil 21a.** Depigmente makülden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde Fontana özel boyası ile dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin yokluğu gözlenmektedir.



**Şekil 21b.** Normal deri ile depigmente makül birleşim yeri lezyon sınırından alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde, Fontana özel boyası ile dermoepidermal bileşkede azalmış melanositler görülmektedir. Ayrıca lezyon kenarında dermiste lenfosit infiltrasyonu hematoxilen eozin boyası ile gözlenmiştir.



**Şekil 21c.** Depigmente maküle yakın normal deriden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde hematoxilen eozin boyası ile dermoepidermal bileşkede melanositler görülmektedir.

Histopatolojik inceleme sonucunda lezyon kenarındaki deride lenfosit infiltrasyonu varlığı vitiligoda otoimmün patogenezi destekler nitelikte saptandı.

**Tablo 4a.** Vitiligolu hastaların verilerinin cinsiyetlerine göre dağılımı

	Toplam	Erkek	Kadın	P
	Ort±sd Med (min,max)	Ort±sd Med (min,max)	Ort±sd Med (min,max)	
Yaş	29.7±16.3	30.1±16.5	29.3±16.2	0,776
	27 (6,72)	27.5 (7,63)	27 (6,72)	
Hastalık süresi	5.8±6.6	6.3±6.1	5.4±6.9	0,168
	3 (1,36)	5(1,33)	2(1,36)	
ST <sub>3</sub>	3.6±0.7	3.8±0.6	3.5±0.7	0,002
	3.6(1.7,5.4)	3.8(2.6,5.4)	3.4(1.7,5.3)	
ST <sub>4</sub>	1.2±0.2	1.3±0.3	1.1±0.18	0,001
	1.2(0.6,2.6)	1.2(0.6,2.6)	1.1(0.6,1.5)	
TSH	3.9±11.1	4.7±16.2	3.4±5.5	0,732
	1.9(0.28,113)	2.03(0.28,113)	1.8(0.5,38.9)	
Kan Şekeri	90.5±29.7	91.7±17.1	89±36	0,058
	86(56,367)	88(56,148)	85(60,367)	
Kortizol	12.3±6.9	12.8±4.8	12±8.01	0.100
	10.8(0.36,57.7)	13.2(3,29)	10.1(0.36,57.7)	
ACTH	22.2±17.2	26.1±18.6	19.6±15.8	0.008
	17(0.01,110)	19.4(0.01,110)	15.2(0.2,72.6)	
Vitamin B <sub>12</sub>	293±149.3	272±125	308±163	0.408
	269(88,905)	263(88,654)	273(93,905)	
Kalsiyum	9.8±0.4	10±0.4	9.7±0.5	0.002
	9.9(9,11.7)	10(9.2,11)	9.8(9,11.7)	
Parathormon	74.4±36.4	69±35	77±37	0.157
	66(10.7,168)	59(19,166)	73(10.7,168)	
Hematokrit	39.7±5.07	43±4.4	37±4	<0.001
	39.2(26,48.8)	44(28.5,48.8)	38(26,45)	
Hastalık başlangıç yaşı	23.9±15.8	23.8±15.7	24±16	0.999
	19.5(4, 71)	20(5,62)	18.5(4,71)	

**Tablo 4b.** Vitiligolu hastaların verilerinin cinsiyetlerine göre dağılımı

	Toplam	Erkek	Kadın		
	% (sayı)	% (sayı)	% (sayı)	p	
Aile hikayesi	15.3 (18)	14.6 (7)	15.7 (11)	0.999	
Stres varlığı	57.6 (68)	56.3 (27)	58.6 (41)	0.851	
Sistemik otoimmün hastalık	42.4 (50)	35.4 (17)	47.1(33)	0.256	
Yaygınlık	Lokalize	16.1(19)	8.3(4)	21.4(15)	0.075
	Jeneralize	83.9(99)	91.7(44)	78.6(55)	
Köbner fenomeni	17.8 (21)	27.1(13)	11.4(8)	<b>0.048</b>	
Halo nevüs	8.5(10)	2.1(1)	12.9(9)	<b>0.047</b>	
Alopesi areata	1.7(2)	0(0)	2.9(2)	0.513	
Vitamin B <sub>12</sub> eksikliği	24.5 (29)	33 (16)	18.6(13)	0.083	

**Tablo 4c.** Vitiligolu hastaların verilerinin cinsiyetlerine göre dağılımı

	Toplam	Erkek	Kadın	
	% (sayı)	% (sayı)	% (sayı)	p
Anti-düz kas antikor	2.6(3)	0(0)	4.5(3)	0.267
Anti-pariyetal antikor	15.9(18)	14.9(7)	16.7(11)	0.999
Anti-mitokondrial antikor	1.8(2)	2.2(1)	1.5(1)	0.999
Anti-SSA antikor	3.4(4)	4.2(2)	2.9(2)	0.999
Anti-jo-1 antikor	2.6(3)	2.1(1)	2.9(2)	0.999
Anti-RNP antikor	6(5.1)	6.3(3)	4.3(3)	0.688
Anti-Scl-70 antikor	2.6(3)	2.1(1)	2.9(2)	0.999
ANA	6.9( 8)	8.5(4)	5.8(4)	0.713
Anti-DNA	0.9(1)	0(0)	1.4(1)	0.999
Gaitada gizli kan	0.9(1)	2.1(1)	0(0)	0.410
Otoimmün tiroid hastalığı	27.8(32)	18.8(9)	34.3(23)	0.091
Anti-mikrozomal antikor	18.1(21)	12.5(6)	22.1(15)	0.227
Anti-tiroglobülin antikor	21.6(25)	16.7(8)	25(17)	0.361
Asetilkolin reseptör antikor	3.4(4)	4.2(2)	2.9(2)	0.999

**Tablo 5a.** Vitiligolu hastaların verilerinin klinik tiplerine göre dağılımı

	Klinik tipler		p
	Lokelize % (sayı)	Jeneralize % (sayı)	
Aile hikayesi	15.8 (3)	15.2(15)	0.999
Stres varlığı	63.2 (12)	56.6 (56)	0.624
Otoimmün hastalık	42.1(8)	42.4 (42)	0.999
Köbner fenomeni	10.5(2)	19.2(19)	0.520
Halo nevüs	26.3(5)	5.1(5)	<b>0.010</b>
Alopesi areata	5.3(1)	1(1)	0.297
Vitamin B <sub>12</sub> eksikliği	5.3 (1)	28.3(28)	<b>0.04</b>

**Tablo 5b.** Vitiligolu hastaların verilerinin klinik tiplerine göre dağılımı

	Klinik tipler		p
	Lokelize % (sayı)	Jeneralize % (sayı)	
Anti-düz kas antikoru	11.1(2)	1(1)	0.064
Anti-pariyetal antikör	22.2(4)	14.7(14)	0.483
Anti-mitokondrial antikör	5.3(1)	1.1(1)	0.309
Anti-SSA antikoru	0 (0)	4.1(4)	0.999
Anti-jo-1 antikoru	0(0)	3.1(3)	0.999
Anti-RNP antikoru	0(0)	6.1(6)	0.587
Anti-Scl-70 antikoru	5.3(1)	2 (2)	0.415
ANA	5.3(1)	7.2(7)	0.999
Anti-DNA	0(0)	1(1)	0.999
Gaitada gizli kan	0 (0)	1(1)	0.999
Otoimmun tiroid hastalığı	21.1(4)	29.2(28)	0.583
Anti-mikrozomal antikör	10.5(2)	19.6(19)	0.519
Anti-tiroglobülin antikör	10.5(2)	23.7(23)	0.358
Asetilkolin reseptör antikoru	0 (0)	4.1(4)	0.999

**Tablo 6a.** Vitiligolu hastaların verilerinin çocuk ve erişkin olarak dağılımı

	Toplam	Erişkin (15 yaş üzeri)	Çocuk (15 yaş ve altı)	
	Ort±sd Med (min,max)	Ort±sd Med (min,max)	Ort±sd Med (min,max)	P
Yaş	29.7±16.3	36±14	10.8±2.8	<0.001
	27 (6,72)	35(16,72)	11(6,15)	
Hastalık süresi	5.8±6.6	6.9±7.2	2.3±1.9	<0.001
	3 (1,36)	4(1,36)	2(1,7)	
ST <sub>3</sub>	3.6±0.7	3.4±0.5	4.3±0.6	<0.001
	3.6(1.7,5.4)	3.4(1.7,5.4)	4.3(2.3,5.3)	
ST <sub>4</sub>	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.3	0.795
	1.2(0.6,2.6)	1.2(0.6,2.6)	1.2(0.8,2.4)	
TSH	3.9±11.1	3.8±12.2	4±7.1	0.094
	1.9(0.28,113)	1.8(0.28,113)	2.1(0.77,38)	
Kan Şekeri	90.5±29.7	92.7±33.7	84±11.9	0.111
	86(56,367)	87(56,367)	84(65,112)	
Kortizol	12.3±6.9	12.6±7.2	12±5.9	0.617
	10.8(0.36,57.7)	11.4(0.36,57.7)	10.6(3,29)	
ACTH	22.2±17.2	20.1±14.9	29.6±22.3	0.020
	17(0.01,110)	15.5(0.01,72.6)	23.8(0.20,110)	
Vitamin B <sub>12</sub>	293±149.3	260±115	405±195	<0.001
	269(88,905)	259(88,654)	335(182,905)	
Kalsiyum	9.8±0.4	9.7±0.4	10.1±0.5	0.002
	9.9(9,11.7)	9.8(9,11.1)	10.1(9.1,11.7)	
Parathormon	74.4±36.4	78.4±37.4	61.6±30.3	0.041
	66(10.7,168)	73.4(10.7,168)	58(19.6,166)	
Hematokrit	39.7±5.07	40.4±5.3	37.5±3.3	0.001
	39.2(26,48.8)	40.6(26,48.8)	37.9(28.5,43)	

**Tablo 6b.** Vitiligo hastalarının verilerinin çocuk ve erişkin olarak dağılımı

	Toplam	Erişkin (15 yaş üzeri)	Çocuk (15 yaş ve altı)	
	% (sayı)	% (sayı)	% (sayı)	p
Aile hikayesi	15.3 (18)	15.7(14)	13.8(4)	0.999
Stres varlığı	57.6 (68)	64(57)	37.9(11)	<b>0.017</b>
Sistemik otoimmün hastalık	42.4 (50)	43.8(39)	37.9(11)	0.667
Yaygınlık	Lokalize	16.1(19)	15.7(14)	0.999
	Jeneralize	83.9(99)	84.3(75)	
Köbner fenomeni	17.8 (21)	18(16)	17.2(5)	0.999
Halo nevüs	8.5(10)	6.7(6)	13.8(4)	0.258
Alopesi areata	1.7(2)	2.2(2)	0(0)	0.999
Vitamin B <sub>12</sub> eksikliği	24.5 (29)	29(26)	10.3(3)	<b>0.048</b>

**Tablo 6c.** Vitiligo hastalarının verilerinin çocuk ve erişkin olarak dağılımı

	Toplam	Erişkin (15 yaş üzeri)	Çocuk (15 yaş ve altı)	
	% (sayı)	% (sayı)	% (sayı)	p
Anti-düz kas antikor	2.6(3)	2.4(2)	3.4(1)	0.999
Anti-pariyetal antikor	15.9(18)	15.5(13)	17.2(5)	0.777
Anti-mitokondrial antikor	1.8(2)	2.4(2)	0(0)	0.999
Anti-SSA antikor	3.4(4)	0(0)	14.3(4)	<b>0.003</b>
Anti-jo-1 antikor	2.6(3)	3.4(3)	0(0)	0.999
Anti-RNP antikor	6(5.1)	5.6(5)	3.6(1)	0.999
Anti-Scl-70 antikor	2.6(3)	2.2(2)	3.6(1)	0.563
ANA	6.9( 8)	6.8(6)	7.1(2)	0.999
Anti-DNA	0.9(1)	1.1(1)	0(0)	0.999
Gaitada gizli kan	0.9(1)	1.1(1)	0(0)	0.999
Otoimmün tiroid hastalığı	27.8(32)	28.7(25)	25(7)	0.811
Anti-mikrozomal antikor	18.1(21)	18.2(16)	17.9(5)	0.999
Anti-tiroglobülin antikor	21.6(25)	21.8(19)	20.7(6)	0.999
Asetilkolin reseptör antikor	3.4(4)	4.5(4)	0(%0)	0.571



## 5. TARTIŞMA

Vitiligo nedeni bilinmeyen, deride melanosit kaybı sonucu gelişen keskin sınırlı beyaz maküllerle karakterize bir depigmentasyon hastalığıdır.<sup>203</sup> Toplumda yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yapmadan %0.14-8.8 oranlarında görüldüğü düşünülse de olası insidansı %1-2 arasındadır.<sup>1</sup>

Hastalık tüm ırkları etkileyebilmesine rağmen siyah ırktaki insanlarda daha belirgin renk değişikliğine neden olduğundan ve bunun da daha yüksek bir oranda hastaneye başvurmaları sonucunu doğurduğundan siyah ırktaki insanlarda vitiligo hastalığının insidansı daha yüksek gibi görünmektedir. Bazı yazarlar vitiligonun sıklığının çeşitli ülkeler ve etnik gruplar arasında farklı olduğunu bildirmişlerdir ancak pek çok çalışmada bunun önemli olmadığı tüm etnik gruplar arasındaki etkilenmenin eşit olduğu belirtilmektedir.<sup>204</sup>

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalına Şubat 2005 ile Haziran 2006 tarihleri arasında başvuran 20.079 hastanın 1247'si vitiligo tanısı aldı. Kliniğimizdeki vitiligo hastalığının sıklığı %6.2 olarak bulunmuş olup hastalığın yüksek sıklıkta saptanmasının olası açıklaması; bölgemizde güneş ışınlarına maruziyetin fazla olması nedeniyle aşırı güneş ışığının ve güneş yanıklarının Köbner fenomenine yol açarak vitiligoya neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca köbnerizasyon gelişmesi sonucu hastalığın yayılması ve normal derideki bronzlaşma nedeniyle vitiliginöz deri ile normal deri arasındaki belirgin kontrast farkının kozmetik kaygıları artırması sonucu polikliniğe başvuran vitiligolu hasta sayısındaki artıştır.

Her iki cinsiyet hastalıktan eşit oranda etkilenir, ancak bazı çalışmalarda kadın hastaların baskınlığı kadınların kozmetik bozukluklara daha duyarlı olması ve tedaviye daha erken başlamak istemelerinden dolayıdır.<sup>205</sup> Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 118 hastanın 48(%40.7)'i erkek, 70(%59.3)'i kadın hasta idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen kliniğimize başvuran ve çalışma kapsamına aldığımız hastalarda kadın baskınlığı saptandı.

Hastalığın başlangıcı doğumla 81 yaş arasında herhangi bir yaşta olabilir.<sup>1</sup> Vitiligolu hastaların %50'sinde hastalık 20 yaşından önce başlar.<sup>206</sup> Konjenital vitiligo nadir de olsa görülebilir. Hann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 87'si erkek 121'i kadın olmak üzere 208 segmental vitiligolu hasta incelenmiş ve %41.3'ünde hastalığın ilk 9 yaşta, %28.4'ünde ise 10-19 yaşlar arasında başladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalığın başlangıç yaşı en erken 3 ay, en geç 55 yaş olarak bildirilmiştir.<sup>94</sup> Handa ve arkadaşları ise 625 çocuk hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşını 6.2 yıl olarak bildirmişlerdir.<sup>207</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastaların yaşları 6-72 arasında olup hastaların ortalama yaşı 29.7 idi. Hastalıklarının başlangıç yaşı en erken 4 yaş ve en geç 71 yaşlar arasında olup ortalama başlangıç yaşı 19.5 olarak saptandı ve çalışmaya alınan hastalar arasında konjenital vitiligolu hasta saptanmadı.

Çalışma kapsamına alınan hastaların hastalıklarının ortalama süresi 3 yıl idi. Erkeklerde bu süre ortalama 5 yıl iken kadınlarda ortalama hastalık süresi 2 yıl olarak saptandı ve kadınların muhtemelen kozmetik kaygılardan dolayı vitiligo hastalığı nedeni ile erkeklerden daha önce hastaneye başvurduğu düşünüldü.

Vitiligolu hastaların %30'undan fazlasında bir aile üyesinin ve %21'inden fazlasında da birinci kuşak aile üyelerinin etkilenebildiği tespit edilmiştir.<sup>6,12</sup> Handa ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada birinci derece akrabalar içerisinde vitiligo görülme sıklığı %11.5 olarak bulunmuştur.<sup>208</sup> Başka bir çalışmada vitiligo için aile öyküsü hastaların %18'inde alınmıştır.<sup>205</sup> Vitiligolu 2078 hasta ile yapılan çalışmada Kafkas ırkına mensup vitiligolu hastaların birinci derece akrabaları arasında rapor edilen vitiligo sıklığı genel popülasyondaki orandan 18 kat fazla bulunmuştur.<sup>15</sup> Hann ve arkadaşlarının 400 vitiligolu hasta grubuyla yapmış oldukları çalışmada pozitif aile öyküsü hastaların %13 'ünde tespit edilmiştir. Aile öyküsü saptanan hastaların %98.1'inde progresyon gözlemlenmiştir. Hastaların %87'sinde aile hikayesi saptanmamıştır. Aile hikayesi olmayan bu hastaların %87.4'ünde progresyon gözlemlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>209</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalardan 18(%15.3)'inde pozitif aile hikayesi alındı ve bu oran yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

Vitiligonun bir yaralanma bölgesi ile ilgili başlangıcına Köbner fenomeni denir ve hastaların 1/3'de karakteristiktir.<sup>1</sup> Deneysel Köbner fenomeni %61 olarak bulunmuştur.<sup>83</sup> Köbner fenomeni vitiligonun hem lokalize ve hem de jeneralize tiplerinde görülebilir. Progresif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü gözlenmiştir.<sup>23</sup> Aile hikayesi ile birlikte Köbner fenomeninin varlığının vitiligo gelişimi için artmış bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>85</sup> Yapılan bir çalışmada Köbner fenomeni hastaların %11.3'ünde, aile hikayesi varlığı ise %12.2'sinde saptanmıştır.<sup>207</sup> Handa ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada hastaların %5'inde Köbner fenomeni gözlenmiştir.<sup>208</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalardan 21(%17.8)'inde Köbner fenomeni gözlendi. Erkek hastaların 13(%27.1)'ünde, kadın hastaların 8(%11.4)'inde Köbner fenomeni saptandı. Çalışmamızda erkeklerde Köbner fenomeni kadınlara oranla daha fazla saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.048$ ). Çalışma kapsamına alınan hastalardan jeneralize vitiligosu olan hastaların 19(%19.2)'unda, lokalize hastalığı olanların 2(%10.5)'sinde Köbner fenomeni pozitif. Çalışmamızda da Köbner fenomeninin görülme oranı literatüre uygun olup jeneralize olgularda daha fazla görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.520$ ). Çalışma kapsamına alınan hastalarda Köbner fenomeni sıklığı çocuk ve erişkin hastalar arasında da istatistiksel olarak farklı değildi ( $p=0.999$ ).

Vitiligo tutulan alanların yaygınlığına göre sınıflandırılır. Jeneralize vitiligo en sık görülen klinik tip olup birkaç ya da çok sayıda geniş maküllerle karakterizedir ve bu maküller sıklıkla simetrik yerleşmekte ve ekstensör yüzeyler etkilenmektedir. Vitiligonun bu tipinde Köbner fenomeni gözlenebilmektedir. Vitiligolu hastaların %90'nından fazlası jeneralize tiptedir. Jeneralize vitiligo tipi en sık görülen vitiligo şeklidir ve bunu fokal, segmental, akrofasiyal, mukozal ve universal tipler izler.<sup>207</sup> Lokalize vitiligonun fokal formunda izole bir alanda bir veya birkaç depigmente makül bulunur. Çocukluk çağındaki vitiligonun %20'si bu tiptedir.<sup>1,32</sup> Segmental vitiligo

dermatomal dağılımlı unilateral maküllerle karakterizedir. Segmental vitiligo erken yaşta görülme eğiliminde olup jeneralize vitiligoya göre daha stabil seyreder. Segmental vitiligo genellikle famiyal değildir. Köbner fenomeni bu tipte karakteristik değildir. Bu form erişkin vitiligolu hastaların yaklaşık %5'ini oluşturur ve en az görülen formdur, çocuklarda ise hastaların %20'sinden fazlasında bu patern görülür.<sup>1</sup> Segmental vitiligoda trigeminal bölge tek başına en çok tutulan (%50) alan olup, boyun ve gövde sırasıyla %23 ve %17 oranlarında etkilenir. %13'ün üzerinde hastada çok sayıda alan tutulumu gözlenir. Bu tipteki hastaların yarıya yakını poliosisle ilişkilidir.<sup>1</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalar; lokalize, jeneralize, universal olmak üzere klinik tiplerine ayrıldı. Lokalize formlar; fokal ve segmental, jeneralize formlar; akrofasiyal ve yaygın tip olarak sınıflandırıldı. Hastaların 99(%83.9)'u jeneralize, 19(%16.1)'u ise lokalize tipteydi. Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi en sık görülen jeneralize tip vitiligo idi ve bunu fokal, akrofasiyal ve segmental tipler takip ediyordu. Çalışmamızdaki toplam 118 hastanın 15'i fokal tipteydi (%12.7).

Çalışma kapsamına alınan 118 hastanın 4(%3.3)'ünde segmental tip vitiligo gözlemlendi. 29 çocuk hastanın ise sadece 1(%3.4)'i segmental tipteydi ve akrofasiyal vitiligo toplam 5(%4.2) hastada gözlemlendi. Çalışma kapsamına alınan kadın ve erkek hastalarda lokalize ve jeneralize vitiligo tipleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.075).

Vitiligo çocuklarda da önemli bir antitedir çünkü vitiligolu hastaların %50'sinde hastalığın başlangıç yaşı 20 yaşından önce %25'inde ise 10 yaşından öncedir. Bu nedenle hastalık vitiligolu hastalar ve anne-babaları üzerinde belirgin psikolojik etkilere neden olabilir.<sup>103</sup> Çalışmamızda çocuk ve erişkin hastaları kapsayan verilerin geniş karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirilmesindeki amaç da bu idi. Vitiligolu 2247 hasta ile yapılan bir çalışmada çocuk hastaların oranı %24.1 olarak bulunmuştur.<sup>89</sup> Çalışma kapsamına alınan 118 hastanın 29(%24.6)'u çocuk hasta (15 yaş ve altı) idi ve diğer çalışmalara uygun oranda saptandı. Çocuk hastaların 5(%17.2)'inde lokalize, 24(%82.8)'ünde ise jeneralize tipte vitiligo saptandı ve çocuk hastalarda da jeneralize tip vitiligo baskın tip olarak gözlemlendi. Ayrıca çocuk ve erişkin hastalar arasında

hastalığın yaygınlığı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0.999$ ). Çalışma kapsamına alınan çocuk hastaların 17(%58.6)'si kadın, 12(%41.4)'si erkekti ve farklı birkaç çalışmada da<sup>207,210</sup> olduğu gibi çalışmamızda da vitiligolu çocuk hastalarda kadın baskınlığı olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.999$ ).

Vitiligoda karakteristik akromik lezyonları indükleyen melanosit kaybının neden ve nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Kapa ve Tango vitiligoyu tip A (bilateral) ve tip B (unilateral) olarak tanımlamışlardır. Tip B'de depigmente lezyonlar belirli bir dermatom üzerinde yer alır. Halo nevüs ve Köbner fenomeninin, immünolojik etyolojinin bilateral vitiligoda daha sık görüldüğü ayrıca bu bulgular ışığında unilateral ve bilateral vitiligonun farklı patogeneze sahip olduğu ve otoimmün mekanizmaların bilateral vitiligoda rol oynadığı öne sürülmüştür.<sup>211</sup>

Vitiligo patogenezi için 3 major hipotez mevcuttur. Nöral hipotez; nörokimyasal bir maddenin birikmesinin melanin üretimini azalttığını öne sürer ve melanositler sinir uçlarından salınan bir toksin ile hasarlanmış olabilir.<sup>70</sup> Hastalığın başlamasında ruhsal ya da fiziksel bir stres öyküsü çoğunlukla bulunur (ateşli hastalık, ameliyat, psişik şoklar vs). Psikoemosyonel stresin vitiligo için tetikleyici olduğu bilinen bir gerçektir. Bakteriyel, viral veya immünolojik herhangi bir stimulus nöropeptit salınımına neden olmaktadır. Her ne kadar kişinin genetik yapısı, yaşı ve beslenmesinin immünolojik cevabı etkilediği biliniyor olsa da bugün psikonöroimmünolojik faktörlerin özellikle de nöropeptidlerin immün modülasyonda önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Emosyonel durum bu mediyatörler aracılığıyla immün sistem üzerinde etkili olmaktadır.<sup>212</sup> İnsanlarda stres sonucunda lenfositlerden interferon sentezi aktive olur, lenfositlerde mitojenik yanıt azalır, nötrofil fagositozu artar ve serum IgA seviyeleri yükselir<sup>213,214</sup>

Depresyon ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda otoimmün ve endokrin sistemlerin bozulduğu ve depresyonda serotoninin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Dolayısıyla vitiligo ile depresyon ve anksiyete bozuklukları arasında biyolojik sistemlerin bağlantıları olduğu açıktır. Sonuçta depresyon ya da anksiyeteye neden

olabilecek bir olayın, otoimmün ve serotonin işlevselliğini etkileyebileceği ve depigmentasyonla sonuçlanabileceği varsayılabilir.

Çalışma kapsamına alınan hastalar hastalıklarının başlangıcı öncesinde ciddi bir stres varlığı yönünden sorgulandı ve hastaların yarısından fazlasında hastalık öncesi ciddi bir stres varlığı saptandı.

Self destrüksiyon hipotezine göre vitiligoda melanositler melanogenezis yolundaki toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu bir mekanizmayı kaybetmişlerdir.<sup>1</sup> Bu kimyasal hipoteze göre defektif serbest radikal savunması ile birlikte kompleks bir biyokimyasal dengesizlik de melanin içeriği ve sentezini bozar.<sup>70</sup> Serbest radikallerin rolü ve antioksidan savunma mekanizmasındaki bozukluklar hakkındaki çalışmalar halen devam etmektedir.

En çok destek gören ve uzun süredir bilinen hipotez vitiligonun otoimmün bir hastalık olduğunu öne sürmektedir. Vitiligoda otoimmünite hipotezi primer olarak genetik faktörlere ve vitiligonun diğer immün bozukluklarla olan ilişkisi üzerine odaklanır.<sup>59</sup> Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri hastalığın bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi ve bu hastalarda da otoantikörlerin varlığıdır.<sup>71</sup>

Jeneralize vitiligodaki melanosit kaybının yaygın olarak otoimmün bir tabanı olduğu düşünülür. Ancak tetikleyiciler ve otoimmün cevabın doğası bilinmemektedir.<sup>16</sup> Belki de jeneralize vitiligonun otoimmün orijinli olduğuna dair en güçlü kanıt diğer otoimmün hastalıklarla olan yakın ilişkisidir. Çalışmamızda olguların çoğunluğu jeneralize tipte idi ve jeneralize vitiligosu olan olgularda otoimmün hastalıklar daha fazla oranda saptandı.

Vitiligolu hastalarda organa özgü otoantikörlerin (tiroid, gastrik pariyetal hücre ve adrenal dokuya karşı olan) normal popülasyona göre anlamlı olarak fazla bulunması ve son yıllarda anti-melanosit antikörlerin gösterilmesi ile bu görüş kuvvet kazanmıştır. Vitiligoda bilinen olay, melanosit yıkımının olması ve yıkım ürünlerine karşı

otoantikörlerin ortaya çıkmasıdır. Melanosit yıkımına nörokimyasal, kimyasal veya enfeksiyöz ajanların melanositlere toksik etki göstererek yol açtığı düşünülmektedir. Daha sonra oluşan otoantikörler de yaygın melanosit yıkımına neden olmaktadır. Vitiligoya ilaveten alopesi areata, mukokutanöz kandidiazis ve multiple endokrin yetmezliği olan birkaç hastanın serumunda da melanositlere karşı kompleman fikse edici antikörler bulunmuştur.<sup>14</sup>

Nonsegmental vitiligo çok sayıda immün sistem bozukluğu ile ilişkilidir. Jeneralize vitiligolu hastaların %30'unda en az bir otoimmün/otoinflamatuvar bozukluk vardır. Çinde 541 vitiligolu çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada kadın baskınlığı saptanmış ve güçlü bir otoimmün ve/veya endokrin temel bulunmuştur.<sup>89</sup>

Otoimmün hastalıklar, organa özgü otoimmün hasar (örneğin Hashimoto hastalığı) ve tek bir organa özgü olmayan birden fazla organı etkileyen (sistemik lupus eritematozus) sistemik otoimmün hasarla karakterize bir spekturumda devamlılık arz eder.

Çok sayıda aile bireyinin etkilendiği jeneralize vitiligolu ailelerde yapılan bir araştırmada otoimmün/otoinflamatuvar hastalıkların hem vitiligolu hastalarda hem de kardeşlerinde daha yüksek sıklıkta olduğu; psoriasis, romatoid artrit ve erişkin başlangıçlı diabetes mellitus sıklıklarında da belirgin bir artışın olduğu saptanmıştır.<sup>16</sup> Bu çalışmalar göstermektedir ki spesifik genler spesifik grup otoimmün hastalıkları predispoze eder. Bu otoimmün hastalıklar arasında; jeneralize vitiligo, romatoid artrit, adult yaşta başlayan insüline bağımlı diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, pernisyöz anemi, Addison hastalığı, psoriasis yer alır. Bu bulgular göstermektedir ki vitiligo hastaları ve bunların yakın akrabalarında bu spesifik otoimmün/otoinflamatuvar hastalık grubuna genetik bir yatkınlık söz konusudur.<sup>16</sup>

Çalışmamızda genetik risk faktörleri ve çevresel uyarıcıların kombinasyonu sonucu geliştiği düşünülen multifaktöryel kaynaklı bir otoimmün hastalık gibi görünen vitiligolu olgularda etyopatogeneizde otoimmüniteyi belirlemek amacıyla serolojik otoantikör düzeyleri incelendi. Otoantikörlerin serolojik ölçümü ile tarama, kolay ve

güvenlidir. Ancak antikörlerin bulunmaması hastalıkları ekarte ettirmez. Olguların takiplerinin gerekliliği, asemptomatik tablodan aylar ya da yıllar sonra hastalığın gelişebileceğini göstermesi açısından değerlidir. Daha sonra hastalıklara özgü biyokimyasal bulgularla hastalıkların tanısı desteklenmelidir. Vitiligolu hastalardaki otoantikör düzeylerini kontrol grubu ile kıyaslayamamızın nedeni; normal bireylerde laboratuvar tetkiklerinin yapılmasının ekonomik olmaması idi, bu nedenle değerlendirmede otoantikörlerin normal değerlerinin üstündeki değerler baz alındı

Amacımız vitiligo ile birlikte hastalığın etyopatogenezinde otoimmüniteyi destekleyen hastalığa özgü otoantikörleri saptamaktır. Böylece vitiligo ile birlikte görülebilen otoimmün sistemik hastalıkları semptomatik ya da asemptomatik evrede erken ortaya çıkarılabilmek, erken tanı ve tedavilerinin yapılabilmesini sağlamak idi. Organ spesifik antikörlerin vitiligoya eşlik edebilen sistemik otoimmün hastalıklara eğilimi gösterebilen pozitif marker olabileceği düşünülmeli, hastalığın takibi süresince hedef organların düzenli fonksiyonel incelenmesinin gerekliliği önerilmelidir.

Vitiligonun klinik tipleri, hastanın yaşı ve cinsiyetinin yanısıra sistemik otoimmün hastalığa yönelik serolojik otoantikör düzeylerinin çocuk ve erişkin hastalarda karşılaştırılmasının nedeni; vitiligolu olguların hastalıklarının başlangıcının çoğunlukla çocukluk çağına dayanmasıdır. Özellikle genetik yatkınlığı olan çocuklarda otoantikörleri istememizin nedeni sonraki yıllarda vitiligo ile birlikte görülebilen bazı sistemik otoimmün hastalıkları erken ortaya çıkararak tedavilerini erken başlatabilmektir. Çocuk olguların uzun süreli yakın takipleri gerekmekte olup anne babalarına çocuklarının hastalığı hakkında eğitim de verilmelidir.

Değişik çalışmalarda hastalığın otoimmün tiroid hastalığı, pernisyöz anemi, Addison hastalığı, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematosus (SLE), myastenia gravis, inflamatuvar barsak hastalıkları, multiple sklerozis, skleroderma, Sjögren sendromu, morfea, polimiyozit, otoimmün poliglandüler sendrom, otoimmün kronik hepatit, romatoid artrit, hipoparatiroidizm, ankilozan spondilit, otoimmün hemolitik anemi, primer bilier siroz, halo nevüs, alopesi areata, malin melanoma, liken planus,



psoriasis, atopik dermatit, kronik ürtiker, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid ile birlikteliklerinin saptandığı bildirilmektedir.<sup>11,15,16,97,99,215,216,217,218</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastaların 50(%42.4)'sinde bir veya daha fazla sayıda otoimmün sistemik hastalık saptandı. Bu sistemik otoimmün hastalıkların dağılımı; 19 hastada sadece otoimmün tiroid hastalığı, 9 hastada sadece diabetes mellitus, 9 hastada sadece pernisyöz anemi, 3 hastada diabetes mellitus ile birlikte otoimmün tiroid hastalığı, 9 hastada otoimmün tiroid hastalığı ile birlikte pernisyöz anemi, 1 hastada otoimmün tiroid hastalığı ile birlikte Addison hastalığı saptandı.

Başka bir çalışmada vitiligonun otoimmün tiroit hastalığı, pernisyöz anemi, Addison hastalığı ve sistemik lupus eritematozus ile ilişkisi bulunduğu ayrıca bu hastalıkların hastaların birinci derece akrabalarında da artmış sıklıkta saptandığı bildirilmiştir. Çok sayıda aile bireyinin etkilendiği jeneralize vitiligolu hastalarda hastalığın başlangıç yaşının, aile hikayesi olmayan vitiligolu hastalardan daha erken olduğu bulunmuştur. Vitiligolu aileler erken başlangıç yaşına sahiptir ve vitiligo ile ilişkili otoimmün hastalıkların çeşitliliği fazladır. Vitiligolu ailelerin etkilenmiş bireylerinde otoimmün tiroid hastalığı, romatoid artrit, adult başlangıçlı insüline bağımlı diabetes mellitus, pernisyöz anemi ve Addison hastalığı, psoriasis sıklığı da artmış olarak saptanmıştır.<sup>20</sup>

Jeneralize vitiligo multiple kalıtılan, genetik risk faktörleri ve çevresel uyarıcıların kombinasyonu sonucu geliştiği düşünülen multifaktöriyel kaynaklı bir otoimmün hastalık gibi görünmektedir. Birkaç olası gen ve genetik bağlantılar bulunmuş olup bunlar hem jeneralize vitiligo hem de vitiligonun epidemiyolojik olarak bağlantılı olduğu diğer otoinflamatuar hastalıkların gelişimine aracılık ediyor gibi görünmektedir. İlave bazı genler de vitiligonun kendisine sebep oluyor olabilir. Bu genlerin saptanması biyolojik yolların ortaya konulması ile sonuçlanacak ve gelecekte bu bakış açıları hem tedavi hem de korunmaya yönelik yeni hedefler sağlayacaktır.<sup>16</sup>

Yapılan bir çalışmada 133 ailesel vitiligolu hastanın 84(%63.2)'ünde sadece vitiligo var iken, hastaların 49(%36.8) 'unda kişi başına ortalama 1.2 otoimmün hastalık

rapor edilmiştir ve eşlik eden hastalıklar içerisinde en sık otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. Ailesel vitiligolu hastaların %22.6'sında otoimmün tiroid hastalığı saptanırken, ailesel olmayan vitiligo hastalarında otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %17 olarak saptanmıştır ve ailesel olanlarda belirgin olarak daha fazla otoimmün tiroid hastalığı bulunmuştur.<sup>17</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalarda vitiligo hastalığı için aile hikayesi olanların 8(%44.4)'inde bir veya daha fazla sistemik otoimmün hastalık saptanırken, aile hikayesi olmayan vitiligolu hastaların ise 42(%42)'sinde sistemik otoimmün hastalık saptandı. Aile hikayesi olan vitiligolu hastalarda sistemik otoimmün hastalıklar için istatistiksel olarak artmış bir risk saptanmadı (p=0.999).

Vitiligolu hastalardaki organa spesifik otoantikörlerin varlığı çocuklarda olduğu kadar erişkinlerde de artmış oranlarda tespit edilmiştir. Çocuklarda olduğu gibi erişkinlerde de en güçlü ilişkinin %30 sıklıkla otoimmün tiroidit ile olduğu bulunmuştur. Bu oran genel populasyonda %10'dur.<sup>19</sup> Vitiligolu çocuklar genellikle sağlıklıdır. Çocukluk çağında nonsegmental vitiligo çoğunlukla tiroidit ile ilişkilidir.

Segmental vitiligoda otoimmün tiroidit ile böyle bir ilişki saptanmamıştır ve aslında segmental vitiligo herhangi bir otoimmün hastalıkla nadiren ilişkilidir. Segmental vitiligo en iyi nöral hipotez ile açıklanmıştır. Bu teoriye göre periferik sinir uçlarından salınan kimyasal mediatörler melanin üretiminde azalmaya yol açarlar.<sup>19</sup>

Çalışma kapsamına alınan çocuk hastaların 11(%37.9)'inde sistemik otoimmün hastalık saptanırken erişkin hastaların 39(%43.8)'unda sistemik otoimmün hastalık saptandı, çocuk ve erişkin hastalar arasında sistemik otoimmün hastalıkların sıklığı yönünden istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.667). Çocuk hastalarda da otoimmün hastalık sıklığında artış saptandı.

Çalışma kapsamına alınan hastalarda sistemik otoimmün hastalık erkek hastaların 17(%35.4)'sinde kadın hastaların 33(%47.1)'ünde saptandı ve birkaç çalışmada üzerinde durulan sistemik otoimmün hastalıklarda kadın baskınlığı çalışmamızda da saptanmış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.256).

Çalışma kapsamına alınan hastalarda otoimmün hastalıklar jeneralize hastalığı olan 99 hastanın 42(%42.4)'sinde, lokalize hastalığı olan 19 hastanın 8(%42.1)'inde saptandı ve sistemik otoimmün hastalıklar her iki vitiligo tipinde de benzer sıklıkta saptandı (p=0.99).

Vitiligonun bazı endokrinopatilerden değişik deri hastalıklarına kadar değişen çeşitli hastalıklarla veya nadir sendromlarla olan ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Bu bozuklukların büyük çoğunluğunun otoimmün yapısı bilinmektedir veya öne sürülmektedir. Eşlik eden bu hastalıkların insidansı değişik raporlarda farklı sunulduğundan gerçek bir ilişkinin varlığı net değildir.

Tiroid fonksiyonlarının araştırılmasında T<sub>4</sub> ve TSH ölçümü en önemli testlerdir. Yaşlanma ile anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO)'da da artış olmakta, subklinik veya klinik hipotiroidi prevalansında artış ile paralellik göstermektedir. Ötiroid bireylerde anti-TPO antikorlarının saptanması hipotiroidi gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Anti-tiroglobulin antikorları otoimmün tiroid hastalığı olan bireylerde ilk tespit edilen antikorlardır. Pozitif anti-tiroglobulin ve anti-TPO antikorları düzeyleri primer otoimmün tiroid hastalığı için tanı koydurucudur.<sup>222</sup> Subklinik hipotiroidide pozitif antikorlar aşikar hipotiroidi gelişme riskini belirler.

Otoimmün tiroid hastalığı tiroglobüline karşı gelişmiş dolaşan antikorların ölçümü ile kolaylıkla saptanabilir ve bu bireyler artmış tiroid disfonksiyonu gelişme riski altındadır. Otoimmün hipotiroidizmli hastaların hemen hemen tamamı ve Graves hastalığı olanların %80'den fazlasında anti-TPO antikorları mevcuttur ve sıklıkla yüksek düzeydedir.

Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) hipotiroidinin en sık nedenlerindedir ve klinik pratikte hastalığın tanısı serumda tiroid otoantikorlarının saptanması ve tiroid bezinin diffüz ve irregüler hipoekojenitesine ait karakteristik ekografik paterne dayanır. Burada tiroid mikrozomlarına karşı antikorlar yüksek düzeyde saptanır. Tiroglobulinlere karşı antikorlar da saptanabilir. Hastaların çoğu asemptomatik olup %20'sinde hipotiroidizm saptanmıştır. Serum tiroid hormon ve TSH



Vitiligolu 121 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada 13 hastada değişen oranlarda tiroid parametrelerinde değişiklikler saptanmıştır ve bu tiroid patolojileri saptanan hastaların tamamının nonsegmental tipte olduğu bildirilmiştir.<sup>103</sup>

Tiroid hastalıklarının çocukların gelişimi üzerine olan etkisi, tiroiditin çocuklarda daha kötü prognoza sahip olması ve kronikleşmeye olan eğilimi nedeniyle hastalığın tanısının erken konulabilmesini çocuklarda daha önemli hale getirir.<sup>103</sup>

Parkon ve Derevici 25 hastada vitiligo ile beraber tiroid hastalığı saptamışlardır ve sonradan birçok araştırmacı tarafından hipotiroidizm, hipertiroidizm, Graves hastalığı, toksik guatr ve tirodit ile birliktelikler %30-40 oranlarında bildirilmiştir. Özellikle hipotiroidi ilerleyen yaşlarda ve kadınlarda görülmekle birlikte tanı en önemli test TSH düzeyinin ölçülmesidir. Anormal iyot uptake'i hastaların %40'ında bildirilmiştir. Anti-mikrozomal ve anti-tiroglobulin antikorlarına vitiligo hastalarında sıklıkla rastlanmaktadır. Tiroid hastalığı olanlarda vitiligo %0.62-1.25 sıklığında rapor edilmiştir. Kemp ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vitiligolu hastaların 1/3'ünde otoimmün tiroid hastalığı saptamışlardır.<sup>64</sup>

6 ile 80 yaş arası vitiligolu hastaları içeren iki ayrı çalışmada anormal tiroid disfonksiyonu ile beraber otoimmün tiroid bozukluğu bu hastalarda sırasıyla %18.4 ve %21 oranlarında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %7.5 ve %3 olarak bulunmuştur.<sup>220</sup> Başka bir çalışmada vitiligolu hastaların %34'ünde otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır.<sup>203</sup> Koreli vitiligolu hastalarda yapılan çalışmada ise 226 vitiligolu hastanın 3(%1.3)'ünde tirotoksikoz saptanmıştır. Aynı çalışmada anti-mikrozomal antikor %7.1 oranında pozitif saptanmıştır.<sup>221</sup> Yine yapılan bir diğer çalışmada otoimmün tiroid hastalığı vitiligolu hastalarda kontrol grubuna göre daha sık bulunmuş olup bu otoimmün tiroid hastalığının vitiligonun başlangıcından sonra veya vitiligo ile eş zamanlı olarak ortaya çıktığı saptanmıştır.

Kafkas ırkına mensup 1802 vitiligo hastası ile yapılan çalışmada 349(%19.4) hastada otoimmün tiroid hastalığı görülmüş ve bu oran normal popülasyondaki orandan 8 kat fazla bulunmuştur ve tiroid hastalığı saptanan hastaların %88'inde hipotiroidi,

%12'sinde ise hipertiroidi saptanmıştır. Yine bu Kafkas ırkına mensup vitiligolu hastaların 8034 birinci derece akrabaları arasında %5.7'sinde klinik otoimmün tiroid hastalığı rapor edilmiş olup bu oran normal popülasyondaki orandan 2 kat fazla bulunmuştur.<sup>15</sup>

Yunanlı 54 vitiligolu hasta ile yapılan bir çalışmada 6'sı çocuk ve 7'si adölesan olan 13(%24.1) hastada kronik otoimmün tiroidit saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %9.6 olarak bulunmuştur (p=0.02). Vitiligo ve Hashimoto tiroiditi birlikte saptanan hastaların tamamında hipotiroidi varmış, ancak Hashimoto tiroiditi olan kontrol grubunun yaklaşık 1/4'de hipotiroidi saptanmış. Yunanlı vitiligolu çocuk ve adölesanda Hashimoto tiroiditi normal popülasyona göre 2.5 kat, hipotiroidi ise 10 kat daha sık saptanmıştır. Ayrıca çalışmalarda vitiligolu hastalarda Hashimoto tiroiditinin artmış sıklığının genetik olarak belirlendiği de gösterilmiştir.<sup>220</sup>

54 vitiligolu hasta ile yapılan çalışmada hastaların 15'inde serum tiroid otoantikörlerinde artış ve 13'ünde kronik otoimmün tiroidite ait karakteristik tiroid ultrasonografi (USG) bulguları saptanmıştır ve bu çalışmada normal tiroid fonksiyonu (normal TSH, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>) ile beraber pozitif anti-tiroid antikörlerinin (anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz antikör veya her ikisi birden) varlığında tiroid USG'si yapılması ve eğer ekografik bulgular otoimmün tiroidit ile uyumlu ise hasta takibi ve olası replasman tedavisi için bir endokrinoloji uzmanına gönderilmesi gerektiğini öne sürmektedir.<sup>220</sup>

Yine 35 vitiligolu hasta ile yapılan çalışmada, 15(%43) hastada tiroid hastalığına ait bir veya daha fazla bulgu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada kontrol grubundaki 35 hastanın sadece 7(%20)'sinde tiroid hastalığına ait bulgular saptanmıştır. 15 hastanın 6'sında hipertiroidi, 2'sinde hipotiroidi, 9 hastada ise tiroid antikörleri saptanmıştır ve vitiligolu hastalarda subklinik ve klinik tiroid hastalığı sıklığında artış olduğu kararına varılmıştır.<sup>223</sup>

Başka bir çalışmada 20 vitiligolu hasta sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında vitiligolu hastalarda anti-tiroglobulin antikör, anti-mikrozomal antikör ve bunların

birinci ve ikinci derece akrabalarında da anti-tiroglobulin antikor ve anti-mikrozomal antikor sıklığını belirgin olarak yüksek bulmuşlardır.<sup>67</sup>

Bir diğer çalışmada vitiligolu hastaların %50'den fazlasında dolaşımda anti-tiroglobulin, anti-mikrozomal ve anti-pariyetal hücre antikorları saptanmıştır.<sup>206</sup>

Organ spesifik otoantikorların (örneğin pariyetal, adrenal, tiroid ile ilişkili) sıklığı değişkendir ve sıklıkla bilinen klinik organ spesifik otoimmün hastalıklardan daha fazladır. Vitiligolu hastalarda bu antikorların varlığının ne anlama geldiği açık değildir. Özellikle klinik olarak organ disfonksiyonu yokluğunda bu otoantikorların anlamı açık değildir. Bunun melanositlere spesifik hasarlanmayı açıklamada sınırlı olabileceği öne sürülmüştür. Organ spesifik antikorların veya ilişkili hastalığın varlığı vitiligo hastalığının süresi ile paralellik gösteriyor gibi görünmektedir. Ancak hastalığın klinik özellikleri ile paralellik göstermez.<sup>70</sup>

Vitiligo lezyonları belirgin tiroid disfonksiyonu gelişimine öncülük eder.<sup>220</sup> Tiroid disfonksiyonu vitiligonun tipi ile ilişkilidir.<sup>103</sup> Aynı zamanda organ spesifik antikorlar klinik veya subklinik otoimmün hastalığın sonraki gelişimi için pozitif bir marker olarak düşünülür ve hastalığın takibi süresince hedef organların düzenli bir fonksiyonel incelenmesi gerekliliğini haklı kılar. Bunun ötesinde otoantikorları pozitif olan hastaların aile bireylerinde de otoimmün hastalıklarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.<sup>70</sup>

Vitiligolu hastalarla yapılan başka bir çalışmada 30(%0.8) hastada hipertiroidizm ve 21(%0.56) hastada ise hipotiroidizm saptanmış ve erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda tiroid hastalığı daha fazla saptanmış ve genel olarak da erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla ilişkili hastalık saptanmıştır.<sup>11</sup> Yakın zamanda yapılan iki çalışmada sırasıyla vitiligolu çocukların %20 ve %12'sinde serum tiroid otoantikorları saptanmış ve kontrol grubunda bu oran sırasıyla %1.9 ve %0 olarak bildirilmiş. Ancak bu hastalarda tiroid hastalığına ait klinik ve/veya laboratuvar ileri çalışmaları yapılmamıştır.<sup>220</sup>

Bjoro ve arkadaşları anti-mikrozomal antikorun (anti-tiroid peroksidaz antikor) tiroid fonksiyonları bozulmadan önce görülebileceğini belirtmiş ve artmış antikor titresi olan hastalarda yaşla birlikte TSH değerlerinde de belirgin artış olduğunu rapor etmişlerdir. Anti-tiroid peroksidaz antikoru ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında güçlü bir ilişki olduğunu rapor eden çok sayıda çalışma vardır. Anti-tiroid peroksidaz antikorun sitotoksik hasarı aktive etmek ve enzimleri bloke etmek için komplemanı fikse etme kabiliyetlerine dayanarak inflamatuvar olayın birincil nedeni olabilecekleri öne sürülmüştür. Anti-tiroglobülin antikorları komplemanı aktive etmede başarısız olduklarından otoimmün tiroiditin patogeneğinde muhtemelen minör bir rol oynarlar ancak bunların otoimmün tiroiditin tanısında hala major öneme sahip oldukları kabul edilir. Pediatrik otoimmün tiroidit daha sıklıkla prepubertel dönemde başlar ve tiroid fonksiyon bozukluğu tanısının anti-tiroid antikorlarının görülmesinden birkaç yıl sonra konulduğu düşünülmektedir.<sup>103</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı varlığını saptamaya yönelik olarak serum serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>, TSH düzeyleri ile birlikte anti-mikrozomal antikor (anti-tiroid peroksidaz antikor) ve anti-tiroglobülin antikor düzeyleri istendi. Hormon profilinde bozukluk olan ve/veya tiroide yönelik otoantikor pozitifliği saptanan hastalar Endokrinoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek takip ve tedavi altına alındı.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan otoimmün tiroid hastalığı (otoimmün tiroid antikorları pozitif olan hastalar) 32(%27.8) hastada saptandı ve otoimmün tiroid hastalığı saptanan hastaların 12'sinde hipotiroidi (Hashimoto tiroiditi) saptanırken otoimmün tiroid antikorları pozitif olan diğer 20 hastanın serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve TSH değerleri normal sınırlarda idi. Ayrıca çalışmaya alınan hastalardan hipertiroidi saptanan 2 hasta ve hipotiroidi saptanan 1 hastada otoimmün tiroid antikorları negatifti. 17 hastada sadece serbest T<sub>3</sub> yüksekliği saptandı ve bu hastalar Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek serbest T<sub>3</sub> yüksekliğinin tek başına anlam ifade etmediği sonucuna varıldı. Otoimmün tiroid hastalığını vitiligolu olgularda literatüre uygun oranlarda gözlememiz vitiligonun etyopatogeneğinde otoimmüniteyi destekler bulgu olarak bulunmuştur.



Çalışma kapsamına alınan hastalardan jeneralize hastalığı olanların 28(%29.2)'inde, lokalize hastalığı olanların ise 4(%21.1)'ünde otoimmün tiroid hastalığı bulundu. Çalışmamızda diğer literatürleri destekler şekilde jeneralize tip vitiligoda daha fazla otoimmün tiroid hastalığı saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.583$ ).

Çalışma kapsamına alınan hastalardan erkek hastaların 9(%18.8)'unda, kadın hastaların ise 23(%34.3)'ünde otoimmün tiroid hastalığı saptandı. Çalışmamızda da diğer bazı çalışmalara<sup>11</sup> benzer şekilde otoimmün tiroid hastalığı kadın hastalarda daha fazla görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.091$ ).

Çalışma kapsamına alınan çocuk hastaların 7(%25)'sinde, erişkin hastaların 25(%28.7)'inde otoimmün tiroid hastalığı saptandı, otoimmün tiroid hastalığı çocuk ve erişkinlerin her ikisinde de istatistiksel olarak benzer sıklıkta saptandı ( $p=0.811$ ). Çocuk hastalarda da otoimmün tiroid hastalığını erişkinlere benzer oranlarda yüksek saptamamız dikkat çekici idi.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan anti-mikrozomal antikor (anti-tiroid peroksidaz antikor) 21(%18.1) hastada, anti-tiroglobülin antikor ise 25(%21.6) hastada saptandı. Bu hastalardan 15'inde her iki antikor da pozitif olup 6 hastada sadece anti-mikrozomal antikor pozitif iken 11 hastada sadece anti-tiroglobülin antikor pozitifliği saptandı. Anti-mikrozomal antikor jeneralize hastalığı olanların 19(%19.6)'unda, lokalize hastalığı olanların 2(%10.5)'inde pozitif ve bu antikor pozitifliği jeneralize tipte daha fazla oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.519$ ). Çocuk hastaların 5(%17.9)'inde, erişkin hastaların 16(%18.2)'sında anti-mikrozomal antikor pozitifliği saptandı, çocuk ve erişkin hastalarda anti-mikrozomal antikor pozitifliği sıklığı istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0.999$ ). Çalışma kapsamına alınan hastalardan anti-tiroglobulin antikor jeneralize hastalığı olanların 23(%23.7)'ünde, lokalize hastalığı olanların 2(%10.5)'sinde saptandı. Jeneralize hastalığı olanlarda daha fazla pozitiflik saptanmasına rağmen her iki vitiligo tipinde istatistiksel olarak farklı değildi ( $p=0.358$ ). Çocuk hastaların 6(%20.7)'sında, erişkin hastaların 19(%21.8)'unda anti-tiroglobulin antikor pozitif ve hastalığın lokalize,

jeneralize formları arasında ayrıca çocuk ve erişkin hastalar arasında da anti-tiroglobulin antikor pozitifliği istatistiksel olarak farklı değildi (p=0.999).

Çalışma kapsamına alınan vitiligolu çocuk ve erişkinlerde artmış otoimmün tiroid bozukluğu insidansı saptandı; böylece vitiligolu hastaların erken tanı ve subklinik hastalığın tedavisini sağlamak için başta otoimmün tiroidit olmak üzere tiroid fonksiyonu bozukluğu açısından incelenmesi gerektiğini önermekteyiz. Ayrıca normal tiroid fonksiyonu ile beraber (normal T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH) pozitif anti-tiroid antikorlarının (anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz veya her ikisi birden) varlığında tiroid USG'si yapılması ve Endokrinoloji Anabilim Dalı tarafından konsülte edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Pernisyöz anemi (PA), gastrik pariyetal hücrelerin otoimmün hasarı sonucunda intrinsik faktörün eksikliği sonucu ortaya çıkan, vitamin B<sub>12</sub> (kobalaminin) emilememesine bağlı oluşan megaloblastik anemi ile karakterize bir otoimmün anemi tipidir. Pernisyöz anemide intrinsik faktör veya pariyetal hücrelere karşı antikorlar vardır. İntrinsik faktör B<sub>12</sub> vitamini emilimi için gereklidir, bu nedenle B<sub>12</sub> vitamininin emilimi zarar görür. Sonuç olarak intrinsik faktördeki azalma B<sub>12</sub> vitaminin emilimini bozar. Pernisyöz anemi ile diğer otoimmün hastalıklar arasında önemli bir ilişki vardır. Basedow Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, vitiligo, Addison hastalığı idiopatik hipoparatiroidi pernisyöz anemi ile birlikte olabilir. Pernisyöz anemili hastaların serumunda anti-pariyetal hücre antikorları (%90 hastada), anti-intrinsik faktör antikorları (%60 hastada) bulunur.<sup>224</sup>

Pernisyöz anemi yaygın olmayan bir hastalık olmakla birlikte vitiligolu hastalarda artmış sıklıkla gözlenir. Nitekim pernisyöz anemili hastaların %1.6-10.6'sında vitiligo gözleendiği bildirilmekle birlikte vitiligolu hastaların 1/3'ünde vitamin B<sub>12</sub> absorpsiyonunun defektif olduğu Schilling Testi ile gösterilmiştir.

Pernisyöz anemi sıklığı erişkin Kafkas ırkına mensup hastalar ve bunların akrabaları ile yapılan çalışmada belirgin olarak artmış saptanmıştır. Yine aynı çalışmada vitiligolu hastalar arasındaki pernisyöz anemi oranı %1.9 bulunmuş olup normal popülasyona göre 13 kat artmış risk saptanmıştır.<sup>15</sup>

Başka bir çalışmada vitiligolu hastalarda pernisyöz anemi sıklığında artış saptamışlardır. Ailesel vitiligolu hastalarda pernisyöz anemi görülme oranı %2.3 iken, ailesel olmayanlarda bu oran %1.8 olarak bulunmuştur.<sup>17</sup> Bir diğer çalışmada 20 vitiligolu hasta sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında vitiligolu hastalarda anti-pariyetal hücre antikorlarının sıklığında belirgin bir artış saptamışlardır.<sup>67</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalardan otoimmün bir hastalık olan ve vitiligoya eşlik edebilen pernisyöz anemi tanısına yönelik anti-pariyetal antikor (APA) ve vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri istendi. Vitamin B<sub>12</sub> düzeyi düşük saptanan ve/veya APA pozitifliği saptanan olgular Dahiliye Hematoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek takip ve tedavi altına alındı.

Çalışma kapsamına alınan 18(%15.9) hastada anti-pariyetal antikor pozitif saptandı. APA pozitif saptanan hastaların 6'sında birlikte vitamin B<sub>12</sub> eksikliği de saptandı. Anti-pariyetal antikor jeneralize hastalığı olan hastaların 14(%14.7)'ünde, lokalize hastalığı olanların 4(%22.2)'ünde mevcuttu ve hastalığın lokalize ve jeneralize tipleri arasında anti-pariyetal antikor pozitifliği istatistiksel olarak farklı değildi (p=0.483). APA, erkek hastaların 7(%14.9)'sinde, kadın hastaların 11(%16.7)'inde pozitif saptandı. APA her iki cinsiyette de benzer sıklıkta saptandı (p=0.99).

Juhline ve Olsson, 100 vitiligolu hastada güneşe maruziyetle beraber folik asit ve B<sub>12</sub> vitaminin hastaların yarısından fazlasında repigmentasyon sağladığını gözlemlemişlerdir.<sup>128</sup> Montes ve arkadaşları da vitiligolu hastalarda azalmış bir folik asit düzeyi olduğunu bulmuşlar ve folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> verilmesini takiben lezyonlarda fark edilebilir bir repigmentasyon gözlediklerini bildirmişlerdir.<sup>129</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastaların 29(%24.6)'unda vitamin B<sub>12</sub> eksikliği saptandı. Çocuk hastaların 3(%10.3)'ünde, erişkin hastaların 26(%29.2)'sında vitamin B<sub>12</sub> eksikliği vardı ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde erişkinlerde vitamin B<sub>12</sub> eksikliği fazla saptandı (p= 0.048). Bu hastalar pernisyöz anemi yönünden ileri tetkik ve vitamin B<sub>12</sub> replasman tedavisi için Dahiliye Hematoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek yakın takibe alındı.

İnsülin bağımlı diabetes mellitus (DM) vitiligolu hastaların %1-7'sinde bulunmuştur. Tip 1 diabetes mellituslu (immün aracılıklı diabet) hastalar çeşitli otoimmün hastalıklara (Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, pernisyöz anemi, vitiligo, Addison hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, myastenia gravis) eğilimlidirler. Ters ilişki de görülüp diabetes mellituslu hastaların %4.8'inde de vitiligo vardır.<sup>219</sup>

Dawber 40 yaşından sonra gelişen geç başlangıçlı vitiligo ile DM arasında primer ilişkinin olduğunu bildirmiştir. Hastaların %1.0-7.1'inde hem juvenil tip (Tip I) hem de erişkin tip (Tip II) DM gözlediğini bildirmiştir. Koreli vitiligolu hastalarla yapılan bir çalışmada %0.8 oranında diabetes mellitus saptanmıştır.<sup>221</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalardan diabetes mellitus tanısı için açlık kan şekeri düzeyleri istenerek açlık kan şekeri yüksek olan hastalar takip ve tedavi için Endokrinoloji Anabilim Dalına konsülte edildi. Çalışmamızda diabetes mellitus 12(%10.1) hastada saptandı. Diabetes mellitus saptanan hastaların tamamı erişkin vitiligolu hastalardı. Çalışmada saptanan vitiligo ile diabetes mellitus birlikteliği de otoimmüniteyi destekler bir bulgu idi.

Addison hastalığı oldukça nadir görülen primer adrenal korteks yetmezliği ile karakterize bir hastalık olup hastalığın prevalansı %0.04-0.06'dır. Geçmiş yıllarda en önemli nedeni tüberküloz enfeksiyonu iken son yıllarda otoimmün adrenalitise bağlı yıkımın en önemli neden olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak Addison hastalığının ortaya çıkışı uzun süre alır. Adrenokortikal fonksiyonların bozulması yıllar içerisinde olur. Hastalıkta ilk olarak HLA genotipi rol oynar. İkinci basamakta otoimmünite önemlidir. Addison hastalığı olan kişide diğer otoimmün hastalıklar da yüksek oranda bulunmuştur. Addison hastalığı vitiligolu hastaların %2'sinde bulunur.

Yapılan bir çalışmada Kafkas ırkına mensup vitiligolular ve ailelerinde Addison hastalığı artmış sıklıkta saptanmış olup vitiligolu hastalarda %0.38 ve vitiligolu hastaların birinci derece akrabalarında %0.087 oranlarında bulunmuştur. Addison hastalığının Kafkas ırkına mensup toplumdaki sıklığı çok düşük olup milyonda 50 civarındadır ve vitiligo hastaları için bu hastalığın 76 kat ve birinci derece akrabaları için ise 17 kat artmış riski saptanmıştır.<sup>15</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalardan Addison hastalığı tanısına yönelik olarak serum ACTH, kortizol düzeyleri istendi ve anormal değerler saptanan olgular Endokrinoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek ileri tetkik ve tedavi amacı ile takibe alındı.

Çalışma kapsamına alınan bir hastada vücudunda yaygın hiperpigmentasyon ve yer yer depigmente vitiliginöz maküller gözlemlendi. Klinik olarak Addison hastalığı düşünülen hastada serum ACTH yüksekliği ve anti-mikrozomal, anti-tiroglobulin antikor pozitiflikleri saptandı. Addison hastalığı ön tanısı ile hasta Endokrinoloji Anabilim Dalına konsülte edildi. Hastada Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi) ve vitiligo birliktelikleri saptandı. Ayrıca klinik bulgusu olmayan, sadece ACTH yüksekliği saptanan iki hasta da Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek Addison hastalığına yönelik olarak ileri tetkikler istendi. Diğer tetkikleri normal olan hastalara Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalı tarafından takip önerildi.

Myastenia gravis (MG) nöromusküler kavşakta postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikor gelişimi ile karakterize ender otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %90'ından fazlasında anti-kolinesteraz antikorları pozitif bulunur. MG'ye pemfigus, vitiligo ve alopesi areatayı içeren ve immunolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen deri hastalıkları eşlik edebilir. Pemfigus ve vitiligo MG'de iyi dökümanite edilmiştir.<sup>225</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalardan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen ve vitiligoya eşlik edebilen MG hastalığına yönelik olarak asetilkolin reseptör antikor düzeyi istendi ve 4 hastada antikor pozitif saptandı. Asetilkolin reseptör antikor pozitif olan hastaların tamamı erişkin hasta idi. Bu hastalar MG hastalığı açısından değerlendirilmek üzere Nöroloji Anabilim Dalına konsülte edildi ve hastalar MG hastalığının tanısına yönelik olarak ileri tetkiklerle takibe alındı.

Sistemik lupus eritematozus, otoantikorların fazla yapımı ve diğer immünolojik anormalliklerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Deri, eklemler, akciğer, kalp, seröz zarlar, sinir sistemi, böbrek ve diğer organlar da tutulur. SLE patojenik

otoantikörler ve immün-komplekslerin doku yıkımına yol açtığı etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır ve SLE'de diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir.

Kafkas ırkına mensup vitiligolu hastalarla yapılan bir çalışmada SLE sıklığı %0.19 saptanmış olup genel popülasyondaki %0.024'lük orana göre 8 kat artmış riski gösterir.<sup>15</sup> Koreli vitiligolu hastalarla yapılan bir çalışmada antinükleer antikör (ANA) pozitifliği %12.4 olarak saptanmıştır.<sup>221</sup>

Vitiligolu hastalarla yapılan bir diğer çalışmada yükselmiş ANA seviyeleri otoimmün tiroid hastalığının atrofik varyantı ile ilişkili bulunmuştur ve tiroid bezinin hacmini etkileyebileceği savunulmuştur.<sup>226</sup>

Bu çalışmada otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen SLE tanısına yönelik olarak hastalardan anamnez ve klinik muayenenin yanısıra serumda ANA ve Anti DNA düzeyleri istendi. 118 hastanın 8(%6.9)'inde ANA pozitif ve bu hastalar SLE tanısı için diğer ARA kriterleri ile incelendi. Klinik muayeneleri ve laboratuvar incelemeleri sonucunda hiçbir olguda SLE düşünülmedi. Hastalar Dahiliye Romatoloji Anabilim Dalına konsülte edildi. ANA jeneralize hastalığı olanların 7(%7.2)'sinde, lokalize hastalığı olanların 1(%5.3)'inde pozitif saptandı (p=0.99). Çocuk hastaların 2(%7.1)'sinde, erişkin hastaların ise 6(%6.8)'sında ANA pozitifliği vardı. ANA çocuk erişkin ve lokalize jeneralize vitiligo tipleri arasında istatistiksel olarak benzer sıklıkta saptandı. Anti DNA antikoru 1(%0.9) hastada saptandı ve hasta Dahiliye Romatoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek SLE açısından değerlendirildi, hastada SLE düşünülmedi ve olguların takipleri önerildi.

Thompson ve arkadaşları, ülseratif kolit ve alopesi areatanın birlikte görüldüğü vitiligo ve sklerodermalı bir hastayı bildirmişlerdir. Finkelstein ve arkadaşları 8 yaşında bir kızda vitiligo morfea birlikteliğini rapor etmişlerdir.<sup>99</sup>Çalışma kapsamına alınan hastalardan skleroderma tanısı için anti-Sc1-70 ve anti-sentromer antikör düzeyleri istendi. Anti Sc1-70, 3(%2.6) hastada pozitif saptandı ve hastalar Dahiliye Romatoloji Anabilim Dalı tarafından sistemik skleroderma yönünden araştırıldı. Hastalık

düşünülmedi ve olguların takipleri önerildi. Çalışma kapsamına alınan hastalardan anti-sentromer antikor tüm hastalarda negatif saptandı.

Bir çalışmada immün trombositopenik purpurası olan aynı zamanda anti-SSA ve anti-SSB antikorları pozitif olan bir hastada daha sonra eş zamanlı olarak polimiyozit ve vitiligo birlikteliği rapor edilmiştir.<sup>97</sup> Yine Linthoudt ve arkadaşları vitiligo ve polimiyozit eş zamanlı birlikteliğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada depigmente derideki dermis ve lezyonlu kas biyopsilerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonunda yoğun CD8 (+) T hücreleri saptanmış ve bu iki hastalığın patogenezinin temelini sitotoksik T lenfositlerin rol oynadığı otoimmün mekanizmanın oluşturduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>97</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalarda Polimiyozit tanısına yönelik olarak hastalardan Anti-jo-1 antikoru istendi ve 3(%2.6) hastada pozitif saptandı. Bu hastalar Polimiyozit yönünden Dahiliye Romatoloji Anabilim Dalına konsülte edildi. Hastalarda polimiyozit düşünülmedi ve olguların takipleri önerildi.

Mikst konnektif doku hastalığı; SLE, sistemik skleroz, polimiyozit ve romatoid artrit özelliklerini taşıyan ve dolaşımda çok yüksek titrede nükleer ribonükleoprotein (RNP) antijenlerine karşı otoantikorlarla seyreden otoimmün bir sendromdur.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan mikst konnektif doku hastalığı ve SLE tanısı için anti-RNP antikoru istendi. Anti-RNP antikoru 6(%5.1) hastada pozitif saptandı ve bu hastalar Dahiliye Romatoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek anti-RNP pozitifliği ile seyreden hastalıklar olan SLE ve mikst konnektif doku hastalığı yönünden tetkik edildi. Hastalarda başka bulgu saptanmadı ve olguların takipleri önerildi.

Sjögren sendromu; ekzokrin bezlerin kserostomi ve kuru göz ile sonuçlanan lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Hastalıkta nükleer ve sitoplazmik antijenler Ro/SSA ve La/SSB'ye karşı birçok otoantikor bulunmaktadır. Sjögren sendromu da diğer otoimmün hastalıklara eşlik edebilir.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan Sjögren sendromu ve SLE'ye yönelik olarak anti-SSA ve anti-SSB antikoran istendi. 4(%3.4) hastada anti-SSA antikor pozitif ve anti-SSA antikor saptanan hastaların tamamı çocuktur. Erişkinlerin tamamında anti-SSA antikor negatif ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.003$ ). Anti-SSA saptanan çocuklar Pediatri Anabilim Dalına konsülte edildi. Bu hastalar anti-SSA pozitifliği görülebilen SLE ve Sjögren sendromu açısından tanı kriterleri ile sorgulandı ancak bu hastalıklar düşünülmedi ve olguların takipleri önerildi. Çalışmamızda anti-SSB antikoran tüm hastalarda negatif saptandı.

Yapılan bir diğer çalışmada birkaç hastada vitiligo ile spondiloartrit birliktelikleri saptanmış ve kontrol grubuna göre daha yüksek görüldüğü öne sürülmüştür. Padula ve arkadaşları vitiligo ve spondiloartrit birlikteliğinin rastlantısal olmadığını, vitiligonun spondiloartrit ile ilişkili hastalıklar listesinde bulunması gerektiğini öne sürmüşlerdir. 243 spondiloartritli hastanın 8'inde vitiligo saptanırken (%3.4), 468 kontrol hastasının 5(%1.06)'inde vitiligo saptanmıştır ( $p<0.05$ ).<sup>227</sup> Ankilozan spondilit ve vitiligo birlikteliği az sayıda raporda vardır. Her iki hastalıkta da otoimmün etyoloji öne sürülmektedir.<sup>227</sup> Çalışma kapsamına alınan vitiligolu hiçbir olguda spondiloartrit birlikteliği gözlenmemiştir.

Primer bilier siroz halen etyolojisi tam olarak bilinmeyen, intrahepatik biliyer sistemde kolestaz ile birlikte hasara yol açan, fibrozis ve siroza kadar ilerleyebilen ve diğer immünolojik bozukluklara eşlik edebilen otoimmün kronik bir hastalıktır. Primer bilier sirozda %95'lere varan oranlarda anti-mitokondrial antikor pozitifliği vardır. Hamilton ve arkadaşları ile Marcet ve arkadaşları pemfigoid, primer bilier siroz ve vitiligonun birliktelik gösterdiği iki olgu bildirmişlerdir.<sup>215, 216</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalardan primer bilier siroza yönelik olarak anti-mitokondrial antikor düzeyleri istendi. Hastaların 2(%1.8)'inde anti-mitokondrial antikor pozitifliği saptandı. Hastalar Dahiliye Gastroenteroloji Anabilim Dalına konsülte edildi, hastalık saptanmadı ve takipleri önerildi.



Koreli vitiligolu hastalarda yapılan bir çalışmada anti-düz kas antikoru pozitifliği %25.7 saptanmıştır ve anti-düz kas antikoru artmış insidansı ile vitiligonun erken başlangıç yaşı (15 yıldan küçük), vitiligoya ait aile öyküsü ve vitiligonun süresinin uzunluğu ile korelasyon saptanmıştır.<sup>221</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalar otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen ve %15-50 oranlarında başka immünolojik hastalıklara eşlik edebilen ve anti-düz kas antikoru pozitifliği %70 olan otoimmün hepatit hastalığı yönünden incelendi. Çalışma kapsamına alınan hastalardan 3(%2.6)'ünde anti-düz kas antikoru pozitif saptandı. Hastalar Dahiliye Gastroenteroloji polikliniğine konsülte edildi. Hastalığa ait başka bulgu saptanmadığından hastalara takip önerildi.

İnflamatuvar barsak hastalıkları; sistemik, gastrointestinal sistemi tutan, otoimmün etyolojinin suçlandığı kronik inflamatuvar hastalıklardır. İnflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki başlık altında toplanırlar ve klinik seyirlerinde diğer otoimmün bozukluklarla birliktelik, ekstraintestinal tutulumlara bağlı semptomlar ve komplikasyonlar görülebilir. Yapılan bir çalışmada Kafkas ırkına mensup vitiligolu hastalardaki inflamatuvar barsak hastalığının sıklığı %0.67 saptanmış olup bu genel toplumdaki %0.37'lik orana göre 2 kat artmış riski göstermektedir.<sup>15</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalarda inflamatuvar barsak hastalıklarına yönelik olarak barsak alışkanlıkları sorgulandı. Çalışmaya alınan hastalardan gaitada gizli kan istendi ve 1 hastada pozitif saptandı, hasta inflamatuvar barsak hastalığı yönünden sorgulandı ve Dahiliye Gastroenteroloji Anabilim Dalına konsülte edildi. Ancak hastada hastalığı düşündüren başka pozitif bulgu saptanmadı ve takip önerildi.

Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) nadir görülen bir immün endokrinopati olup otoimmün mekanizmaya bağlı olarak en az iki endokrin bezin yetersizliği ile karakterizedir. Endokrin dışı hastalıklarla da ilişkisi olabilir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı, hastalık kombinasyonlarının karakteristik özellikleri ve kalıtıma göre iki major subtipi belirlenmiştir. Yetişkinlerde OPS Tip 3 ve Tip 4 de tanımlanmış olup, adrenal yetersizlik dışında Tip 2 ve 3 arasında klinik farklılık yoktur. Tip 4 önceki gruplarda bulunmayan organa spesifik otoimmün hastalıkları içermektedir. OPS'un gelişebileceğini tahmin etmek için antikorların izlenmesi en kolay ve güvenilir yöntemdir.<sup>228</sup>

Otoimmün poliglandüler sendromda tutulan endokrin bezlerin ortak bir antijene karşı immün saldırıya uğradıkları öne sürülmüştür. Örnek olarak da organların köken aldıkları 3 germ tabakasına göre sahip oldukları ortak antijenin immün hasarda hedef olma olasılığı üzerinde durulmuştur.

OPS'da; primer adrenal yetersizlik (Addison hastalığı), otoimmün tiroid hastalığı ve/veya tip 1 diabetes mellitus veya diğer endokrinopatilerle de beraber olabilir. OPS tip 2'de vitiligo ve gonadal yetersizlik nadirdir. Ayrıca immunogastritis, pernisyöz anemi ve alopesi areata da görülebilir. Yapılan çalışmalarda OPS'da görülen tiroid hastalıklarında tiroid peroksidaza ve tiroglobuline karşı otoantikolar yüksek titrelerde bulunmaktadır. Diğer otoimmünopatilere kıyasla tiroid hastalıklarında hastalığın ortaya çıkışı ile antikorların varlığı arasındaki süre uzun olmaktadır.

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 APECED (otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi)'in klasik triadı mukokutanöz kandidiazis, hipoparatiroidizm ve adrenokortikal yetmezliktir. Diğer endokrin bozukluklar gonadal yetmezlik, hipotiroidizm, ön hipofizit ve insülin bağımlı DM gelişimidir. İlave özellikler diş minesi hipoplazisi, timpanik membran sklerozu, vitiligo, keratopati ve pernisyöz anemi ile sonuçlanan gastrik pariyetal hücre disfonksiyonudur.

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 Schmidt sendromu olarak da bilinir. OPG tip 2'ye en sık primer adrenal yetmezlik, Graves hastalığı veya otoimmün hipotiroidizm, tip 1 DM ve primer hipogonadizm eşlik eder. Anti-mikrozomal ve anti-tiroglobulin antikorları bulunduran birçok hastada tiroid fonksiyon anomalileri gelişmez. Vitiligo ve alopesi tip 1'den daha az olarak buna da eşlik edebilir. Otoimmün adrenal yetmezliğe (%100) ilaveten tip 1 DM (%30-52) birlikte dir. Tiroid otoimmünitesi gerek Hashimoto gerekse Graves hastalığı şeklinde olabilir.

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 3 otoimmün tiroid hastalığına ek olarak, OPS-tip 1 tanımına giren otoimmün hastalıklar dışında en az 1 otoimmün hastalık varlığında OPS-Tip 3 tanımı önerilmiştir.

OPS-tip 1,2,3 tanımına uymayan klinik tablo kombinasyonları ise OPS-tip 4 olarak sınıflanmıştır.

Jeneralize vitiligo APECED ve Schmidt multiple otoimmün sendromlarının bir komponentidir.<sup>16</sup>

Otoimmün poliendokrinopati hastaların %21'inde vitiligo görülür. OPS tanısında otoantikörlerin serolojik ölçümü ile fonksiyonel tarama gerekmektedir. Daha sonra biyokimyasal bulgularla hastalık tanısı desteklenmelidir. Organa-spesifik otoantikörler otoimmün poliendokrinopatinin hangisinin gelişeceği konusunda bilgilendirir. OPS un ortaya çıkışında, dolaşımda ilgili hastalıkla beraber olan antikörlerin varlığının olduğu asemptomatik dönem aylar veya yıllarca sürebilir. OPS'un gelişebileceği konusunda antikörlerin izlenmesinin en kolay ve güvenilir yöntem olduğu düşünülmektedir. Antikörlerin bulunmaması hastalığı ekarte ettirmez çünkü hastaların tamamında antikörler pozitif değildir. Uzun süreli yapılan çalışmalar erken tanı açısından aile bireylerinde ve kişilerde yıllar süren takiplerin gerektiğine dikkat çekmektedir.

Çalışma kapsamına alınan iki erişkin ve bir çocuk olmak üzere 3 hastaya Pediatri ve Dahiliye Endokrinoloji bölümleri tarafından yapılan konsültasyonlarla otoimmün poliglandüler sendrom tanısı konuldu. Bu hastalarda pernisyöz anemi, otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi) ve vitiligo birliktelikleri saptandı. Ayrıca bir hastada Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo birliktelikleri saptandı ve otoimmün poliglandüler sendrom açısından takibe alındı.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan otoimmün olabilen ve vitiligo ile birlikte görülebilen hipoparatiroidi tanısı için serum parathormon ve kalsiyum düzeyleri istendi. Çalışmamızda 42 hastada parathormon yüksekliği, 8 hastada kalsiyum yüksekliği saptandı. Bu hastalar Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalına konsülte edilerek paratiroid sintigrafileri istendi. Hastaların paratiroid sintigrafilerinin normal saptanması üzerine takip dışında ek öneride bulunulmadı.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan tiroid hormonları (serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve TSH) ve tiroid otoantikörleri normal, sadece parathormonu yüksek olan bir hastada paratiroid sintigrafisi sırasında tiroid bezinde soğuk nodül saptandı ve bu nodülden alınan biyopsi sonucu hastaya tiroid papiller karsinom tanısı konuldu. Hasta Endokrinoloji ve Onkoloji bölümlerince takip ve tedavi altına alındı. Çalışma kapsamına alınan hastaların hiçbirinde hipoparatiroidiyi düşündüren parathormon düşüklüğü saptanmadı.

Çinde 3742 vitiligolu hastada yapılan bir çalışmada vitiligonun romatoid artrit, iktiyozis, kronik ürtiker ve alopesi areata ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>11</sup>

Çalışma kapsamına alınan hastalardan birinde romatoid artrit ve vitiligo birlikteliği saptandı.

Vitiligo aynı zamanda otoimmün olduğu düşünülen halo nevüs, alopesi areata, liken planus, pemfigus, büllöz pemfigoide ayrıca malin melanoma, atopik dermatit, psoriasis, sarkoidoza da eşlik edebilir.

Halo nevus epidermal pigmente nevüsün depigmente bir hale ile çevrilmesidir. Depigmentasyon nevüsün haraplanmasına yol açan hücre aracılı otoimmün bir reaksiyon sonucu gelişir ve vitiligo ile ilişkilidir. Vitiligolu hastalarda artmış sıklıkta tek veya çok sayıda halo nevüs gözlenebilmektedir. Halo nevüsün vitiligo hastalarının %0.5-14'ünde görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>229</sup> Handa ve arkadaşları, halo nevüsü hastalarının %2'sinde saptamışlardır.<sup>208</sup> 541 çocuk hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada 39(%7.2) çocukta halo nevüs saptanmıştır.<sup>89</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalarda halo nevüs 10(%8.5) hastada görüldü. Kadın hastaların 9(%12.9)'unda, erkek hastaların ise 1(%2.1)'inde vardı ve kadınlarda halo nevüs sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla idi (p=0.047). Çocuk ve erişkin hastalar arasında halo nevüs sıklığında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışmamızda halo nevüs lokalize hastalığı olanlarda jeneralize hastalığı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık saptandı (p=0.01). Halo nevüsü vitiligolu olgularda literatüre uygun oranlarda gözlememiz vitiligonun etyopatogenezinde otoimmüniteyi destekler bulgu olarak bulunmuştur.

Alopesi areata (AA) etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok bulgu otoimmün kökenli olduğunu desteklemekte ve özellikle genetik yatkınlık gösteren bireylerde T hücre aracılı otoimmün olayların rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık ayrıca; tiroid hastalıkları ve insülin bağımlı diabetes mellitus başta olmak üzere endokrinopatiler, demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi ve talassemi gibi bazı kan hastalıkları, genetik faktörler, sistemik lupus eritematozus başta olmak üzere kollagen doku hastalıkları, emosyönel stres ve psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, kişilik bozuklukları, depresyon ve paranoid bozukluklar gibi), otoimmün hepatit, ülseratif kolit, fokal enfeksiyonlar, liken planus, atopik dermatit, psoriasis, vitiligo, Down sendromu ve nadiren de myastenia gravise eşlik edebilir; ki bu hastalıkların çoğu otoimmün kökenli hastalıklardır. AA'lı hastalarda anti-tiroglobulin, anti-mikrozomal antikor ve anti-pariyetal antikorların yüksek seviyelerinin eşlik edebilmesi de otoimmüniteyi desteklemektedir. Brenner ve arkadaşları vitiligo ve morfealı hastada alopesi areata, liken planus ve onikodistrofi rapor etmişlerdir.<sup>99</sup> Bir diğer çalışmada vitiligolu hastalarda %5'lere ulaşan oranlarda alopesi areata birlikteliği bildirilmiştir.<sup>99</sup> Yakın zamandaki bir çalışmada vitiligolu çocukların %1.3'de alopesi areata gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>218</sup> Çalışma kapsamına alınan hastaların 2(%1.7)'sinde alopesi areata gözlemlendi.

Kutanöz lupus eritematozus tanısı alan bir hastada yıllar içinde metastatik malin melanom ve vitiligo gelişmiş, eş zamanlı olarak ürtikeryal ataklar da saptanmıştır. Bu birlikteliğin rastlantısal olabileceği gibi aynı zamanda bu birlikteliğe immünolojik mekanizmaların da neden oluyor olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>217</sup> Çalışma kapsamına alınan 118 hastanın birinde kronik ürtiker vitiligo birlikteliği gözlemlendi. Vitiligonun atopik dermatit ve diğer atopik hastalıklarla ilişkisi ise tartışmalıdır.<sup>36</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalardan 3 hastada kronik ekzema gözlemlendi.

Vitiligo ile psoriasis veya liken planus birliktelikleri de rapor edilmiştir ve aynı anda varolan bir immünolojik mekanizma bu gözlemin olası açıklamasıdır.<sup>70</sup> Vitiligo ve liken planus birlikteliği nadir olup henüz kesinleşmemiş patogenezlerinin aydınlatılması açısından ilgi çekicidir. Liken planusun kendi antijenlerini eksprese eden

keratinositlerin hücrel immünite yoluyla selektif destrüksiyonu sonucu geliştiği kabul edilmektedir.<sup>230</sup>

Porter ve arkadaşları liken planus ve vitiligo birlikteliğinin tesadüfi olduğunu öne sürmüşlerdir ancak daha sonra yapılan çalışmalar ve vaka bildirimleri bu iki hastalığın birlikteliğinin tesadüfi olmadığını desteklemiştir. Her iki hastalık da lenfosit aracılıklı olup, dermoepidermal bileşkedeki antijenleri hedef alan lenfositler bulunmaktadır. Ayrıca sadece vitiligo plakları üzerinde liken planus lezyonları olan bir vaka bildirimi olmuştur ve bu da patogeneplerinde hücrel immünitenin suçlandığı bu iki hastalığın tesadüfi olarak birlikte görülmediğini desteklemektedir.<sup>230</sup> Bu nadir görülen birlikteliğin tesadüfi mi olduğu yoksa ortak patogenik mekanizmayı mı yansıttığını kesin olarak söyleyebilmek için daha fazla vaka bildirimi ve çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışma kapsamına alınan hastalardan birinde psoriasis ile vitiligo, yine bir hastada liken planus ile vitiligo birliktelikleri gözlemlendi.

Vitiligosu olan bir hastada eş zamanlı büllöz pemfigoid ve tiroid hastalığı da rapor edilmiştir.<sup>231</sup>

Pemfigoidin vitiligo ile birlikteliğine bakıldığında Hamilton ve arkadaşları<sup>215</sup> ile Marcet ve arkadaşları<sup>216</sup> pemfigoid, primer bilier siroz ve vitiligonun birliktelik gösterdiği iki olgu; Deguchi ve arkadaşları spinalyoma, pemfigoid ve vitiligonun birliktelik gösterdiği ve spinalyoma sağaltımı sonrasında pemfigoid ve vitiligo lezyonlarının gerilediği bir olgu; Tirado-Sanchez ve Montes-de-Oca pemfigoid, vitiligo ve tiroid hastalığı birlikteliği gösteren bir olgu ve Pasic ve arkadaşları pemfigoid, vitiligo ve psoriasis vulgarisin birlikte saptandığı bir olgu tanımlamışlardır. Bu birliktelikler raslantısal olabileceği gibi henüz tam olarak belirlenmemiş ortak immünolojik nedenlere bağlı olarak da gelişmiş olabilir.<sup>232</sup> Başka bir çalışmada primer otoimmün hipotiroidi, vitiligo, pernisiyöz anemi ve subkutan nodülleri olan sarkoidozlu bir hasta rapor edilmiştir.<sup>233</sup>

Down sendromlu hastalarda tiroidit, vitiligo ve alopesia areata gibi otoimmün hastalıklarda artış görülmektedir. Çalışmamızda Down sendromu olan bir hastada otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditinin) ile vitiligo birlikteliği saptandı.

Hepatit C enfeksiyonu için uygulanan interferon tedavisi ile ilişkili olarak vitiligo gelişiminin bildirildiği birkaç literatür mevcuttur. İnterferon uygulamasının durdurulmasından sonra repigmentasyon görülmüştür. Bu tedavilerin vitiligoyu tam olarak nasıl indüklediği açık değildir. Ancak bu tedavilerin hücrel ve humoral immünite üzerine olan güçlü etkileri ile ilişkili gibi görünmektedir.<sup>70</sup> Çalışma kapsamına alınan hastalardan bir hastada Hepatit C enfeksiyonu için uygulanan interferon tedavisi sonrası gelişen depigmente maküller gözlemlendi.

Bauloce ve arkadaşları hastalıklarının alevli dönemlerinde yaygın vitiligo benzeri hipopigmente lezyonlar gelişen dört eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma vakası tarif etmişlerdir. Bu araştırmacılar reaksiyoner lenfositlerin ve tümörün melanositlere karşı toksik olduğunu veya otoantikörlerin üretimini indüklediklerini öne sürmüşlerdir.<sup>70</sup>

Ayrıca vitiliginöz lezyonun kenarından alınan biyopsilerde lenfositlerin varlığı da vitiligoda immün teoriyi destekler niteliktedir. Bu amaçla çalışmamızda da histopatolojik inceleme için vitiliginöz makül, lezyon kenarı ve normal deri olmak üzere üç farklı alandan biyopsiler alındı. Biyopsilerin histopatolojik incelemelerinde depigmente maküllerde Fontana-Masson boyası kullanılarak melaninin yokluğu gösterildi. Ayrıca lezyon kenarında hematoksilen eozin boyası ile lenfositlerin varlığı saptandı. Bu da otoimmüniteyi destekler nitelikte idi.

Çalışma kapsamına alınan hastalar hastalıklarının seyri, hastanın genel sağlığı, genel sağlığı ile hastalığının ilişkisi ve tedavisi hakkında bilgilendirildi. Vitiligolu tüm hastalar güneşten koruyucu kullanmaları konusunda bilgilendirildi.

Çalışma kapsamına alınan vitiligolu hastalardan otoimmünite saptanan hastalar ilgili bölümlere konsülte edilerek saptanan otoimmün hastalığa yönelik tedavilerin yanı sıra; 20 hastaya sadece topikal kortikosteroid, 9 hastaya topikal kalsipotriol ve topikal steroid, 2 hastaya sistemik steroid ve fototerapi (dar band UVB), 2 hastaya topikal

steroid ve fototerapi (dar band UVB), 11 hastaya sadece fototerapi (dar band UVB), 2 hastaya topikal ve sistemik steroid, 2 hastaya sadece sistemik steroid, 1 hastaya PUVA tedavisi, 1 hastaya topikal steroid, topikal kalsipotriol ve fototerapi (dar band UVB) uygulandı. 1 hasta tedaviyi kabul etmedi.

Çalışma kapsamına alınan otoimmün hastalık saptamadığımız vitiligolu hastaların 20'sine sadece topikal kortikosteroid, 1'ine sistemik ve topikal kortikosteroid, 30'una sadece fototerapi (dar band UVB), 1'ine topikal kalsipotriol ve topikal steroid, 3 hastaya fototerapi (dar band UVB) ve topikal steroid, 3 hastaya PUVA, 1 hastaya fototerapi (dar band UVB) ile birlikte topikal kortikosteroid ve kalsipotriol, 1 hastaya sistemik ve topikal kortikosteroid ile topikal kalsipotriol, 1 hastaya sistemik steroid tek başına verildi. 7 hasta tedaviyi kabul etmedi.

Çalışma kapsamına alınan ve vitamin B<sub>12</sub> eksikliği saptanan hastalara Hematoloji Anabilim Dalının önerisi üzerine B<sub>12</sub> vitamini replasmanı uygulandı. Hastalık nedeni ile yoğun stres altında olan hastalar psikolojik destek alması amacı ile Psikiyatri Anabilim Dalına konsülte edildi.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan otoimmünite saptanan ve otoimmünite saptanmayan hastalara uygulanan ilaç ya da tedavi yöntemlerine alınan cevap arasındaki fark; tedavilerin uzun süreli olması ve halen devam etmesi nedeniyle tam olarak belirlenemedi.

Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri; özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın bazı otoimmün olduğu düşünülen sistemik ve deri hastalıkları ile birlikte görülmesi ve bu hastalardaki otoantikorların varlığıdır.

Vitiligoya sıklıkla eşlik edebilen otoimmün tiroid hastalıkları çoğunlukla vitiligo tanısından aylar yıllar sonra gelişebildiğinden ve tiroid hastalığı sonucu oluşan anormal tiroid fonksiyonlarının özellikle büyüme ve gelişme çağındaki çocuklarda ciddi sonuçlara yol açabileceğinden vitiligolu çocuk hastaların ve ailelerinin bu konuda bilgilendirilmesi ve özellikle de tiroid fonksiyonları açısından sıkı takibinin yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız.



Çalışma kapsamına alınan otoantikörleri pozitif olan hastaların aile bireylerinde de otoimmün hastalıkların sıklığında anlamlı bir artış gözlenebilmesi nedeni ile vitiligolu hastaların birinci derece akrabalarının da yakından izlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan birinde otoimmün hastalıklara yönelik olarak yapılan ayrıntılı laboratuvar incelemeleri sırasında tiroid papiller karsinomu gibi bir malinenin erken tanı ve tedavisinin yapılması sağlanmıştır. Çalışma kapsamına alınan hastalarda vitiligonun, etyolojisinde otoimmünitenin suçlandığı bazı deri hastalıklarıyla literatürlerdekiyle benzer oranlarda birlikteliği de otoimmün etyolojiyi destekler bir bulgudur.

Spesifik bir laboratuvar bulgusu olmayan vitiligoda laboratuvar çalışmaları ayırıcı tanı ve eşlik edebilen hastalıklara yönelik olmalıdır. Gerekli durumlarda yukarıda bahsi geçen hastalıklar için spesifik çalışmalar yapılmalıdır. Laboratuvar çalışmaları özellikle; tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, pernisyöz anemi ve adrenal yetmezlik başta olmak üzere vitiligoya eşlik edebilen sistemik ve bazı deri hastalıklarını içermelidir. Biyopsi yapılırsa, özellikle vitiliginöz alanın kenar bölgelerini de içerecek şekilde alınmalı ve Fontana-Masson boyası kullanılarak melanin durumu ortaya konulmalıdır. Hastaya PUVA tedavisi uygulanacaksa tedavi öncesi ANA bakılmalıdır.

Çalışmamızda vitiligolu hastalarla yapılan benzer çalışma ve literatürdeki sonuçlara paralel olarak otoimmün tiroid hastalığı, pernisyöz anemi, diabetes mellitus, otoimmün poliglandüler sendrom ve Addison hastalığı saptandı. Vitiligolu hastalarda artmış sıklıkta saptanan otoimmün sistemik hastalık birlikteliğinin, vitiligo hastalığının sadece kozmetik sorunlara neden olan bir hastalık olmayıp vücudun önemli doku ve organlarını da etkileyebilen bazı sistemik otoimmün hastalıklara eşlik edebilen veya bu hastalıklardan önce gelişebilen bir hastalık olduğuna işaret ettiğini ve bu eşlik edebilen sistemik hastalıklar konusunda dermatologların daha dikkatli davranmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

Vitiligo tanısı konulan hastalara kozmetik kaygılar nedeni ile yapılan tedaviler ve öneriler dışında özellikle sık olarak birliktelikleri saptanan yukarıda sayılan hastalıklara yönelik ayrıntılı anamnez ve fizik muayene incelemelerin yanısıra basit laboratuvar incelemeleri ile birlikte belirli aralıklarla vitiligolu hastaların takiplerinin

yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca vitiligo ile sık birliktelikler gösterebilen yukarıda bahsedilen hastalıklar dışında, vitiligo ile nadir de olsa birliktelikleri gözlenebilen diğer sistemik otoimmün hastalıklar her zaman göz önünde bulundurulmalı, bu hastalıklara ait klinik belirti ve bulguları olan hastaların ilgili bölümlere danışılarak incelenmeleri gerektiğini önermekteyiz.

Vitiligonun başta otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere bazı otoimmün hastalıklarla birlikteliği otoimmün hipotezi destekler gözükmektedir. Bizim çalışmamız da bu görüşü desteklemekle birlikte bu konuda yapılan çalışmalar ilerledikçe ve sayıları arttıkça vitiligonun etyopatogenezinin aydınlanabileceği ve hakkında daha ayrıntılı yorum yapılabileceği kanısındayız.

Vitiligo üzerine oldukça fazla çalışma yapılmasına rağmen hala etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış ve tedavisinde istenen oranda başarı sağlanamamıştır. Otoimmünite terimi immün sistemin organizmanın bir ya da daha fazla sayıda organına karşı gelişen istenmeyen reaksiyonunu ifade etmek için kullanılmaktadır. Vitiligoda buna ait birçok delil sunulmuştur. Ama bu veriler bu hastalığı tam olarak otoimmün ya da immünolojik olarak kabul etmemize yetmemektedir. Önümüzdeki yıllarda yeni gen çalışmaları, otoantijen ve otoantikörlerin daha iyi tanımlanması, hastalığın immün doğasının ve seyrinin daha iyi ortaya konulması ve vitiligonun klinik tipleri arasındaki immünolojik farkların tam tespiti ile bu konu daha iyi açıklanabilecektir. Vitiligonun patogenezi hakkında bilgilerimiz arttıkça da yeni tedavi seçenekleri gündeme gelecektir.

## 6. SONUÇLAR

1. 118 hastanın 48(%40.7)'i erkek, 70(%59.3)'i kadın hasta idi.
2. Hastaların 29(%24.6)'u çocuk, 89(%75.4)'u erişkin hasta idi.
3. Çalışmaya dahil edilen hastalardan en erken hastalık görülme yaşı 4, en geç 71 yaş olarak saptandı. Hastalık ortalama başlangıç yaşı 19, ortalama hastalık süresi ise 3 yıl idi.
4. Hastaların 99(%83.9)'unda jeneralize, 19(%16.1)'unda ise lokalize tip vitiligo saptanmış olup çalışmamızda da literatürlere uygun olarak jeneralize tip baskın tip idi.
5. Aile hikayesi 18(%15.3) hastada pozitif idi.
6. Köbner fenomeni 21(%17.8) hastada gözlemlendi.
7. Hastalık öncesi ciddi stres 68(%57.6) hastada mevcuttu.
8. Hastaların 50(%42.4)'sinde bir veya daha fazla sistemik otoimmün hastalık saptandı.
9. Hastalardan 32(%27.8)'sinde otoimmün tiroid hastalığı saptandı.
10. Hastalardan 4'ünde otoimmün poliglandüler sendrom saptandı.
11. Hastalarda 21(%18.1)'inde anti-mikrozomal antikor, 25(%21.6)'inde ise anti-tiroglobülin antikor pozitifliği saptandı.
12. Hastaların 18(%15.9)'inde anti-pariyetal antikor pozitifliği saptandı.
13. Hastaların 29(%24.6)'unda vitamin B<sub>12</sub> eksikliği saptandı.
14. Hastaların 8(%6.9)'inde ANA pozitifliği saptandı.
15. Hastaların 12(%10.1)'sinde diabetes mellitus vitiligo birlikteliği saptandı.
16. Hastaların 10(%8.5)'nunda halo nevüs gözlemlendi.
17. Çalışma kapsamına alınan hastaların 2(%1.7)'sinde alopesi areata gözlemlendi.
18. Vitiligo ile birliktelikleri olabilen diğer otoimmün sistemik ve deri hastalıkları da benzer oranlarda bulundu ve bu birliktelikler de vitiligoda otoimmüniteyi gösterir ip uçları olarak saptandı.
19. Üç hastadan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde; lezyon kenarında dermiste hematoksilen eozin boyası ile lenfosit infiltrasyonun gösterilmesi de otoimmüniteyi destekler bir bulgu olarak gözlemlendi.

Çalışmamızda vitiligonun sadece kozmetik bir bozukluk olmadığı, çeşitli otoantikörlerin varlığı ile seyredabilen sistemik otoimmün hastalıklara (özellikle otoimmün tiroid hastalığı, pernisyöz anemi, diabetes mellitus, otoimmün poliglandüler sendrom ve Addison hastalığı vs) da eşlik edebilen bir hastalık olduğu vurgulanmaya çalışıldı.

Bazı sistemik otoimmün hastalıklar vitiligoya ile birlikte görülebileceğinden hekimlerin, hastalarını ve yakınlarını bu konuda bilgilendirmeleri gerektiğini, eşlik edebilen hastalıklar açısından daha dikkatli davranarak gerekli incelemeleri ve takipleri yapmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB et al.** Hypomelanoses and hypermelanoses. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. USA, McGraw-Hill, **2003**; 836-881.
2. **Baransü O.** Pigmentasyon bozuklukları. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH ve ark. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, **1994**; 557-559.
3. **Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC.** Disorders of melanin pigmentation. *Dermatology'de*. Berlin, Springer Verlag, **2000**; 1013-1042.
4. **Spielvogel RL, Kantor GR.** Pigmentary disorders of the skin. *Lever's Histopathology of the Skin*. Editor in Chief, Elder D. Ed. Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson Jr B. Philadelphia, Lippincott Raven, **1997**; 619-623.
5. **Hearing VJ.** Biochemical control of melanogenesis and melanosomal organization. *J Investig Dermatol Symp Proc*. **1999**; 4(1): 24-28.
6. **Bleehen SS. Disorders of Skin Colour: Textbook of Dermatology.** Sixty Edition. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (ed). Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (ed). Blackwell Science Ltd, UK, London, **1998**; 1753-1815.
7. **Kovacs SO.** Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* **1998**; 38: 647-666.
8. **Schwartz RA, Janniger CK.** Vitiligo. *Pediatric Dermatol*. **1997**; 60: 239-244.
9. **Hann SK, Nordlund J.** Vitiligo. Oxford, Blackwell Science, **2000**.
10. **Arcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L.** Vitiligolu hastalarda serum vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* **2003**; 13: 4-10.
11. **Liu JB, Li M, Yang S et al.** Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol.*, **2005**; 30(4): 327-331.
12. **Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK.** Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol*. **1993**; 129(8): 994-998.
13. **Arcan Ö, Koç K, Ersoy L.** Türk popülasyonunda vitiligo. *XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi*. Poster kitabı, Antalya, **2000**; 1-119.
14. **Bleehen SS, Anstey AV.** Vitiligo. *Rook's Textbook of Dermatology*. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford, Blackwell Science, **2004**; 39.53-39.57.

15. **Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al.** Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* **2003**; 16(3): 208-214.
16. **Spritz RA.** The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci.* **2006**; 41(1): 3-10.
17. **Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA.** Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005 Aug; 18(4): 300-305.
18. **Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ.** Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* **1994**; 55(5): 981-990.
19. **Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK.** Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat,* **2005**; 14(4): 137-42, 144-45.
20. **Zamani M, Spaepen M, Sghar SS et al.** Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol,* **2001**; 145(1): 90-94.
21. **Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F.** Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol,* **1993**; 129(4): 408-410.
22. **Finco O, Cuccia M, Martinetti M et al.** Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet,* **1991**; 39(1): 48-54.
23. **Ortonne JP.** Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. *Dermatology.* Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. Edinburg, Mosby, **2003**; 947-955.
24. **Deng GY, Muir A, Maclaren NK, She JX.** Association of LMP2 and LMP7 genes within the major histocompatibility complex with insulin-dependent diabetes mellitus: population and family studies. *Am J Hum Genet,* **1995**; 56(2): 528-534.
25. **Prahalad S, Kingsbury DJ, Griffin TA et al.** Polymorphism in the MHC-encoded LMP7 gene: association with JRA without functional significance for immunoproteasome assembly. *J Rheumatol,* **2001**; 28(10): 2320-2325.
26. **Castanet J, Ortonne JP.** Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol.* **1997**; 15(6): 845-851.
27. **Le Poole IC, Sarangarajan R, Zhao Y, Stennett LS, Brown TL, Sheth P, Miki T, Boissy RE.** 'VIT1', a novel gene associated with vitiligo. *Pigment Cell Res.* **2001**; 14(6): 475-484.
28. **Casp CB, She JX, McCormack WT.** Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res.* 2002 Feb; 15(1): 62-66.

29. **Arıcan Ö.** Vitiligoda etyoloji, patogenezi ve klinik. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Derg*, **2004**; 15: 55-60.
30. **Orecchia GE.** Neural pathogenesis in vitiligo, Ed. SK Hann, JJ Nordlund. London, *Blackwell Science*, **2000**; 142.
31. **Weedon D.** Disorders of pigmentation. *Skin Pathology*. London, Churchill Livingstone, **2002**; 321-325.
32. **Odom RB, James WD, Berger TG.** Disturbances of pigmentation. *Andrews' Diseases of the Skin*. Ed. Odom RB, James WD, Berger TG. Philadelphia, WB Saunders Company, **2000**; 1065-1068.
33. **Schallreuter KU.** Biochemical theory of vitiligo: A role of pteridines in pigmentation, in vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. London, *Blackwell Science*, **2000**; 151.
34. **Maresca V, Roccella M, Roccella F et al.** Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*, **1997**; 109(3): 310-313.
35. **Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al.** Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest*, **2001**; 81(8): 1061-1067.
36. **Arıcan Ö.** Vitiligo patogenezinde immünitinin rolü. *Dermatose*, **2006**; 1: 33-37.
37. **Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP.** Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med*, **2001**: 1-22.
38. **Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC et al.** Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol*, **2000**; 39(11): 840-843.
39. **Van Der Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C et al.** Local immune response in skin of generalized vitiligo patients: Destruction of melanocytes is associated with the predominant presence of CLA+T cells at the perilesional site. *Lab Invest*, **2000**; 80: 1299-1309.
40. **Badri AM, Todd PM, Garioch JJ et al.** An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol*, **1993**; 170(2): 149-155.
41. **Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P et al.** High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*, **1998**; 188: 1203-1208.
42. **Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C.** HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol*. **2001**; 116(6): 891-897.

43. **Le Poole IC, Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK.** Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc.* **2004**; 9(1): 68-72.
44. **Abdel-Naser MB, Kruger-Krasagakes S, Krasagakis K, Gollnick H, Abdel-Fattah A, Orfanos CE.** Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1994 Feb; 7(1): 1-8.
45. **Caixia T, Hongwen F, Xiran L.** Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci.* **1999**; 21(1): 59-62.
46. **Yeo UC, Yang YS, Park KB, Sung HT, Jung SY, Lee ES, Shin MH.** Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci.* **1999**; 19(3): 182-188.
47. **Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT, Wu CS, Wu CS.** Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol.* **1997**; 108(4): 527-529.
48. **Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK.** Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol.* **1996**; 148(4): 1219-1228.
49. **Das PK.** A symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: Lessons from vitiligo. *Trends Immunol,* **2001**; 22: 130.
50. **Le Poole IC, Das PK, Van den Wijngaard RM et al.** Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol,* **1993**; 2(4): 145-153.
51. **Abdel-Naser MB, Ludwig WD, Gollnick H, Orfanos CE.** Nonsegmental vitiligo: decrease of the CD45RA+ T-cell subset and evidence for peripheral T-cell activation. *Int J Dermatol,* **1992**; 31(5): 321-326.
52. **Al Badri AM, Foulis AK, Todd PM, Gariouch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Gracie JA, Goudie RB.** Abnormal expression of MHC class II and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J Pathol.* **1993**; 169(2): 203-206.
53. **Zheng RQ, Abney ER, Grubeck-Loebenstein B, Dayan C, Maini RN, Feldmann M.** Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-3 on human thyroid epithelial cells in Graves' and Hashimoto's diseases. *J Autoimmun.* **1990**; 3(6): 727-736.
54. **Harning R, Cui J, Bystryn JC.** Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* **1991**; 97(6): 1078-1080.
55. **Gilhar A, Zelickson B, Ulman Y, Etzioni A.** In vivo destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* **1995**; 105(5): 683-686.



56. **Önarслан G, Ersoy L.** Vitiligolu hastalarda immunperoksidaz yöntemle IgG ve C3 birikiminin araştırılması. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi.* **1991**; 25: 97-102.
57. **Yu HS, Kao CH, Yu CL.** Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol.* **1993**; 100(6): 823-828.
58. **Yi YL, Yu CH, Yu HS.** IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo patients induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and increase in interlekin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol,* **2000**; 115: 969-973.
59. **Sehgal VN, Srivastava G.** Vitiligo: auto-immunity and immune responses. *Int J Dermatol,* **2006**; 45(5): 583-590.
60. **Kemp EH, Gawkrödger DJ, MacNeil S et al.** Detection of tyrosinase autoantibodies in patients with vitiligo using 35S-labeled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. *J Invest Dermatol,* **1997**; 109(1): 69-73.
61. **Fishman P, Merimski O, Baharav E, Shoenfeld Y.** Autoantibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo. *Cancer,* **1997**; 79(8): 1461-1464.
62. **Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP.** Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev.* **2007**; 6(3): 138-142.
63. **Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RV, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Watson PF.** The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest.* **2002**; 109(7): 923-930.
64. **Farrokhi S, Hojjat-Farsangi M, Noohpishah MK et al.** Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* **2005**; 19(6): 706-711.
65. **Venneker GT, Westerhof W, de Vries IJ et al.** Molecular heterogeneity of the fourth component of complement (C4) and its genes in vitiligo. *J Invest Dermatol,* **1992**; 99(6): 853-858.
66. **Njoo MD, Westerhof W.** Vitiligo: Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol,* **2001**; 2: 167-181.
67. **Mandry RC, Ortiz LJ, Lugo-Somolinos A, Sanchez JL.** Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int J Dermatol,* **1996**; 35(1): 18-21.
68. **Cui J, Arita Y, Bystryn JC.** Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol,* **1993**; 100(6): 812-815.

69. **Van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, Le Poole IC, Tigges AJ, Westerhof W, Das PK.** Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol*, **2000**; 143(3): 573-581.
70. **Ongenaë K, Van Geel N, Naeyaert JM.** Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*, **2003**; 16(2): 90-100.
71. **Bystryń JC.** Immune mechanisms in vitiligo. *Clin Dermatol*, **1997**; 15(6): 853-861.
72. **Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A.** Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. *Türkderm*, **2003**; 37: 269-273.
73. **Somorin AO, Krahn PM.** Vitiligo: A study of 122 cases. *Ann Saudi Med*, **1997**; 17(1): 125-127.
74. **Baker JR Jr.** Immunologic aspects of endocrine diseases. *JAMA*, **1992**; 268(20): 2899-2903.
75. **Riley WJ.** Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res*, **1992**; 38(2): 9-15.
76. **Austin LM, Boissy RE, Jacobson BS, Smyth JR Jr.** The detection of melanocyte autoantibodies in the Smyth chicken model for vitiligo. *Clin Immunol Immunopathol*, **1992**; 64(2): 112-120.
77. **Sreekumar GP, Erf GF, Smyth JR Jr.** 5-azacytidine treatment induces autoimmune vitiligo in parental control strains of the Smyth line chicken model for autoimmune vitiligo. *Clin Immunol Immunopathol*, **1996**; 81(2): 136-144.
78. **Passeron T, Ortonne JP.** Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun*, **2005**; 25: 63-68.
79. **Erf GF, Bersi TK, Wang X et al.** Herpesvirus connection in the expression of autoimmune vitiligo in Smyth line chickens. *Pigment Cell Res*, **2001**; 14(1): 40-46.
80. **Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, Nordlund JJ.** Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*, **1991**; 97(3): 395-404.
81. **Grimes PE.** Diseases of hypopigmentation. *Principles and Practice of Dermatology*. Ed. Sams Jr WM, Lynch PJ. New York, Churchill & Livingstone Inc, **1999**; 843-859.
82. **Ortonne JP, Bose SK.** Vitiligo: Where do we stand? *Pigment Cell Res*, **1993**; 6: 61-72.
83. **Taieb A.** Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*, **2000**; 13(8): 41-47.

84. **Riordan AT, Nahass GT.** Occupational vitiligo following allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, **1996**; 34(5): 371-372.
85. **Barona MI, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A.** An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, **1995**; 33(4): 621-625.
86. **Weedon D.** Skin Pathology. *Disorders of Pigmentation*. Ed. Second Edition, London, Churchill Livingstone, **2002**; 321-325.
87. **McKee PH, Calonje E, Granter SR.** Disorder of hypopigmentation. *Pathology of The Skin*. Philadelphia, Elsevier Mosby, **2005**; 993-997.
88. **Ramirez - Hernandez M, Marras C, Martinez - Escribano JA.** Infliximab-induced vitiligo. *Dermatology*, **2005**; 210(1): 79-80.
89. **Hu Z, Liu JB, Ma SS et al.** Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol*, **2006**; 23(2): 114-116.
90. **Lee D, Lazova R, Bologna JL.** A figurate papulosquamous variant of inflammatory vitiligo. *Dermatology*, **2000**; 200: 270-274.
91. **Downs AM, Lear JT, Dunnill MG.** Polymorphic light eruption limited to areas of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, **1999**; 24: 378-381.
92. **Koo SW, Suh CO, Hann SK.** Vitiligo following radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol*, **1996**; 135: 852-853.
93. **Kim DH, Kim CW, Kim TY.** Vitiligo at the site of radiotherapy for malignant thymoma. *Acta Derm Venereol*, **1999**; 79: 497.
94. **Hann SK, Lee HJ.** Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol*, **1996**; 35(5): 671-674.
95. **Bleen SS, Ebling FJG, Champion RH.** Disorders of skin colour. Rook / Wilkinson/ebling *Textbook Dermatology*. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. London, Blackwell Scientific Publications, **1992**; 1561-1622.
96. **Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF.** Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol*, **1996**; 35: 738-740.
97. **Shibata T, Yamada H, Hama N, Akaogi J, Abe M, Yamasaki E, Mizoguchi M, Ozaki S.** A case of concurrent vitiligo vulgaris and polymyositis. *Mod Rheumatol*, **2002**; 12: 190-194.
98. **Saarinen KA, Lestringant GG, Masouye I, Frossard PM.** Actinic damage and squamous cell carcinoma in sun-exposed skin affected by vitiligo. *Br J Dermatol*, **2000**; 143: 219-221.

99. **Dervis E, Acbay O, Barut G, Karaoglu A, Ersoy L.** Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Dermatol*, **2004**; 43(3): 236-237.
100. **Homan S, Yücel A, Denli YG ve ark.** Psoriasis ve vitiligo birlikteliği. Ankara, XV. *Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu kitabı*, **2001**; 126.
101. **Sayrak F, Derin T, Kutlar M.** Vitiligo, lichen sclerosis et atroficus ve lipomatosıs' in birlikte görüldüğü bir olgu. XII. *Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyum Kitabı*, Ankara, Ayrıntı Ofset, **1995**; 108-109.
102. **Denli YG, Karakaş M, Memişoğlu HR, Acar MA.** Vitiligolu olgularda PUVA tedavisinin etkinliği. XII. *Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Kitabı*. Ankara, Ayrıntı Ofset, **1995**; 33-41.
103. **Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP et al.** Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology*, **2005**; 210(1): 26-30.
104. **Amato L, Gallerani I, Fuligni A et al.** Dermatitis herpetiformis and vitiligo: report of a case and review of the literature. *J Dermatol*, **2000**; 27(7): 462-466.
105. **Nordlund JJ, Lerner AV.** Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol*, **1982**; 118: 5-8.
106. **Boissy RE.** Histology of vitiliginous skin. *Vitiligo*. Ed. Han SK, Nordlund JJ. London, Blackwell Science, **2000**; 23.
107. **Kumakiri M, Kimura T, Miura Y, Tagawa Y.** Vitiligo with an inflammatory erythema in Vogt-Koyanagi-Harada disease: Demonstration of filamentous masses and amyloid deposits. *J Cutan Pathol*, **1982**; 9: 258-266.
108. **Horn TD, Abanmi A:** Analysis of the lymphocytic infiltrate in a case of vitiligo. *Am J Dermatopathol*, **1997**; 19: 400-402.
109. **Bhawan J Bhutani LK.** Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol*, **1983**; 10: 207-212.
110. **Gokhale BB, Mehta LN.** Histopathology of vitiliginous skin. *Int J Dermatol*, **1983**; 22: 477-480.
111. **Bose SK.** Absence of Merkel cells in lesional skin. *Int J Dermatol*, **1994**; 33: 481-483.
112. **Galadari E, Mehregan AH, Hashimoto K.** Ultrastructural study of vitiligo. *Int J Dermatol*, **1993**; 32: 269-271.
113. **LePoole IC, Vand Den Wijngaard RM, Westerhof W.** Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: An immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol*, **1993**; 100: 816.
114. **Morohashi M, Hashimoto K, Goodman TF Jr.** Ultrastructural studies of vitiligo. Vogt-Koyanagi syndrome, and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol*, **1977**; 113: 755-766.

115. **Moellmann G, Klein-Angerer S, Scollay DA.** Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*, **1982**; 79: 321-330.
116. **Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR.** Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. *T Klin Dermatoloji*, **2001**; 11: 168-173.
117. **Arnold HL, Odom RB, James WD.** Disturbances of pigmentation. *Andrews' Diseases of the Skin*. Philadelphia, WB Saunders Company, **1990**; 991-1007.
118. **Kang S, Sober AJ.** Disturbances of melanin pigmentation. *Dermatology*. Ed. Mochella SL, Hurley HJ. Philadelphia, WB Saunders Company, **1992**; 1442-1474.
119. **Levine N.** Pigmentary abnormalities. *Pediatric Dermatology*. Ed. Schachner LA, Hanser RC. New York, Churchill Livingstone, **1995**; 539-548.
120. **Ahkami RN, Schwartz RA.** Nevus anemicus. *Dermatology*, **1999**; 198(4): 327-329.
121. **Sehgal VN, Srivastava G.** Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat*, **2006**; 17(5): 262-275.
122. **Tüzün Y, Özdemir M.** Vitiligoda yeni tedavi yöntemleri. *Hipokrat*, **1999**; 5: 152-155.
123. **Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W.** Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol*, **1999**; 38(11): 866-872.
124. **Lebwohl M, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I.** *Treatment of Skin Disease*. London, Mosby, **2002**; 653-657.
125. **Hazneci E.** Vitiligo tedavisinde yenilikler. *XIX Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı*. İstanbul, Ege Reklamcılık, **2002**; 235-250.
126. **Hann SK, Nordlund J.** Sunscreens and sun protection. *Vitiligo*. Blackwell Science Ltd, Oxford, **2000**; 218-221.
127. **Behl PN.** Copper therapy in vitiligo-cirrent status. *Asian Clin Dermatol*, **1994**; 1: 39-41.
128. **Juhlin L, Olsson MJ.** Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B<sub>12</sub> and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol*, **1997**; 77(6): 460-462.
129. **Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ.** Folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis*, **1992**; 50(1): 39-42.

130. **Behl PN.** Vitiligo. Ed. Behl PN, Agarwal A, Srivastava G. In: *Practice of dermatology*. New Delhi, CBS Publishers and Distributors, **2004**; 304-310.
131. **Schallreuter KU.** Successful treatment of oxidative stream in vitiligo. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, **1999**; 12: 132-138.
132. **Kostovic K, Nola I, Bucan Z, Situm M.** Treatment of vitiligo: current methods and new approaches. *Acta Dermatovenerol Croat*, **2003**; 11(3): 163-170.
133. **Hearing VJ, Tsukamoto K.** Enzymatic control of pigmentation in mammals. *Faseb J*, **1991**; 5(14): 2902-2909.
134. **Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G et al.** Activation of mammalian tyrosinase by ferrous ions. *Biochim Biophys Acta*, **1990**; 1033(3): 256-260.
135. **Akyol M, Celik VK, Ozcelik S et al.** The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol*, **2002**; 12(1): 24-26.
136. **Agarwal S, Ramam M, Sharma VK et al.** A randomized placebo-controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. *Br J Dermatol*, **2005**; 153(1): 163-166.
137. **Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E.** Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol*, **1997**; 15(6): 907-919.
138. **Tüzün Y, Arzuhal N.** Vitiligo tedavisi. *Dermatose*, **2004**; 3(2): 108-116.
139. **Acar MA, Akbaba M, Denli YG, Özpoyraz M.** Vitiligolu olgularda topikal klobetazol propionat'ın (%0.05) etkinliği. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, **1990**; 24 (1): 23-27.
140. **Antoniou C, Katsambas A.** Guidelines for the treatment of vitiligo. *Drugs*, **1992**; 43(4): 490-498.
141. **Kim SM, Lee HS, Hann SK.** The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol*, **1999**; 38(7): 546-550.
142. **Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A.** Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, **2001**; 44(5): 814-817.
143. **Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U.** Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*, **2000**; 39: 624-627.
144. **Muto M, Furumoto H, Ohmura A, Asagami C.** Successful treatment of vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. *J Dermatol*, **1995**; 22(10): 770-772.

145. **Pasricha JS, Khara V.** Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol*, **1994**; 33(8): 584-587.
146. **Hadler RM, Young CM.** New and emerging therapies of vitiligo. *Dermatol Clin*, **2000**; 18: 79-89.
147. **Jimbow K.** Vitiligo. Therapeutic advances. *Dermatol Clin*, **1998**; 16(2): 399-407.
148. **Grimes PE.** Vitiligo. An overview of therapeutic approaches. *Dermatol Clin*, **1993**; 11(2): 325-338.
149. **Tüzün Y, Tüzün B.** Vitiligo tedavisi. *Hipokrat*, **1997**; 66: 18-22.
150. **Prystowsky JH, Keen MS, Rabinowitz AD et al.** Present status of eyelid phototherapy. Clinical efficacy and transmittance of ultraviolet and visible radiation through human eyelids. *J Am Acad Dermatol*, **1992**; 26(4): 607-613.
151. **Kao CH, Yu HS.** Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol*, **1992**; 98(5): 734-740.
152. **Viac J, Goujon C, Misery L et al.** Effect of UVB 311 nm irradiation on normal human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, **1997**; 13(3): 103-108.
153. **Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B.** Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol*, **2004**; 50(1): 63-67.
154. **Tsukamoto K, Osada A, Kitamura R et al.** Approaches to repigmentation of vitiligo skin: new treatment with ultrasonic abrasion, seed-grafting and psoralen plus ultraviolet A therapy. *Pigment Cell Res*, **2002**; 15(5): 331-334.
155. **Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL.** Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol*, **2002**; 27(2): 104-110.
156. **Morison WL.** PUVA therapy. *Vitiligo*. Ed. Seung-Kyung Hann, James J Nordlund. Oxford, Blackwell Science Ltd, **2000**: 168-172.
157. **Denli YG, Yücel A.** PUVA ile kombine tedaviler. Adana, *III. Çukurova Dermatoloji Günleri Kitabı*, **2000**; 53-65.
158. **Hann SK, Im S, Park YK, Hur W.** Repigmentation of leukotrichia by epidermal grafting and systemic psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*, **1992**; 128(7): 998-999.
159. **Suga Y, Butt KI, Takimoto R et al.** Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol*, **1996**; 35(7): 518-522.

160. **Lee AY, Jang JH.** Autologous epidermal grafting with PUVA-irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol*, **1998**; 37(7): 551-554.
161. **Ermis O, Alpsoy E, Çetin L, Yılmaz E.** Is the efficiency of psoralens plus UVA-therapy enhanced by concurrent topical calcipotriol? *Br J Dermatol*, **2001**; 145: 472-475.
162. **Morison WL.** Phototherapy and photochemotherapy of skin disease. New York, Raven Pres, **1991**; 158.
163. **Hofer A, Kerl H, Wolf P.** Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol*, **2001**; 11(3): 225-229.
164. **Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L.** Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol*, **2003**; 49(3): 473-476.
165. **Njoo MD, Spuls PI, Bos JD et al.** Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*, **1998**; 134: 1532-1540.
166. **Birol A, Kısa Ü, Kurtipek GS ve ark.** Vitiligo olgularında serum ve deride IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve temel fibroblast büyüme faktörü düzeylerinin değerlendirilmesi. *XX. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı*, Çeşme-İzmir. **2004**; 176.
167. **Imukawa G, Miyagishi M, Yada Y.** Endothelin-1 as a new melanogen: Coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J Invest Dermatol*, **1995**; 105: 32-37.
168. **Akman A, Yılmaz E.** Vitiligoda dar-band UVB Tedavisi. *Türkderm*, **2006**; 4: 130-132.
169. **Hamzavi I, Jain H, McLean D et al.** Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol*, **2004**; 140(6): 677-683.
170. **Orecchia GE.** Alternative therapies for vitiligo. Vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund J. Oxford, *Blackwell Science Ltd*, **2000**; 223-224.
171. **Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S et al.** Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol*, **2002**; 41(8): 482-487.
172. **Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J.** Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, **2002**; 46(5): 727-731.
173. **Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M.** Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2003**; 17(5): 531-537.



174. **Yu HS, Wu CS, Yu CL et al.** Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol*, **2003**; 120(1): 56-64.
175. **Parsad D, Saini R, Nagpal R.** Calcipotriol in vitiligo: A preliminary study. *Pediatric Dermatology*, **1999**; 16(4): 317-320.
176. **Yalcin B, Sahin S, Bukulmez G et al.** Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol*, **2001**; 44(4): 634-637.
177. **Hartmann A, Lurz C, Hamm H et al.** Narrow-band UVB311 nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol*, **2005**; 44(9): 736-742.
178. **Vasquez-Lopez F, Lopez-Escobar M, Perez-Oliva N.** Calcipotriene and vitiligo. *Arch Dermatol*, **2003**; 139(12): 1656-1657.
179. **Wollenberg A, Sharma S, Von Bubnoff D et al.** Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, **2001**; 107(3): 519-525.
180. **Eberlein-Konig B, Michel G, Ruzicka T, Przybilla B.** Modulation of histamine release in vitro by FK506 and interleukin-3 is determined by sequence of incubation. *Arch Dermatol Res*, **1997**; 289(10): 606-608.
181. **De Paulis A, Stellato C, Cirillo R et al.** Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells. *J Invest Dermatol*, **1992**; 99(6): 723-728.
182. **Plettenberg H, Asman T, Ruzicka T.** Childhood vitiligo and tacrolimus: Immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Archives of Dermatology*, **2003**; 139(5): 651.
183. **Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT.** Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, **2002**; 47(5): 789-791.
184. **Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP et al.** A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol*, **2003**; 139(5): 581-585.
185. **Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B.** Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo - a preliminary study. *Int J Dermatol*, **2002**; 41(12): 942-945.
186. **Pal P, Mallick S, Mandal SK et al.** A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *Int J Dermatol*, **2002**; 41(11): 760-767.
187. **Behl PN.** Thin thiersch's grafts in the management of vitiligo. *Asian Clin Dermatol*, **1994**; 1: 69-76.

188. **Özdemir M.** Vitiligoda cerrahi tedavi yöntemlerinin kontrollü karşılaştırılması ve Basic Fibroblast Growth Factor düzeyi, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul, **1999**.
189. **Arıca M.** Dermatoloji polikliniğine başvuran 148 vitiligolu hastanın klinik değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, **2003**.
190. **Gupta S, Shroff S, Gupta S.** Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol*, **1999**; 38(4): 306-309.
191. **Sachdev M, Krupashankar DS.** Suction blister grafting for stable vitiligo using pulsed erbium: YAG laser ablation for recipient site. *Int J Dermatol*, **2000**; 39(6): 471-473.
192. **Falabella R.** Suction blister device for separation of vitiligo epidermis from dermis. *Clin Exp Dermatol*, **2004**; 29: 105-106.
193. **Falabella R.** Surgical therapies for vitiligo and other leukodermas, part 1: minigrafting and suction epidermal grafting. *Dermatologic Therapy*, **2001**; 14: 7-14.
194. **Falabella R.** Surgical therapies for vitiligo. *Vitiligo*. Ed. Hann SK, Nordlund J. Oxford, Blackwell Science Ltd, **2000**; 193-201.
195. **Sarkar R, Mehta SD, Kanwar AJ.** Repigmentation after autologous miniature punch grafting in segmental vitiligo in North Indian patients. *J Dermatol*, **2001**; 28(10): 540-546.
196. **Thissen M, Westerhof W.** Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol*, **1997**; 36: 386-388.
197. **Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W.** Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol*, **2000**; 42(5 Pt 1): 760-769.
198. **Suga Y, Ikejima A, Matsuba S, Ogawa H.** Medical Pearl: DHA application for camouflaging segmental vitiligo and piebald lesions. *J Am Acad Dermatol*, **2002**; 47:436-438.
199. **Porter J.** Helping the patient with vitiligo to adjust. *Vitiligo*. Ed Hann SK, Nordlund J. Oxford, Blackwell Science Ltd, **2000**; 214-217.
200. **Hazneci E, Karabulut AB, Ozturk C et al.** A comparative study of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities and nitrate levels in vitiligo patients. *Int J Dermatol*, **2005**; 44(8): 636-640.
201. **Cui J, Shen LY, Wang GC.** Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol*, **1991**; 97(3): 410-416.

202. **Vivier AD.** Hypopigmentation. *Atlas of Clinical Dermatology*. London, Times International Publishers Limited, **1997**; 25.8-25.11.
203. **Mason CP, Gawkrödger DJ.** Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol*, **2005**; 30(4): 344-345.
204. **Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Cales-Quist D, Helenon R, Queneherve C, Claire RCS.** Epidemiology of vitiligo in the French West Indies. *Inter J Dermatology*, **2000**; 39: 18-20.
205. **Onunu AN, Kubeyinje EP.** Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. *Int J Dermatol*, **2003**; 42(10): 800-802.
206. **Habif TP.** Light-Related Diseases and Disorders of Pigmentations. *Clinical Dermatology*. Habif TP (ed). Fourth Edition. Edinburgh Mosby, **2004**; 684-691.
207. **Handa S, Dogra S.** Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol*, **2003**; 20(3): 207-210.
208. **Handa S, Kaur I.** Vitiligo: Clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol*, **1999**; 26(10): 653-657.
209. **Hann SK, Chun WH, Park YK.** Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol*, **1997**; 36(5): 353-355.
210. **Cho S, Kang HC, Hahm JH.** Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol*, **2000**; 17(3): 189-193.
211. **Koga M, Tango T.** Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol*, **1988**; 118(2): 223-228.
212. **Önder M, Aksakal AB.** Nöropeptitler ve dermatolojik hastalıklardaki rolleri. *T Klin Dermatoloji*, **1999**; 9: 239-243.
213. **Farber EM, Lanigan SW, Rein G.** The role of psychoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. *Cutis*, **1990**; 46(4): 314-316.
214. **Farber EM, Rein G, Lanigan SW.** Stress and psoriasis. Psychoneuroimmunologic mechanisms. *Int J Dermatol*, **1991**; 30(1): 8-12.
215. **Hamilton DV, McKenzie AW.** Bullous pemphigoid and primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol*, **1978**; 99(4): 447-450.
216. **Marcet B, Sibaud V, Geniaux M, Taieb A.** Bullous pemphigoid, primary biliary cirrhosis and vitiligo: a multiple autoimmune syndrome? *Ann Med Interne, Paris*. **2002**; 153(5): 349-350.

217. **Gul U, Kilic A, Tulunay O, Kaygusuz G.** Vitiligo associated with malignant melanoma and lupus erythematosus. *J Dermatol*, **2007**; 34(2): 142-145.
218. **Al-Mutairi N, Sharma AK, Al-Sheltawy M, Nour-Eldin O.** Childhood vitiligo: a prospective hospital-based study. *Australas J Dermatol*, **2005**; 46(3): 150-153.
219. **Huggins RH, Janusz CA, Schwartz RA.** Vitiligo: a sign of systemic disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, **2006**; 72(1): 68-71.
220. **Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP.** Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, **2005**; 53(2): 220-223.
221. **Hann SK, Im S, Kim HI, Kim HS, Lee YJ, Park YK.** Increased incidence of antismooth muscle antibody in Korean vitiligo patients. *J Dermatol*, **1993**; 20(11): 679-683.
222. **Koloğlu S, Erdoğan G.** Kronik tiroditler. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Ed. Erdoğan G. MN Medical & Nobel, **2005**; 270-274.
223. **Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M.** High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol*, **1994**; 74(2): 120-123.
224. **Antony AC.** Megaloblastic anemias. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B. In: *Hematology Basic Principles and Practice*. 3rd Ed. Churchill Livingstone Inc. Newyork, **2000**; 446-484.
225. **Koç AF, Sarıca Y, Denli YG, Sönmezoğlu Maraklı S.** Myasthenia gravis accompanied with alopecia areata. *Journal of Neurological Sciences*, **2004**, 27-32.
226. **Zettinig G, Tanew A, Fischer G, Mayr W, Dudczak R, Weissel M.** Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume? *Clin Exp Immunol*, **2003**; 131(2): 347-354.
227. **Sakurai N, Mukai M, Kon Y, Notoya A, Kohno M, Tsuchiya K.** Ankylosing spondylitis associated with vitiligo: a case report. *Mod Rheumatol*, **2002**; 12: 346-348.
228. **Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F.** Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg?. *Clin Exp Immunol*, **2004**; 137: 225-233.
229. **Dogra S, Parsad D, Handa S, Kanwar AJ.** Late onset vitiligo: a study of 182 patients. *Int J Dermatol*, **2005**; 44(3): 193-196.
230. **Polat M., Öztaş P, Yalçın B, Gür G.** Vitiligo vulgaris ve liken planus birlikteliği. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*, **2007**; 17: 63-65.
231. **Tirado-Sanchez A, Montes-de-Oca G.** Coexistence of bullous pemphigoid, vitiligo, and thyroid disease: a multiple autoimmune syndrome? *Dermatol Online J*, **2005**; 11(2): 20.

232. **Fetil E, İlknur T, Kuşku E, Lebe B, Güneş AT.** Pemfigoid, Morfea ve Vitiligo Birlikteliği. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*, **2007**;17: 56-59.
233. **Barnadas MA, Rodriguez-Arias JM, Alomar A.** Subcutaneous sarcoidosis associated with vitiligo, pernicious anaemia and autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Dermatol*, **2000**; 25(1): 55-56.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Ahu ÖZBİLEN

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 1977 – Osmaniye

**Medeni Durumu** : Evli

**Adres** : Yeşilyurt Mah. İboosman Cad. Murat Apt.  
Kat: 5 Daire: 15 Seyhan ADANA

**Telefon** : 0532 650 56 60

**Fax** : ---

**E.mail** : drahuozbilen@yahoo.com

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Görev Yerleri** : İskenderun SSK Hastanesi

**Yabancı Dil** : İngilizce