

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamaların görüldüğü ve nedeni tam olarak bilinmeyen bir deri hastalığıdır. Melanositlerin yıkımı ile karakterize olup sık görülür. Edinsel bir hastalıktır, nadiren konjenital de olabilir (1-4). Hastalığın asemptomatik olmasına, mortalite ve fiziksel morbiditeye etkisi olmamasına rağmen kişinin fiziksel görünümünde bozukluğa neden olduğundan toplum içinde sosyal ilişkilerde bozukluklara ve kişilerin psikolojik olarak kötü yönde etkilenmelerine sebep olur (2).

Vitiligoda melanositler bilinmeyen bir mekanizma ile yıkılmaktadır. Tipik bir vitiligo makülünde melanositler saptanamaz. Melanosit kaybının nedeni ile ilgili çok çalışma yapılmakla beraber mekanizma konusunda halen bir fikir birliği yoktur. Vitiligonun etyopatogenezini açıklamaya yönelik değişik hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanlar kendini yok etme (biyokimyasal) hipotezi, nöral hipotez ve otoimmün hipotezdir. Son zamanlarda üzerinde çalışılan başka hipotezler de vardır. Hasarlı serbest radikal savunması ile biyokimyasal dengesizliğin birlikteliği, tanımlanamayan melanosit büyüme faktöründe eksiklik olması, melanosit adezyonunda intrensik defekt gibi hipotezler kanıtlara dayanmakla birlikte hiç biri tam olarak hastalığı açıklayamamaktadır. Depigmente maküllerde hiç melanosit bulunmadığından, patogenez üzerine düşünülen tüm teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır (5-7).

Melanositlerin en önemli ayırt edici fonksiyonu melanozomlar içinde melanin sentezlemek ve ultraviyole (UV) radyasyonundan korunma için bu melanozomları komşu keratinositlere transfer etmektir. Melanin pigmentasyonu, insanları UV'nin hasarlı etkilerinden korumada önemli rol oynar. Uzun zaman alfa-melanosit stimulan hormonunun ( $\alpha$ -MSH) insanlarda pigment oluşturan bir hormon olup olmadığı tartışma konusu olmuştur ve kültüre edilmiş insan melanositlerinde melanogenezi uyarma yeteneği olduğu fark edilmiştir (8).

Proopiomelanocortin (POMC); melanosit stimulan hormon ( $\alpha$ -MSH) ve adrenokortikotropin hormonun (ACTH) prekürsörüdür; tümü melanokortinler olarak bilinmektedir. Melanokortinlerin asıl üretim yeri hipofiz bezi olmakla birlikte deride de üretilirler. Deride POMC'un asıl ürünü  $\alpha$ -MSH'dır. ACTH,  $\gamma$ -MSH ve  $\beta$ -endorfin de deride POMC'den türeyen diğer önemli medyatörlerdir. Melanokortinlerin hipofiz bezinden salınımı

nöroendokrin sistemin geri-besleme mekanizması ile düzenlenir.  $\alpha$ -MSH ve ACTH birlikte sentezlenmekle birlikte ACTH salınımı  $\alpha$ -MSH tarafından bloke edilir. Bu da; melanokortinlerin farklı plazma seviyelerini açıklayabilir (9).

POMC derivativesi bir tridekapeptid olan  $\alpha$ -MSH'un immunité ve inflamasyon medyatörü olarak fonksiyon gösterdiği ve birçok immunomodulatör etkiye sahip olduğu bilinmektedir. T ve B hücre fonksiyonunun regülasyonunda rol oynamaktadır. Melanogenezin düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir.  $\alpha$ -MSH, hem pigmentasyon hem de melanosit davranışı üzerine etkilidir. Melanositleri oksidatif hasardan korur, immunmodulatör ve antiinflamatuvar aktivitesi vardır.

MSH ve ACTH'ın güçlü melanogenez uyarıcıları oldukları bilinmektedir.  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH ve ACTH'nın sistemik uygulanımı ile kişilerde pigmentasyon artmaktadır.  $\alpha$ -MSH'ın melanogenik proteinleri ve ömelanin sentezini arttırıcı etkisinin yanı sıra melanositlerde UV'ye bağılı gelişen DNA hasarının özellikle de primidin dimerlerinin tamirini de arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca  $\alpha$ -MSH hücrede UV ile indüklenen hidrojen peroksidi azaltarak melanositleri oksidatif hasardan korumaktadır. Eldeki veriler POMC derivelerinin melanogenezi arttırıcı yönde etki ettiklerini göstermektedir (8-12).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitiligonun depigmentasyon sürecinde sitokinlerin önemli rol oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir. Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), endotelinler ve temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) melanositler için mitojen görev görürken tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)1 $\alpha$ , IL-6, transforming büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) melanosit gelişiminin potent inhibitörleridir. IL-1 $\alpha$ , inflamasyon sitokinlerinden biridir ve B hücre aktive edici faktör olarak bilinmektedir. TNF- $\alpha$  ile benzer özellikleri vardır ve birçok inflamatuvar ve immunolojik hastalıkta üretilmektedir.

Sitokinlerin pigmentasyonu nasıl etkiledikleri halen net olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın, IL-1 $\alpha$ 'yı arttırdığı, böylece B hücre farklılaşması ve immunglobulin üretimini arttırdığı bilinmektedir. İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), tümör nekrozis faktör beta (TNF- $\beta$ ), interlökin (IL) 1 $\alpha$  ve IL-6'nın da melanosit hücre yüzeyindeki intersellüler adezyon molekülü-1'i (ICAM-1) arttırdığı ve ICAM-1'in B hücre aktivasyonunu indükleyerek otoantikör üretimini arttırıp vitiligolularda melanosit hasarına yol açtığı ve melanogenezin, TNF- $\alpha$  tarafından inhibe edildiği düşünölmektedir.  $\alpha$ -MSH; IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar ve

immunomodulator sitokinlerin üretimini azaltılmasına yol açarak immunomodulator etki gösterir (10, 13-15).

Düşük  $\alpha$ -MSH plazma seviyelerinin vitiligo ile ilişkili olduğu ve otoimmün depigmentasyon için immunoendokrin bir gösterge olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda vitiligolu hastalarda hem lezyonel hem perilezyonel alanlarda epidermiste alfa-melanosit stimulan hormonunun seviyelerinin azalmış olduğu bulunmakla birlikte plazma seviyeleri değerlendirilmemiştir. IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin melanosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve melanosit yaşam süresini kısalttığı da bilinmektedir. Aynı zamanda vitiligolu hastalarda diğer bir melanokortin olan ACTH ve kortizol seviyelerinin stresin etkisine bağlı olarak yüksek bulunabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada ayrıntılı öykü, dermatolojik muayene ve Wood ışığı muayenesi sonucu vitiligo tanısı kesinleştirilen 44 hastanın yaşları ve cinsiyetleri, klinik tipleri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, aile öyküsü, hastalığın aktif ya da stabil oluşu, vitiligo hastalık aktivite skoru (VİDA), Köbner fenomeni ve poliozis varlığı değerlendirilmiştir. Vitiligolu hastalar ile sağlıklı bireylerin plazma  $\alpha$ -MSH, ACTH, serum kortizol ve IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerinin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca plazma  $\alpha$ -MSH düzeyinin vitiligoda patogenetik rolü vurgulanmış olan IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyleri ile olan ilişkisi ve tüm bu parametrelerin hastaların cinsiyeti, hastalığın aktivitesi, süresi, klinik tipi ve erişkin-çocuk yaş hasta grupları ile olan ilişkisi incelenmiştir. Aynı zamanda vitiligolu hastalarda diğer bir melanokortin olan ACTH ve kortizol seviyelerinin  $\alpha$ -MSH ile olan ilişkisi de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular ışığında; vitiligo hastalarında hastalığın aktivitesi, süresi, klinik tipi ve hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre melanokortin seviyeleri ve inflamatuvar sitokin düzeyleri karşılaştırılarak hastalığın patogeneze katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## II. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde vitiligo hastalığı hakkında bilgiler verilecek ve vitiligo patogenezinde rol oynayan inflamatuvar sitokinler ve alfa melanosit stimulan hormondan sözedilecektir.

### A. VİTİLİGO

#### 1. Tanım

Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen vitiligo, beyaz renkli maküllerin ve yamaların hakim olduğu, melanosit yıkımı ile karakterize edinsel bir deri hastalığıdır (1-4, 16). Nadiren konjenital de olabilir (2).

Hastalığın mortalite ve fiziksel morbiditeye etkisi olmamasına rağmen kişinin fiziksel görünümünde kozmetik bozukluğa neden olduğundan toplum içinde sosyal ilişkilerde bozukluklara ve emosyonel olarak kötü yönde etkilenmelerine sebep olur. Kişinin özgüveninde azalma, sosyal anksiyete, stigmatizasyon ve depresyona yol açabilir (2,17).

#### 2. Tarihçe

Vitiligonun patogenezi ve genetiği hakkında az şey biliniyor olsa da göze batan görünümünden dolayı binlerce yıldır bilinen bir hastalıktır (2).

Günümüzde 'vitiligo' olarak tanımlanan deri hastalığına ilişkin en eski bilgiler MÖ1500'lü yıllara dayanmaktadır. Ebers papirüslerinde iki tip renk değişikliğine sebep olan deri hastalığından sözedilmektedir. Bunlardan ilki; lepra iken diğerinin pigmentasyon yokluğu ile karakterize olan vitiligo olduğu düşünülmektedir. Aynı çağdaki Hindistan kaynaklarında da bu hastalığa değinilmiş olup 'Atharva veda' kitabındaki tanımlamalar içinde yer almıştır ve 1905'de çevirisinde 'Kilas' vitiligo olarak adlandırılmıştır. Uzak Doğu kültürlerinde ise Makatominoharai raporlarının (MÖ 1200) çevirisinde 'Shira bitu' olarak tanımlanan hastalığın 'beyaz adam' anlamına geldiği ve vitiligo olduğu belirtilmiştir. Hindistan literatüründeki 'Charak Samhita' (MÖ 800) belgelerinde 'svitra' olarak tanımlanan ve yaygınlaşan beyazlık anlamında kullanılmıştır (18).

Antik Yunan literatüründe beyaz noktalar üzerinde daha fazla durulmuştur. Örneğin Herodot (MÖ 484-425) yazdığı 'Clio' isimli kitapta bu tip lezyonları olan yabancıların güneşe karşı günah işlediklerini belirtip bir an önce ülkeyi terk etmelerini

istemiştir. Hint Manu Smirti (MÖ 200) beyaz hastalık anlamına gelen ‘Sweta Kušta’yı tanımlamıştır.

İncil’de İbranice’de ‘Zara’ ile ifade edilen deri değişiklikleri tanımlanmaktadır. Bunların bir kısmı bir günahın işareti olarak değerlendirilmiştir. ‘Zara’at’ terimi beyaz noktalar anlamına gelmekle birlikte tam olarak vitiligoyu karşılamamaktadır. Uzun yıllar dermatologlar İncil’de tanımlanan beyaz noktalar üzerinde tartışmalar yapmışlardır.

Vitiligo kelimesi ilk olarak Romalı Fizikçi Celsus tarafından bir Latin tıp klasiği olan ‘de Mediana’da’ I. yüzyılda kullanılmıştır. Vitiligo kelimesinin kökeni hakkında farklı görüşler öne sürülmüştür; Latince’de leke ya da hata anlamına gelen ‘vitium’ veya dana anlamına gelen ‘vitellus’tan köken aldığını düşünülmektedir. Vitiligodaki depigmente alanlar benekli danalardaki beyaz yamalara benzetilmiştir.

19. yüzyılın sonuna doğru dermatoloji kitaplarında vitiligo ‘pigmenter distrofi’ olarak tanımlanmıştır. Louis Brocq (1856-1928) vitiligo lezyonlarında pigmentasyon yokluğunun (akromi), pigmentasyon artışı ile (hiperkromi) birlikte görüldüğünü belirtmiş ve periferik diskromiyi tanımlamıştır.

Moritz Kaposi (1837-1902) vitiligonun histopatolojik bulgularını tanımlayan ilk araştırmacıdır. Derin rete hücrelerinde pigment granüllerinin yokluğunun vitiligolu derideki tek anatomik değişiklik olduğunu, çevredeki lezyonlarda ise pigment artışının bulunabileceğini belirtmiştir.

Etiyolojik faktörler hakkında yapılan yorumlarda emosyonel stres veya diğer travmatik faktörlerin vitiligoyu tetiklediği belirtilmiş, sinir sistemi ile olan bağlantısı da kanıt olarak gösterilmiştir. Vitiligo tedavisinde de 19. yüzyıl boyunca değişik yaklaşımlar öne sürülmüştür.

Bugün vitiligo; hipomelanotik bozuklukların prototipi olarak tanımlanmaktadır (2,18,19).

### **3. Epidemiyoloji**

Vitiligonun, tüm dünyada ırk, cinsiyet ve yaş ayrımı yapmadan %0.14-8.8 oranlarında görüldüğü düşünülse de olası insidansı %0.1-2 arasındadır (1,2). Vitiligo pigmenter bozukluklar içinde en sık görülen deri hastalığıdır. Ülkemizde de sıklığı %0.15-0.32 olarak bildirilmektedir (20).

Vitiligo sıklıkla çocukluk veya genç erişkinlik döneminde başlar; 10-30 yaşları arasında en sık görülmekle birlikte doğumla sekizinci dekad arasında herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Konjenital vitiligo çok nadirdir (1,2).

Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir, bazı çalışmalarda kadın prevelansının yüksek olması kozmetik nedenlerle kadınların daha fazla endişe edip hekime başvurmalarından kaynaklandığı şeklinde yorumlanmaktadır. Vitiligo güneşe maruz kalan alanlarda ve daha koyu tenlilerde daha sık gözlenmektedir (1). Hastaların %85-89'unun güneşlenme ile yanık oluşmadan esmerleştiği saptanmış ve vitiligo hastalarının sıklıkla tip IV deri pigmentasyon derecesine sahip olduğu gösterilmiştir (7).

Ailesel geçiş görülmektedir; vitiligo hastalarının yaklaşık olarak %20'sinde birinci derece akrabalarından en az birinde vitiligo izlenmektedir. Vitiligo hastalarının birinci derece akrabalarında göreceli risk 7-10 kat artmıştır (1).

#### **4. Genetik**

Vitiligonun ailesel yatkınlığı ilk kez 1933 yılında bildirilmiş olup, hastalığın altta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve sonuçlar genetik faktörlerin vitiligonun gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermiştir (21). Vitiligolu hastaların %30'dan fazlasında bir aile üyesinin ve %21'den fazlasında da birinci kuşak aile üyelerinin etkilenebildiği tespit edilmiştir (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalar arasında vitiligo görülme sıklığı %11.5 olarak bulunmuştur (23).

Yapılan araştırmalara göre, genetik faktörlerin rol oynadığı konusunda şüphe yoktur (24). Ancak vitiligoda kalıtım basit otozomal dominant veya resesif olarak kalıtılmamaktadır (1,2). Çoğu araştırmacı hastalığın daha büyük olasılıkla multifaktöryel ve poligenik tabanlı olduğunu düşünmektedir. Jeneralize vitiligonun patogenezinde genetik faktörlerin varlığı için en kuvvetli kanıt hastaların yakın akrabaları ile yapılan çalışmalardır (2).

Beyaz ırka mensup hastaların kardeşlerindeki risk %6.1 olup bu beyaz ırka mensup populasyondaki 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. Beyaz ırka 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 gelmektedir. 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 (25,26).

Yapılan başka bir çalışmada erken başlangıçlı vitiligolu hastalarda etkilenmiş akraba sayısının yüksek olmaya eğilimli olduğunu ve hastalığın daha yaygın tutulum gösterdiğini düşündürmektedir. Bu bulgu erken başlangıçlı hastalığın patogenezinde nisbeten daha fazla bir genetik komponent olduğunu düşündürür (22).

Ailesel vakalarda genetik uzaklık arttıkça hastalık riskinin düşmesi poligenetik kalıtımın karakteristik özellikleri olup kalıtım incelemeleri ile en az 3 veya 4 major lokusun kompleks interaktif bir halde vitiligodan sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (22, 27). 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 biçimini açıklıyor gibi görünmektedir (28). Bu ve diğer veriler jeneralize vitiligoda major genetik bir komponentin varlığını desteklemektedir. Bunun yanı sıra ikizlerle yapılan çalışmalar, jeneralize vitiligonun patogenezinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynamasına rağmen nongenetik faktörlerin de oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

Yapılan en geniş serili vitiligolu ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerde jeneralize vitiligo için birliktelik %23 olarak verilmektedir. Bu, genel popülasyondaki riskten ve vitiligo hastalarının kardeşlerindeki %6.1'lik riskten çok daha büyük olup, bu veriler de genlerin önemini desteklemektedir. Genleri tamamen aynı olan monozigotik ikizlerde bu sınırlı birliktelik, aynı zamanda nongenetik, çevresel faktörlerin de önemli rol oynuyor olması gerekliliğini gösterir, belki de bu faktörlerin genetik faktörlerden daha da önemli bir rolü olabilir (29).

İnsan lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma değişik bulgular göstermiştir (1). Belirli HLA haplotipleri, vitiligoya ait aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve toplumun yaşadığı coğrafya ile güçlü olarak ilişkilidir (2,30,31). HLA DR4 ile vitiligo arasında pozitif bir ilişki, HLA DR3 ile arasında ise negatif bir ilişki HLA inceleyen olgu kontrol çalışmaları ile tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Bildirilen diğer ilişkiler ise DW7, DR7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 ve DR52'lerdir. HLA lokusunun majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf 2 bölgesinde bulunan

gen polimorfizmi, tip 1 diyabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (2).

Le Poole ve arkadaşları; yaptıkları bir çalışmada VIT 1 geninden söz etmektedirler. Bu çalışmada, vitiligo melanositlerinde artan VIT 1 transkript ekspresyonu ile artan hatalı eşleşmiş tamir geni hMSH6'nın ekspresyonu arasında bağ olduğunu göstermiş, bu ikisinin yüksek seviyelerinin vitiligo melanositlerindeki artan DNA hasarından sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (32).

Vitiligodan sorumlu genler henüz tanımlanamamıştır. Vitiligodaki kesin genetik defektler halen bilinmemektedir. Günümüzdeki veriler bu konuda fikir birliğini zorlaştırmaktadır ve daha çok hastalığın multifaktöryel yönüne dikkat çekici niteliktedir (2,33).

## **5. Etyopatogenez ve etkili mekanizmalar**

Vitiligo kompleks bir patogeneze sahip multifaktöryel poligenik bir hastalıktır. Epidermal melanositlerin kaybını açıklamaya yönelik teoriler geliştirilmekle birlikte halen asıl neden bilinmemektedir. Otoimmün, sitotoksik, biyokimyasal, oksidan-antioksidan, nöral ve viral nedenler üzerinde durulmaktadır (1). Genetik predispozisyonun varlığı ve birçok tetikleyici faktörler hastalığın nedeni olarak görülmektedir (1,5).

Vitiligoda; beyaz maküllerde hiç melanosit bulunmaz. Bundan dolayı vitiligo patogenezi üzerine teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır. Vitiligoyu açıklayıcı temel 3 hipotez mevcuttur. Bunlar; humoral veya hücrel immunolojik olayların sonucunda melanositlerin tahrip olduğu görüşünü ortaya koyan otoimmün teori; nöral mediyatörlerin melanositlerin üzerine tahrip edici etkilerine dayanan nöral teori ve melanin sentezindeki ara maddelerin ve metabolitlerin toksik etki göstererek melanositlerin tahrip olmalarına yol açtığı otositotoksik (kendini yoketme) teoridir (1,2,5-7).

Diğer olası etiyolojik faktörler; tanımlanmamış olan melanosit büyüme faktörlerinde eksiklik, melanositlerin yapısı ve fonksiyonunda intrinsik defekt ve genetik faktörlerdir.

Tüm bu hipotezler kanıtlara dayanmakla birlikte hiç biri tek başına hastalığın sebebini açıklayamamaktadır.



Vitiligonun farklı klinik tipleri de farklı patojenik faktörler ile ilişkilidir. Örneğin; nöral hipotez segmental vitiligo ile ilişkili iken otoimmün hipotez jeneralize veya fokal non-dermatomal vitiligo ile ilişkilidir (34).

Vitiligo etyopatogenezinde rol oynadığı ileri sürülen 3 hipotez; otoimmün, nöral ve kendini yok etme hipotezleridir.

**a) Otoimmün Hipotez:**

Otoimmünite terimi; immün sistemin, organizmanın bir ya da daha fazla sayıda organına karşı gelişen istenmeyen reaksiyonunu ifade etmek için kullanılır.

Vitiligonun otoimmün hastalıklar arasında yer aldığı düşünülmektedir; otoimmün çok sayıda hastalık ile klinik ilişkisi, organ spesifik otoantikörlerin varlığı ve cerrahi olmayan repigmentasyon tedavilerinin immünmodülatör etki ile iyileşme sağlaması indirek olarak otoimmün patogenezi desteklemektedir (24,34).

İmmün mekanizmaların vitiligoyu nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Otoimmünitenin, primer olarak hastalığın sebebi ya da melanositlerin başka mekanizmalarla yıkımı sonucu oluşan bir durum olup olmadığı anlaşılamamıştır (34).

Asıl görevi canlıyı ultraviyole ışığından korumak olan melanositlerin immün sistem ile bağlantısı ancak son zamanlarda anlaşılmaktadır. Melanositler major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 ve 2 molekülünü, intrasellüler adezyon molekülünü (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülünü (VCAM-1) gibi adezyon molekülünü ayrıca interlökin 1, 6, 8 (IL-1, IL-6, IL-8) gibi sitokinleri ve transforming growth factor-beta 1 (TGF- $\beta_1$ )'i de salgılamaktadır. Ayrıca melanositlerin fagositoz yetenekleri olduğu ve yanısıra T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev aldıkları düşünülmektedir (35). Bu yeni bulgular melanositleri de immün sistem içine çekmekte ve vitiligonun immün sistemle bağlantısına daha çok ağırlık verilmesi gerektiğini göstermektedir (36).

Bazı vitiligo hastalarında melanositlere veya diğer hücrelere karşı anormal immün reaksiyonların oluşumu ile sonuçlanan otoimmüniteye genetik bir yatkınlığının olması hastalığın primer nedeni olabilir. Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler MHC sınıf 2 HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir hastalık olabileceğine dair bir kanıt olabilir. Hastalık farklı HLA grupları ile ilişkili olabilse de HLA DR4 alleli ile vitiligonun ilişkisi belirgindir (36,37).

Vitiligo hastalarında hem humoral hem de hücrel immunitede değişiklikler olur (38). Jeneralize hastalığı olanların % 80'inde normal melanosit yüzeyine karşı antikor tespit edilmiştir. Bu antikorların hücre kültüründe normal melanositlere ve melanoma hücrelerine sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Vitiligoda saptanan bu yüzey antijeni antikorları, özellikle hastalığın yaygın ve aktif olduğu durumlarda yükselmektedir (39). Ayrıca bu hasta gruplarının yaklaşık % 80'inde 40-45 kd, 75 kd genel doku antijenlerine, 65 kd ve 90 kd pigment hücreleri- spesifik antijenlerine karşı antikor saptanmıştır (40,41). Tirozinaz enzimine karşı gelişen antikor hem yaygın hem de lokalize vitiligoda gösterilmiş; antikor aktivitesi hastalığın aktif döneminde sabit olduğu döneme göre daha belirgin bulunmuştur (2,42).

Vitiligoda hücrel immun cevapta; immunohistokimyasal çalışmalar jeneralize vitiligoda CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile CD68+ makrofajlar dahil immunositlerin tutulmuş derinin çevresinde varlığını göstermektedir (37). T hücre infiltrasyonu içinde önemli oranda CD8+ T hücreleri izlenmektedir (43). Vitiligoda fonksiyonu bilinmeyen melanosit spesifik protein (Melan A) CD8+ T hücreler bulunur ve bu hastalığın yayılımı ve progresyonu ile korelasyon göstermektedir (44).

CD4+ ve özellikle CD8+ T hücreleri aktif hastalık boyunca melanosit hasarına neden olur. HLA bağlantıları vitiligoda T hücre aracılı immunitiyi destekleyen bir bulgudur (6).

Periferik T lenfositlerin analizi, hastalığın patogenezi anlamamıza katkıda bulunmaktadır. Otoimmun hastalıklarda kanda CD4+ T lenfositler sıklıkla artmıştır. Bazı çalışmalarda stabil vitiligolu olgularda periferik CD4+ T lenfositlerin ve CD4+/CD8+ oranlarının artmış olduğu saptanmıştır (1,5). Bunun aksine, başka bir çalışmada ise; hastalığın seyrine göre CD4+ ve CD8+ T lenfosit konsantrasyonlarının farklı olduğu, aktif hastalık sırasında belirgin değişiklikler görüldüğü ve yardımcı ve baskılayıcı T hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Aktif vitiligolu hastaların biyopsilerinde T hücre antikorları ve CD4/CD8 oranının azaldığı gösterilmiştir (7).

Son zamanlarda hastaların periferik dolaşımlarında, melanosite özgü antijenlerden biri olan kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni (CLA) eksprese eden Melan-A/MART-1, tirozinaz ve gp100'e karşı spesifik CD8+ T hücreleri gösterilmiştir (1,43). Deride bulunan kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni ve bunların sıklığı depigmentasyonun yayılımı ile paralellik gösterir (37). CD8+ T lenfositlerinin uygun HLA antijeni taşıyan melanositlere

karşı sitotoksitesitesi de gösterilmiştir (45). HLA DR, IL-2 reseptör ve interferon gama reseptör ekspresyonunun arttığına dair kanıtlar da vardır (46).

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 in vivo immün aktivasyonu monitorize etmek için kullanılabilir ve artmış seviyeler T hücre aracılı immün hastalıkla korelasyon gösterir. Vitiligolu hastalardaki çözünebilir IL-2R seviyesi kontrol grubuna göre belirgin artmıştır, bu durum T hücre aktivasyonunun vitiligo patogenezinin bir komponenti olabileceğini gösterir (47,48). Mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi de vitiligolu hastalarda yükselmiştir (49). Bu sitokin melanositlerdeki ICAM-1 üretimini indükleyebilir, bu daha sonra lökosit melanosit etkileşimini kolaylaştırır ve pigment hücresinin immünolojik hasarlanmasına yol açar (36).

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; melanosit intrinsik büyüme faktörü) seviyesi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aktif vitiligo hastalarında azalmıştır (49). Bu sitokinin melanositler için büyüme faktörü olarak rol oynadığı anlaşılmıştır ve üretimindeki bu azalma vitiligo lezyonundaki melanositlerin proliferasyonunu yavaşlatabilir.

Vitiligolu deride Langerhans hücrelerinin sayıları aynı hastaların pigmente derileri ya da sağlıklı kontrollere göre normal, artmış (36) ve azalmış (50) olarak bulunmuştur. Langerhans hücreleri epidermisteki T hücrelerine antijen sunumunda rol alırlar. Bunların sayılarında herhangi bir artışın vitiligo lezyonlarında oluşan melanosit hasarındaki immünolojik sürece katkısı olduğu düşünülebilir (2).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar; normal derideki pigment hücresi ile karşılaştırıldığında vitiligoda perilezyonel melanositler üzerinde bulunan ICAM-1 ve MHC sınıf 2 antijeni HLA DR'nin aşırı üretimini göstermişlerdir (50,51). 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

anlaşılammamıştır. HLA DR ve ICAM 1'in benzer anormal üretimi otoimmün tiroid hastalığında tiroid folliküler hücresi tarafından da yapılmaktadır (52).

Vitiligoda humoral immun cevap incelendiğinde; lezyonlarda yapılan çalışmalarda keratinositlerde ve bazal membran bölgesinde IgG ve C3 birikimlerine rastlanmıştır. Fakat bu birikimler melanositlerde değil keratinositlerdedir. Antikeratinosit intrasellüler antikorlarının hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (36). Vitiligoda IgG antimelanosit antikorlarının melanositlerden HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonu ile IL-8 salınımını arttırdığı gösterilmiştir; bunun ilişkili hücreleri aktive ederek melanositotoksositeye sebep olabileceği düşünülmektedir (53).

Humoral immüitenin olaya katılımı ilk olarak melanositlere karşı antikorların bulunması ile ortaya konmuştur. Vitiligo antikorları değişik melanosit antijenlerine karşı (tirozinaz, gp100/Pmel, tirozinaz ile ilişkili protein 1 ve 2) yönelirler (1). Bunların tümü primer olarak melanozomlara lokalizedirler (36). Yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının hepsinde anti-pigment hücresi antikorları bulunurken kontrol grubunun hiçbirinde bulunmamıştır. Vitiligo antikorları genellikle hücre yüzeyinde lokalize olan 35 kDa, 40-45 kDa, 75 kDa, 80 kDa, 150 kDa pigment hücre antijenlerine karşı yönelirler (37). Melanosit antikoru seviyesi ve insidansı ile vitiligo aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır. On aktif vitiligolu hastanın 8'inde dolaşımda anti-pigment hücre antikorları bulunurken, stabil hastalığı olanların ve kontrollerin hiçbirinde dolaşımda anti-pigment hücre antikorları bulunmamıştır (54). Vitiligolu hastaların IgG serumu ile invivo melanosit hasarının gösterilmesi otoimmün mekanizmayı destekler bir bulgudur (55). Bu antikorların 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 anti-pigment hücresi antikoru tespit edilmiştir.

Bir yüzey reseptörü olan ve melanogenezin regülasyonunda rol alan melanin konsantr hormon reseptörü (MCHR-1)'e karşı otoantikorun bazı hastaların serumlarında bulunduğu gösterilmiştir (56). Bir çalışmada kompleman C3 ve C4'ün hastaların ¼'ünde azalmış olarak bulunduğu; bunun immun sistemde kullanıma bağlı olabileceği ve azalmış C3, C4 seviyesi ile vitiligo arasındaki ilişkinin etiyolojide otoimmünite varlığını destekler bir bulgu olduğu bildirilmiştir.

Hastalığın otoimmün olduğunu düşündüren en önemli sebeplerden biri ise vitiligonun otoantikor varlığı ile seyreden bazı sistemik hastalıklarla birlikte sık görülmesidir (57).

Vitiligo hastalarında özellikle tiroid, adrenal glandlar, gastrik pariyetal hücrelere karşı dolaşan organa spesifik otoantikorlar sıklıkla tespit edilebilir (58,59). Mukokutanöz kandidiyazis, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm ile karakterize bir hastalık olan otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ile birlikte görülebilir. 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 ortaya çıktığı düşünülür (36). Vitiligo, Schmid multiple otoimmün sendromunun da bir komponenti olabilir (2).

Vitiligonun hipo/hipertiroidizm veya tiroid otoantikor varlığı ile ilişkisi yaklaşık %40 oranındadır (60). Hem tip 1 hem tip 2 diabetes mellitus ile birlikteliği de bildirilmiştir (36). Diyabetes mellitus vitiligolu hastaların % 1-7.1'inde görülürken vitiligo DM'li hastaların % 4.8'inde görülmektedir (1,2). Vitamin B12 düşüklüğü ile seyreden pernisiyöz anemi de vitiligo ile birlikteliği sık bildirilen otoimmün bir hastalıktır (20).

Psoriasis, liken planus ve atopik dermatit gibi otoimmunitenin rol oynadığı diğer hastalıklarla da birlikteliği bildirilmiştir. Otoantikor pozitifliği olan hastaların ailelerinde otoimmün hastalık sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (36). Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal displazi (APECED) olan hastalarda vitiligo insidansı %13 olarak bildirilmiştir (1).

Hayvan modellerinde de otoimmün hipotezi destekleyen çalışmalar vardır (61). Vitiligolu kediler, köpekler ve atlarda anti-melanosit antikorlarının ortaya konulması da otoimmunitenin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (62).

Steroid ve UV tedavileri gibi immunsupresif etkili repigmentasyon tedavileri otoimmunitiyi indirek olarak destekler. Psoralen+UVA (PUVA) ve sistemik steroid tedavileri sırasında otoantikor seviyelerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Fotokemoterapi sonrası Langerhans hücrelerinde azalma izlenir; UV ile ATPaz, OKT6 antijenleri ve HLA-DR antijenleri, Langerhans hücrelerinin yüzeyindeki Fc ve C3b reseptörleri azalır ve böylece Langerhans hücrelerinin immün fonksiyonları bozulur (34,63). Hepatit C infeksiyonu için

interferon kullananlarda ve allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda vitiligo gelişimi bildirilmiştir (36).

Vitiligo üzerine oldukça fazla çalışma yapılmasına rağmen, hala etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Vitiligo ile ilgili elde edilen veriler henüz hastalığı tam olarak otoimmün ya da immunolojik olarak kabul etmeye yetmemektedir.

#### **b) Nöral Hipotez:**

Vitiligolu hastalarda olası nöronal değişikliklerin melanositotoksik bileşiklerin üretimini arttırarak ve melanositlerin doğal detoksifikasyon sisteminde azalmaya yol açarak melanosit fonksiyon bozukluğuna ve melanosit hasarına neden olduğu düşünülür (1).

Nöral hipotez; yaklaşık 40 yıl önce Lerner tarafından öne sürülmüştür. Bu konuda farklı görüşler bulunmaktadır. Bir teoriye göre; deride sinir uçlarından salınan nörokimyasal medyatörler melanositlerin yıkımına neden olurlar.

Nöral hipotezi destekleyen bulgular şunlardır:

- Sinir hasarı sonrası depigmente maküllerin paralizili ekstremitelere yayılmaması,
- Segmental tip vitiligodaki dermatomal tutulum,
- Periferik sinir travmalarından sonra başlayabilmesi,
- Horner sendromu ile multipl sklerozlu olgularda görülebilmesi,
- Emosyonel stresten sonra jeneralize vitiligonun gelişebilmesi,
- Artmış adrenerjik aktiviteye bağlı olarak vitiligo maküllerinin sıcaklığının çevre deriden daha yüksek oluşu,
- Vitiligo maküllerinin daha hızlı ve çok terlemesi, lezyonlarda vazokonstriksiyonun görülmesi ve kanama zamanının uzaması.

Sinir uçlarında oluşan norepinefrin gibi nörotoksik ajanların melanositleri tahrip etmesi de nöral hipotezi destekler. Vitiligolu hastalarda epinefrin düzeyi etkilenmiş deride azalmışken norepinefrin düzeyi lezyonel deride dört kat, normal deride iki kat artmaktadır. Aktif dönemde idrarda dopamin ve epinefrin metabolitlerinde artış gözlenmiştir.

Vitiligo hastalarında endorfin ve met-enkefalin sekresyonundaki değişiklikler patogenezde dikkati çekmektedir. Kontrol grubuna göre aktif vitiligolu hastaların plazmasında met-enkefalin seviyesi yüksek bulunmuştur. Stres anında salındığı bilinen met-enkefalinin vitiligoyu presipite edebileceği belirtilmektedir (1,33,39).

Nöral hipoteze göre; sinir sonlanmalarından melanositler üzerinde toksik etki gösteren nörokimyasal mediatörler salınmaktadır (3). 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.

Tüm bunlar vitiligodaki melanosit dejenerasyonu veya hasarlanmasında nöropeptidlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir (16). Ancak vitiligoda sinir sisteminin rolü için de klinik kanıt bulunmamaktadır (1).

### c) Kendini Yoketme Hipotezi:

Melanin sentezi sırasında ortaya çıkan ara ürünlerin (Dopakrom, 5,6 dihidroksiindol, DOPA,) veya metabolitlerin melanositler üzerine toksik etkisi olduğu belirtilmektedir. Lerner, melanositlerin doğal bir koruyucu mekanizmaya sahip olduğunu ve bu mekanizmanın melanositler tarafından sentezlenen melanin prekürsörlerinin yıkımını sağladığını ileri sürmektedir. Vitiligoda melanositler, melanogenezde toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu bir mekanizmayı kaybetmişlerdir. Melanin oluşumu esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninden oluşan tirozinin tirozinaz ile DOPA'ya, DOPA'nın da dopakinona 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 mekanizmaları ile uzaklaştırır. Vitiligolu hastalarda ise bu koruyucu mekanizmaların bozuk olduğu ileri sürülmektedir (2,5,36,64).

Bu teoriyi destekleyen başlıca bulgular; vitiligoda tutulan bölgenin çevresindeki alanın genellikle koyu pigmente olması, yüksek oranda fenol ve katekollerle ilişki içinde olan lastik ve plastik endüstri işçilerinde vitiligo gelişmesi, tirozin, DOPA ve triptofan gibi maddelerin melanositlere toksik etkilerinin gözlenmesidir.

Son yıllarda etyopatogenezde etkili olduğu öne sürülen diğer hipotezler ise şu şekilde sıralanabilir (16,39,65,66):

- Vitiligoda melanositlerin endoplazmik retikulumunun fonksiyon ve yapısında bir defekt bulunması,
- Melanosit büyüme faktörü eksikliği: Tutulmamış perilezyonel derideki

melanositlerde in vitro gelişim defekti bildirilmiştir. Bu büyüme defektleri fetal akciğer fibroblastlarından elde edilen büyüme faktörlerinin ilavesi ile kısmen düzelebilir. Vitiligolu hastaların perilezyonel derisinde erişkin normal bir insanın derisi ile karşılaştırıldığında kit reseptörü üreten melanositlerin sayısında azalma saptanmıştır. Vitiligoda melanosit büyümesindeki bir eksikliğin sorumlu olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

- Melatonin reseptör aktivasyonu: Bu hipotez melanin prekürsörlerinin sitotoksitesine dayanır. 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.

- Viral mekanizmalar: Vitiligolu hastaların tutulan ve tutulmayan derilerinde CMV DNA'sı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde HSV ile ilişkisi de tanımlanmıştır.

- Melanositleri uyarıcı ve inhibe edici faktörlerin rolünün de vitiligo etyopatogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

Etyopatogenezde öne sürülen çok sayıda hipoteze rağmen sayılanların veya anlatılanların hiçbirisi tek başına yeterli değildir. Elde edilebilir verilere göre vitiligodaki epidermal ve folliküler melanositlerin kaybı olasılıkla çok sayıda değişik patogenik mekanizmanın sonucu olabilir. Genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyonlar, otoimmünite, değişmiş hücre ortamı, bozulmuş melanosit göçü ve proliferasyonunun tamamının vitiligoya yol açabileceği düşünülmektedir (1,16).

## **6. Tetikleyici Faktörler**

Vitiligolu hastalar genellikle hastalıklarının başlangıcını spesifik bir yaşam olayına, krize veya hastalığa bağlayabilirler; hastalığı bir iş kaybı, yakın bir aile bireyinin ölümü, kaza ve ciddi bir hastalıkla ilişkilendirebilir. Bazılarında başlangıç kesi ve abrazyon gibi fiziksel yaralanmayı takiben gelişebilir. Vitiligonun bu şekilde bir yaralanma bölgesi ile ilgili başlangıcına Köbner fenomeni denilmektedir ve en azından hastaların 1/3'ünde karakteristiktir. Çoğu hasta hastalığın başlangıcını güneşe maruz kalma ile ilişkilendirmiştir; yatkınlığı olan bireylerde bu köbnerizasyona yol açabilir (1,2).



Vitiligo Köbner fenomeni nedeni ile cerrahi operasyon, radyoterapi, şiddetli güneş yanığı, psoriasis ve kontakt dermatit sonrasında da oluşabilir. Kontakt dermatit sonrasında repigmentasyon başlayan hastalar da bildirilmiştir (67). Ailesel vitiligo öyküsü ile Köbner fenomeni varlığının vitiligo gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (2,68). Köbner fenomeninin progressif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Vitiligonun hem unilateral hem de bilateral formlarında görülebilir (2,16). Deneysel Köbner fenomeni %61 olarak tespit edilmiştir (66).

Mesleki vitiligo, plastik ve kauçuk endüstrisinde çalışan işçilerde fenolik bileşikler, tiyoller, katekol deriveleri, merkaptoaminler ve hidrokinonun monobenzileleri gibi maddelerle temas sonucu gelişir. Bu tip vitiligonun ayrımı, erişkin insanlarda gelişmesi, önceden vitiligo hikayesinin olmaması, el parmakları gibi temas bölgelerinde gelişmesi ve sıklıkla guttat maküller şeklinde olması ile yapılır. Hastanelerde kullanılan fenolik antiseptik deterjanlar, elektrokardiyografi elektrotları ve kondomların kontakt yerlerinde de oluşabileceği bildirilmiştir (64). Diş macunundaki sinnamic aldehit ile vitiligoya benzer depigmentasyon tarif edilmiştir. Graft-versus-host hastalığı tedavisi için kullanılan gansiklovir bir hastada yaygın vitiligo oluşturmuştur. Klorokin, alfa interferon, tokopone, levodopa kullanan ve nikel bağıli allerjik kontakt dermatit alanlarında da vitiligo lezyonları görülmüştür (1,16,67).

## **7. Klinik Bulgular**

Hastalık, bireylerin kendi iç dünyalarında ve diğer kişilerle olan ilişkilerinde yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Vitiligo hastalarının %50'sinde hastalık, 20 yaş öncesi görülür (2,24). Pediatrik çağıdaki vitiligo tüm vitiligoluların %20'sini oluşturur (69).

Klinik olarak, normal deri ile çevrili amelanotik makül veya yama en sık görülen formudur (16). Farklı şekillerde, iyi sınırlı, birkaç milimetre veya santimetre arasında değişen çaplarda ve genellikle diğer epidermal değişikliklerin olmadığı lezyonlardır (1,2). Renk genellikle uniform olarak süt beyazı veya tebeşir beyazıdır. Vitiligo makülleri genellikle belirgin sınırlı, yuvarlak, oval veya lineer şekilli olabilir. Sınırlar genellikle konveks olup depigmentasyon normalde pigmente olan deriye doğru ilerler. Zamanla lezyonlar merkezden periferine genişler, bu genişleme oranı yavaş ya da hızlı olabilir (16). Vitiligo çok yaygın olduğunda ve çok az normal pigment kaldığında kalan normal pigmentasyon adalarının konkav şekilde sınırları bulunabilir. Bu durum normal deri ve ileri derecede açık deri

üzerindeki hiperpigmente maküllerden ayırırda önemli bir ipucudur. Aktif olarak repigmente olan vitiligoda sınırlar vurgulayıcı karakterini kaybederek tekrar konveks şekil alırlar. Bu, vitiligolu deriye geçeden melanosit odaklarını temsil eder (2). Çok açık tenli kişilerde lezyonlar çok belirgin değildir, ancak Wood ışığı ile inceleme veya tutulmamış derinin bronzlaşması ile görünür hale gelirler. Koyu tenli kişilerde vitiligolu deri ile pigmente deri arasındaki kontrast dikkat çekicidir (2,16).

Vitiligoda genellikle subjektif yakınma yoktur. Ancak bazen tutulan deride kaşıntı olabilir. Güneş duyarlılığı çok artmıştır ve lezyonlarda güneş yanığı gelişebilir. Vitiligolu alanlar üzerindeki kıllar da genellikle beyazlaşır (lökotrişi), hatta bazen deri normal iken bile sadece kıllar beyazlaşabilir (3,64). Lökotrişi hastaların %10-60 arasında görülür ve hastalığın aktivitesi ile uyum göstermez. Vitiligoda epidermal ve folliküler melanositler farklı davranışta olabilir (16).

Vitiligo lezyonları vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilmekle birlikte tutulumun karakteristik özellikleri vardır. En önemlisi; yüz, ellerin dorsal bölgeleri, areolalar, aksiller bölge, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölgeler gibi normalde hiperpigmente olan vücut bölgelerinde görülmesidir. Yüz tutulumunda periorbital ve perioral alanlar, ekstremitelerde ise diz-dirsek ve parmaklar, el bileği fleksör alanları, ayak bilekleri ve pretibial alanlar tipik olarak etkilenir. Tekrarlayan sürtünme ve travma el dorsalleri, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine neden olabilir. Basınca maruz kalan veya kıyafetlerle sık temas halinde olan alanlar (kasıklar, kemer bölgesi, omuz askıları, yaka gibi), tekrarlayan sürtünmeye maruz kalan katlantı yerleri (aksilla, genital ve perineal alanlar) sıklıkla tutulur. Palmoplantar alan, dudak ve oral mukoza tutulumu açık tenli bireylerde daha nadir bildirilmiştir. Çünkü Wood ışığı incelemesi olmaksızın göstermek güçtür. Akrofasiyal vitiligoda bir veya daha fazla parmağın periungual tutulumu dudaktaki depigmentasyonla ilişkili olabilir; dudaktaki depigmentasyon izole bir bulgu da olabilir. Vitiligoda erken lezyonlar sıklıkla periorifisyel yerleşimlidir. Saçlı deri tutulumunda genellikle saçta beyaz ya da gri bir lokalize yama bulunur, bu poliozis olarak adlandırılır. Tüm saçta total depigmentasyon da görülebilir veya dağınık beyaz saçların oluşumuna neden olan sadece birkaç follikül tutulabilir. Otuz yaşından önce izole erken saç grileşmesi ya da beyazlaşmasının da vitiligonun bir formu olduğu öne sürülmüştür. Vitiligodaki depigmente saçlarda spontan repigmentasyon görülmez (1,2,16).

## **Klinik Varyantlar**

### **Punktat vitiligo**

Vitiligonun olağan olmayan klinik görünümü olup küçük konfeti şeklinde ya da çok küçük, birbirinden ayrı hipomelanotik maküllerin normal deride veya hiperpigmente bir makülün üzerinde görülmesi ile karakterizedir. Çapları 1-2 mm arası olan konfeti şeklinde maküller dağınık yerleşimli veya perifoliküler olarak bulunabilir. Bir hastada birkaç ya da yüzlerce makül bulunabilir (1-3,16).

### **İnflamatuar vitiligo**

Vitiligo makülünün sınırında eritem olduğunda, sık görülmeyen kabarık inflamatuvar sınırlı vitiligo düşünülür. İnflamatuar vitiligo, eritemli, yüzeyden kabarık sınıra sahiptir (1-3).

### **Trikrom vitiligo**

Erken dönemde özellikle siyah ırkta ve koyu deri rengine sahip bireylerde trikrom vitiligo görülebilir. Üç renk; beyaz yama, normal deri rengi, normal deri ile hastalıklı deri arasındaki koyu renk bulunur (3,16). Ara zon değişen genişlikte olabilir, bu bölgede melanosit sayıları da normal deriye göre azalmıştır. Tipik vitiligoya göre progresyon daha yavaştır (16).

### **Kuadriskrom vitiligo**

Başka bir varyant olup koyu deri rengine sahip bireylerde perifoliküler repigmentasyon alanları ve lezyonların sınırlarında koyu kahverengi renkli dördüncü bir rengin varlığını yansıtır (2,16).

### **Pentakrom vitiligo**

Tedavi edilmemiş bir hastada bildirilmiştir. Beş farklı renk (siyah, koyu kahverengi, normal deri, bronz ve beyaz) vardır (16).

Alışılmışın dışında papüloskuamöz vitiligo varyantları da bildirilmiştir (70). Ayrıca vitiligolu etkilenmiş deriye sınırlı polimorf ışık erüpsiyonuna ait lezyonlar da tarif edilmiştir (71). Vitiligo lezyonları nadiren radyoterapi alanlarında da bildirilmiştir (72,73).

## **Vitiligonun Sınıflandırılması (2,3,7,33,74)**

Vitiligo tutulumun yaygınlığına ve lezyonların dağılımına göre sınıflandırılır.

### **1) Lokalize vitiligo**

**Fokal:** Segmental olmayan bir veya daha fazla yamanın olduğu tip

**Segmental:** Dermatomal yerleşimli bir veya daha fazla yamanın olduğu tip

## 2) Jeneralize vitiligo

Akrofasiyal: Yüz ve elleri tutan multiple lezyonların olduğu tip

Yaygın: Düzensiz fakat yaygın dağılımlı lezyonların olduğu tip

## 3) Universal vitiligo

Birkaç normal deri alanı dışında tüm vücudun depigmentasyonunun olduğu tip

## 4) Karma vitiligo

Diğer şekillerin iki veya daha fazlasının kombinasyonunun olduğu tip

### *Lokalize Vitiligo*

#### **Fokal Vitiligo**

Genellikle soliter bir makül veya bir alanda birkaç dağınık makülle seyreder. Sıklıkla trigeminal sinirin dağılım bölgesinde görülmekle birlikte boyun ve gövdede de görülebilir. Glans penis gibi izole bir alanda da tutulum olabilir. Çocukluk çağı vitiligosunun %20'si bu tiptedir (1,2,64).

#### **Segmental Vitiligo**

Dermatomal olarak yayılan unilateral maküllerle karakterizedir. Bu form, erişkin vitiligolarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve en az görülen formdur. Erken başlangıçlı vitiligoda görülür. Çocukların %20'sinden fazlasında bu patern görülür. 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 progresyon gösterdikten sonra ilerlemesi durur.

Hastalarda uzak veya kontralateral lezyonların gelişimi beklenmez, köbnerizasyon karakteristik değildir. Trigeminal alan en sık tutulumu olan bölgedir (> %50). Boyun ve gövde sırası ile %23 ve %17 oranında tutulur. Hastaların %13'ünde çok sayıda tutulum alanları olabilir. Segmental vitiligolu hastaların yaklaşık yarısı poliozis ile ilişkilidir. Erkeklerde daha sık görülür. Lezyonlu bölgelerde terleme bozukluğu da saptanabilir. Diğer tiplerden farklı olarak daha erken başlangıç gösterir ve tedaviye dirençlidir; epidermal greftleme için en uygun formdur. Tiroid hastalığı ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği görülmez, ailesel değildir (2,7,16).

## *Jeneralize Vitiligo*

### **Akrofasiyal Vitiligo**

Akrofasiyal vitiligoda parmakların distali ve fasiyal periorifisyel alanlarda depigmentasyon görülür.

### **Yaygın (Jeneralize) Vitiligo**

Vitiligo vulgaris olarak da tanımlanır. Jeneralize vitiligo en sık görülen formdur ve birkaç adetten çok sayıda yaygın maküllere kadar değişen lezyonlarla karakterizedir. Bu maküller sıklıkla simetrik yerleşimlidir ve ekstansör yüzeyleri tutar. Vitiligolu hastaların %90'dan fazlası jeneralize tiptedir (1).

## *Universal Vitiligo*

Universal vitiligo, normal pigmentli birkaç makül dışında tüm vücudun tutulmasıdır. Bu tip; multipl endokrinopati sendromu ile ilişkili olabilir (1-3,74).

Mukoza tutulumu nadir değildir, genital bölge, areolalar, dudaklar ve jinjivalar tutulabilir. Palmoplantar alan tutulumu da görülebilir ancak özellikle açık tenli kişilerde Wood ışığı incelemesi olmaksızın genellikle belirgin değildir.

Periungual tutulum tek başına veya dudaklar, penisin distal kısmı, areolalar gibi belirli mukozal yüzeylerin tutulumu ile birlikte görülebilir, buna "lip tip vitiligo" denir (2).

## **8. Eşlik Edebilen Bulgular**

Vitiligo sıklıkla otoimmün kökenli hastalıklarla ilişkilidir. En sık görülen endokrinopati, tiroid hastalıklarıdır. Hem hipertiroidizm (Graves hastalığı) hem de hipotiroidizm (Haşimato tiroiditi) ile birliktelik bildirilmiştir. Vitiligo aynı zamanda tiroid disfonksiyonunun başlamasını indükleyebilir. Addison hastalığı, pernisyöz anemi, alopesia areata, gonadal atrezi ve diyabetes mellitusun da görülme sıklığı vitiligo hastalarında artmıştır. Otoimmün poliendokrinopati- kandidiyazis- ektodermal distrofi (APECED) ile de birliktelik görülebilir. Bu sendromda AIRE (otoimmün regülatuar) geninde mutasyon görülür. Bu nedenle vitiligo hastaları tüm bu hastalıklar açısından sorgulanmalıdır (1).

Vitiligo, tüm vücuttaki aktif melanositleri etkileyebildiği için kıllar, iç kulak ve retina da etkilenebilir; hatta leptomenengial melanositlerin yıkımı sonucu nadiren aseptik menenjit gelişebilir. Vitiligo; lökotrişi, alopesia areata, prematür gri saç ve halo nevusla

ilişkili olabilir. Vitiligolu hastaların %9-45'inde lökotrişi ve poliozis bildirilmiştir. Depigmente saç kılları vitiligo makülü ile birlikte veya vitiligo makülü olmadan da görülebilir. Tutulum alanındaki beyaz kıllar depigmentasyondaki kötü prognozun habercisidir. Saçların erken grileşmesi %37 oranında görülür (1,2,16)

Halo nevus da nadir değildir ve sıklıkla vitiligonun başlangıcı ile aynı zamanda olur (24). Bir veya birkaç halo nevus bulunabilir (2).

Melanomlu hastaların immunoterapi ile spesifik sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonundan sonra hastaların %26'sında vitiligo görüldüğü bildirilmiştir. Sitotoksik T hücrelerinin melanositlere zarar verirken vitiligoyu indüklediği düşünülür (2,75).

Alopesia areata, vitiligolu hastaların %16'sında bildirilmiştir. Vitiligo ve morfea birlikteliği az sayıdaki çalışmada gösterilmiştir (1,2,76,77). Psoriasis ve vitiligonun birlikteliği bildirilmiş ancak ikisinin de sık görülen dermatozlar olması nedeni ile bu beraberliğin arasında herhangi bir ilişki olmadığı öne sürülmüştür (78). Vitiligonun liken sklerotrofikus ile birlikteliği de bildirilmiştir (2). Vitiligonun atopi ile ilişkisi ilk defa 1991 yılında Perfetti ve ark. tarafından araştırılmıştır. Atopik vitiligolu hastaların büyük bir kısmında ailede vitiligo anamnezi bulunduğu, hastalığın erken başlangıç ve hızlı gidiş gösterdiğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada vitiligo hastalarının %3.4 ile %41'inde atopik dermatit bildirilmiştir (79). Lepramatöz lepra, pemfigus vulgaris ve dermatitis herpetiformis ile nadir birliktelikler de bildirilmiştir (80).

Vitiligonun ilişkili olduğu düşünülen diğer hastalıklar; sarkoidoz, Crohn hastalığı, aktinik granüloma, yirmi tırnak distrofisi, kronik aktinik dermatit, AIDS, MELAS (mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve stroke benzeri epizodlar), frontoetmoidal meningosefalosel, disgamaglobulinemi, fakomatozis pigmentovaskülaris tip 2a ve idyopatik CD4 (+) T hücre lenfositopenisidir (1,2,16).

Melanositler nöral krestten köken alır ve bazal tabakaya göç ederler. Melanositler sadece bazal tabaka ve kıl köklerinde değil aynı zamanda uveal trakt (iris, silier cisim ve koroid), retina ve iç kulağın stria vaskülarisinde de bulunduğundan dolayı oftalmolojik ve işitme ile ilgili bozukluklar vitiligoya eşlik edebilir (35).

Vitiligo hastalarının genellikle oftalmolojik yakınmaları olmamakla birlikte bir çok oküler bulguya rastlanabilir (1). Üveit, vitiligoya eşlik eden en önemli oküler anormalliktir ve sık görülür (1,16). İris ve retinanın pigment anormallikleri görülebilir. Koroidal anormallikler %30 hastada ve iritis %5 hastada bildirilmiştir. Eşlik eden Graves

hastalığı varlığında ekzoftalmus görülebilir (1,2). Oküler fundusun noninflamatuvar depigmente lezyonları lokal melanosit kaybı olan alanları gösterir (16). Görme fonksiyonu genellikle etkilenmemiştir (1).

Bazı vitiligolu hastalarda koklear melanositlerde bozukluğu düşündüren anormal sensoryal duyma kaybı tanımlanmış olsa da otik anomalilerle ilgili yeterli bulgu yoktur. Odyometrik bir çalışmada 93 vitiligolu hasta grubunda kulaktaki melanositlerde herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır (2).

## 9. Histopatoloji

Vitiligodaki asıl olay dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin hasarındır. Gümüş boyama ve DOPA reaksiyonu ile vitiligonun iyi tanımlanan lezyonları total olarak melanositlerden yoksundur. Tam bir depigmentasyondan ziyade hipopigmente lezyonların periferinde hala DOPA (+) melanosit ve bazal tabakada bir miktar melanin granülü bulunur. Vitiligo lezyonlarının dış sınırında melanositler sıklıkla göze çarpar ve melanin granülleri ile dolu uzun dendritik yapılar gösterir (4).

Trikrom vitiligoda melanositlerin sayısı perilezyonel normal deride, açık kahverengi alanda ve vitiligolu alanda karşılaştırıldığında giderek azaldığı gösterilmiştir. Bu, lezyonların merkezden perifere progresyonunu doğrulamaktadır (1,2).

Lezyon sınırında dendrit sayısı ile beraber melanositlerin boyutu artmış olabilir. Koyu deri tiplerinde dermal makrofajlar içinde melanin bulunabilir. Bu durumda süperfisyel ödemle beraber, süperfisyel perivasküler ve bazen likenoid mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (1,2,4). Perilezyonel normal deride hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu ile beraber bazal membran zonunda keratinositlerde ve melanositlerde intrasellüler ödem, vakuoler dejenerasyon ve dejenere olan keratinositlerden açığa çıkan ekstrasellüler granüler materyal bazen bulunabilir. Sınırlar ve ter bezlerinde de dejeneratif değişiklikler bildirilmiştir (16,24).

Vitiligo maküllerinde gerek histokimyasal teknikler (ATP'az) gerekse monoklonal antikolar (antiHLA-DR, OKT-6) ile gösterilen Langerhans hücre dansitesi artmış, normal ya da azalmış olarak değişik şekillerde rapor edilmiştir. Vitiligolu deride Langerhans hücrelerinde fonksiyonel bozukluk saptanmıştır (1,16,24). Trikróm vitiligoda değişik alanlarda epidermal Langerhans hücre dansitesindeki farklılıklar hastalığın patogenezinde

Langerhans hücrelerinin de rol aldığını düşündürmektedir. Tüm bulgular vitiligonun tüm keratinosit-Langerhans hücresi-melanin ünitesini etkilediğini düşündürmektedir (2,16).

Epidermiste pigment ve melanosit kaybı Masson-Fontana boyası ve immünohistokimya ile belirlenebilir. Langerhans hücresi S100 (+) boyandığı için melan A gibi başka melanosit belirteçleri de kullanılabilir (2).

Elektron mikroskopik (EM) çalışmalarda da, uzun süredir varolan vitiligo lezyonlarında melanositler saptanmamıştır (81). Ayrıca melanositlere karşı olan 17-monoklonal antikor paneli ile stabil vitiligo lezyonlarında melanositlerin tam yokluğu gösterilmiştir (81,82). C-kit reseptörü (melanosit diferansiyasyonunda erken oluşan bir protein) vitiligolu deride saptanamaz; bu da melanosit prekürsörlerinin artık bulunmadığını düşündürmektedir (16). EM'da, vitiligo lezyonlarının üzerindeki kıl folliküllerinin dış kök kılıfında DOPA (-) inaktif melanositler saptanmıştır, tedavi ile dış kök kılıfı hücrelerinin orta ve alt kısmındaki inaktif melanositlerin bölünmesi ve proliferasyon olması ve dermoepidermal bölgeye göçü uyarılır (1,2,7).

Bir çalışmada depigmente lezyonların periferinde ve vitiligo hastalarının normal pigmente derilerinde granüllü endoplazmik retikulumlarda dilatasyon gösterilmiştir (4,7).

Depigmente alan ve lezyon çevresinin EM incelemelerinde özellikle çok hızlı ilerleyen progresif lezyonlarda, bazal tabakada hem melanositlerde hem de keratinositlerde vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler ve ekstrasellüler granüler materyal birikimi bulunmuştur (81,83).

## **10. Tanı**

Edinsel, süt beyazı renkli maküllerin progressif bir seyir gösterdiği olgularda vitiligo tanısı koymak zor değildir. Az sayıda hastalık vitiligodaki gibi seyir ve simetrik dağılım gösterebilir (7).

Lökoderması olan herhangi bir hasta hem görünür hem de UVA ışığı (örn; Wood lambası) altında tam olarak muayene edilmelidir. Wood ışığı özellikle çok açık tenli hastalarda (deri tipi 1 ve 2) ve güneşe maruz kalmamış alanlarda makülün tespiti için yararlıdır.

Wood lambası yama şeklindeki beyazlıklarda amelanotik ve hipomelanotik (depigmente ve hipopigmente) lezyonların ayırımında kullanılabilir. Normal deri ile lezyonlu deri arasındaki kontrast Wood ışığı ile artıyorsa lezyon amelanotiktir; vitiligo, kimyasal



lökoderma, piebaldizm veya Waardenburg sendromu düşünülebilir. Kontrast artışı olmuyorsa lezyon hipomelanotiktir

Gerekli durumda histopatolojik inceleme yapılabilir (1,2,16).

## 11. Ayırıcı Tanı

Doğuştan veya edinsel nedenlerle oluşmuş yama şeklindeki beyaz lekeler dermatolojide sık rastlanmaktadır (2). Bu olguların diğer organ tutulumlarının da eşlik edebildiği sistemik bir hastalık yönünden dikkatle incelenmeleri gerekmektedir. Beyaz lekelerle başvuran olgularda doğru tanıya ulaşmada anamnez, klinik bulgular ve çeşitli laboratuvar incelemelerine ihtiyaç duyulur. Çoğu zaman hastalık tam bir öykü ve fizik muayeneyi takiben klinik olarak tanınabilirse de tutulan derinin histopatolojik incelemesi genellikle sarkoidoz ve mikozis fungoides gibi inflamasyonla ilişkili hipomelanozisin ayırıcı tanısında faydalıdır. Ancak histopatolojik inceleme vitiligo makülünü kimyasal lökoderma, Waardenburg sendromu ve piebaldizmden ayırd edemez. Biyopsi ile lupus eritematozus, lepra ve pitriyazis versikolor gibi hastalıklar ayırt edilebilir. Biyopside melaninin veya melanositlerin varlığı vitiligo tanısını ekarte etmek için kullanılamaz çünkü trikrom vitiligoda, vitiligo lezyonlarının kenarında ve vitiligonun repigmente maküllerinde de melanositler görülebilir (1,2,16,24).

Pitriyazis alba, postinflamatuvar lökoderma, idyopatik guttat hipomelanozis de vitiligonun ayırıcı tanısında yer alır. Vitiligo ve piebaldizm makülleri; nevüs depigmentozus, tüberoskleroz ve postinflamatuvar lökodermada görülen tam beyaz olmayan rengin aksine süt beyazıdır (1,2,24).

Nevüs depigmentozus ve tüberoskleroz genellikle birkaç dağınık lezyon ile karakterize iken vitiligo, pitriyazis versikolor ve kimyasal lökodermada çok sayıda makül bulunur. Mızrak başı şekli tüberosklerozun lezyonlarının özelliğidir. Piebaldizmde santral, alnın orta kısmı, bacaklar ve kolun orta kısmı sefalokaudal yönde dorsal spinal bölge korunarak tutulurken, vitiligoda tipik olarak ekstansör yüzeyler, periorifisyal alanlar, fleksör intertriginöz yerler ve lumbosakral bölge tutulur. Simetrik tutulum; sıklıkla piebaldizm, vitiligo, Waardenburg sendromu ve kimyasal lökodermada gözlenir. Belirgin eritematöz sınırları olan izole hipomelanotik maküller pitriyazis versikolor veya inflamatuvar vitiligoyu düşündürürken, lezyonda anestezi olması leprayı; hiperpigmente maküller ise piebaldizm

veya repigmentasyonun başlamış olduğu vitiligoyu düşündürür. Skuam; pitriazis alba ve pitriyazis versikolorda görülür (1,16,24,84).

## 12. Tedavi

Deri, en çok göz önünde bulunan organımızdır ve hem sosyal hem de seksüel yaşamda önemli bir role sahiptir. Günümüzde kişinin görünümü oldukça önemlidir ve deri hastalıkları kişilerin günlük aktivitelerini, sosyal yaşamlarını ve psikolojik durumlarını etkilemektedir. Kişilerde utanç, özgüven kaybı, anksiyete ve depresyona yol açmaktadır. Deri hastalıkları kişilerin psikolojik durumlarını etkileyebildiği gibi stres de psikosomatik mekanizmalarla varolan deri hastalığını arttırabilir. Vitiligo da, deri hastalıklarının arasında en sık görünüm bozukluğuna yol açan hastalıklardan biridir (85).

Vitiligo hastalarda kozmetik bozukluklara ve emosyonel strese yol açması nedeni ile sosyal bir sorun olduğundan günümüze kadar değişik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır (2). Vitiligoda tam olarak ideal, etiyolojiye odaklı, etkili bir ilaç mevcut değildir (86).

Vitiligo tedavisinde birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen hastalar hastalıkları ve tedavi seçenekleri hakkında çok iyi bilgilendirilmelidir. Tüm hastalara vitiligonun sadece dış görünüm ile ilgili bir problem olduğü dikkatlice anlatılmalıdır.

İlk planda yapılması gereken hastalarda tedavinin gerekli olup olmadığına karar verilmesi ve hastanın tedaviyi isteyip istemediğinin sorgulanmasıdır. Hastaların öncelikle tedaviye gönüllü olmaları ve başarılı bir sonuç için tedavi süresinin en az 12-18 ay sürebileceğini bilmeleri gerekmektedir (7).

Tedavi edilecek hastalarda hastanın yaşı ve vitiligonun tipi tedavi seçimini etkileyecek ilk iki etkidir (2,5). Tedavi seçeneklerinin hastaların lezyonlarının dağılımına, süresine, daha önce uygulanan tedavilere, ultraviyoleye verdiği cevaba, hastanın yaşına, mevcut hastalıklarına, hastanın sosyoekonomik düzeyine ve psikolojik durumuna göre değerlendirilmesi en uygun tedavi seçimi için iyi bir yaklaşım sağlayacaktır (5,7,17,87). Tedaviye başlamadan önce altta yatan otoimmün hastalıklar araştırılmalı ve hasta tedaviden yarar görmeme ihtimali açısından bilgilendirilmelidir. Özellikle görünümleri nedeni ile sosyal ve psikolojik sorunlar yaşayan hastalara psikolojik yardım önerilmelidir.

Yapılan çalışmalar sonucunda, lezyon alanı vücut alanının %20'sinden az olduğunda lokal tedavi, daha geniş olduğunda ise sistemik tedavi planlanması önerilmektedir (5,7,87).

İnatçı ve progresif olmayan vitiligoda cerrahi girişimler de bir seçenektir. Yaygın, inatçı ve progresif lezyonları olan ve repigmentasyonun oluşturulmasının mümkün olmadığı hastalarda isteğe bağlı olarak normal deriye depigmentasyon yapıcı ajanlar uygulanabilir (86).

### **Vitiligoda Tedavi Yaklaşımı (7,17,86,87)**

*1. Genel sağlık-beslenme durumunun düzeltilmesi ve hastalık hakkındaki endişelerin giderilmesi*

*2. Altta yatan şüpheli faktör ya da faktörlerin ortadan kaldırılması;*

- a) Eğer varsa eşlik eden infeksiyon ve fokal sepsisin ortadan kaldırılması
- b) Diyabetes mellitus ve tiroid hastalıkları gibi diğer otoimmün bozuklukların kontrolü

*3. Destekleyici tedaviler*

- a) Gün örtüleri
- b) Kozmetik kamuflej

*4. Spesifik tedavi*

a) Medikal

i) Topikal

- Kortikosteroidler
- Kalsipotriol
- Takrolimus
- Pimekrolimus
- Foto(kemo)terapi
- Çeşitli ajanlar

ii) Sistemik

- Kortikosteroidler
- Foto(kemo)terapi

- İmmunmodulatorler (levamizol, vitaminler ve eser elementler)
- İmmüsupresifler (siklofosfamid, azatiyoprin, siklosporin)

#### b) Cerrahi

- 1) Greftleme teknikleri (otolog mini greft, otolog epidermal greftleme, hücrese greftler)
- 2) Kültüre otolog melanosit transplantasyonu
- 3) Lazerler (Excimer lazer ve Helium-Neon lazer)
- 4) Mikropigmentasyon
  - o Plasental ekstre, fenilalanin tedavisi, topikal/sistemik kortikosteroid
  - o Stabil repigmentasyon evresinde değişik ajanlarla foto(kemo)terapi
  - o Daha fazla pigmentasyon göstermeyen dirençli alan için cerrahi yöntemler

#### 5. Diğer deneysel yöntemler

- a) Topikal fluorourasil tedavisi
- b) Khellin ve UVA
- c) Fenilalanin ve UVA

#### 6. Diğer

- a) Melagenina

#### 7. Depigmentasyon ajanları

- a) Hidrokinon monobenzil eter

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyonlu çocuklarda vitiligo gelişmesi nedeniyle beslenmenin önemi üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bakır, tirozinaz enzimi için gereklidir ve melanogeneze önemli rol oynar; Behl yaptığı bir çalışmada vitiligolu hastaların %60'ında serum bakır düzeyini düşük bulmuştur (86). Vitiligonun pernisiyöz anemi ile olan birlikteliği değerlendirildiğinde hastalara folik asit ve B12 vitamini verildiğinde repigmentasyon başladığı gözlemlenmiştir (2,20). Çinko, manganez, nikel, kobalt, kalsiyum, demir, askorbik asit ve tokoferol de pigmentasyonda önemlidir (2). Akyol ve arkadaşları; vitamin E ile beraber ya da vitamin E olmaksızın vitiligo tedavisinde PUVA'yı

değerlendirmişler ve vitamin E'nin klinik düzelme üzerine etkisi olmamasına rağmen PUVA tedavisi sonrası gelişen oksidatif stresten koruduğunu veya azalttığını bulmuşlardır (88).

Yüksek koruma faktörlü güneş koruyucular, UVB ve UVA ışınlarının kısa ve uzun dönem etkilerini azaltmak, köbnerizasyonu önlemek ve vitiligolu deri ile normal alanlar arasındaki renk farklılığını azaltmak için depigmente ve pigmente bölgeler dahil olmak üzere güneş gören tüm alanlara uygulanmalıdır (1,87).

Özellikle yüz, boyun ve el gibi görünür alanlardaki lezyonları kapatmak için kozmetik makyaj boyaları veya topikal boyalar kullanılabilir. Dihidroksiaseton iyi bilinen bir kapaticıdır, özellikle lokalize vitiligo için uygulaması kolaydır ve iyi kozmetik sonuç sağlar. Bu tür kozmetik ajanlar özellikle görünür ve lokalize alanlarda kullanıldığında hastalara sosyal olarak rahatlama sağlar ve yan etkilerinin olmaması da bir avantajdır. Ancak hastalara kozmetik kapaticıların tedavi edici etkisinin olmadığı ve hastalığın artmasına yol açmayacağı açıklanmalıdır (2,5,89,90).

Vitiligo tedavisinde kortikosteroidler ilk olarak Tsukada tarafından 1959 yılında uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda hastaların %32-58'inde tam iyileşme; %16-40'ında kısmi iyileşme görülmesi üzerine tedavide kullanılmaya başlanmıştır (5). Topikal kortikosteroidler özellikle lokalize hastalıkta hastalığın başlangıç döneminde sıklıkla ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir ve tedavi için gerekli süre en az 4-6 aydır.

Topikal kortikosteroidler topikal PUVA tedavisine aday olamayan özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda düşünülmelidir (7,87,91). Sistemik kortikosteroidler ile yapılan çalışmalarda 26 hafta kullanımda hastaların %30-60'ında iyileşme görülmüş ancak tedavinin kesilmesi ile rekürrens gelişmiştir. Sistemik steroid tedavisi alanlarda steroidin UV'nin tedavi etkinliğini arttırdığı görülmüştür. Sistemik kullanımın aktif, yeni başlamış vitiligoda, diğer tedavilere yanıt alınamamış yaygın vitiligoda tercih edilmesi ve stabil vitiligoda uygulanmaması önerilmektedir (5,7).

Metharman F (92), levamizol (93), siklofosamid, siklosporin (89), foto(kemo)terapi (87,94) ve excimer lazer ile helium-neon lazer (95) de sistemik tedavide kullanılan diğer tedavi yöntemleridir.

Vitamin D3 analogları (kalsipotriol) (96), takrolimus ve pimekrolimus (96,97), plasenta ekstraktları (melagenina) (96,98) ve nitrojen mustard (99) da vitiligo tedavisinde topikal olarak kullanılan ilaçlardır.

Medikal tedavinin daha fazla pigmentasyon oluşturmadağı dirençli vitiligo lezyonları varlığında, son 2 yıl içerisinde yeni vitiligo lezyonu gelişmeyen hastalarda, genel olarak sağlıklı hastalarda, kanama diyatezi, deri infeksiyonu ve keloid oluşumuna eğilim öyküsü olmayanlarda, Köbner fenomeni negatif olan hastalarda, 12 yaşından büyük olan hastalarda, mini greftleme testinin pozitif olduğu hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir. Hem verici hem de alıcı bölgenin deri beslenmesinin iyi olduğu, atrofi ve skarlaşma görülmeyen alanlarda tedavi başarılıdır (16).

Depigmentasyon tedavisi, vücudun %50'sinden fazla vitiligo tutulumunda ve repigmentasyon oluşumuna direnç olduğunda kozmetik iyilik sağlamak için düşünülmelidir. Bu işlem kalıcı ve geri dönüşümsüzdür (87,100). Hidrokinon monobenzil eter bir depigmente edici ajandır.

Vitiligolu hastalara, hastalıkları, hastalıklarının seyri ve tedavi seçenekleri hakkında detaylı bilgi verilmesi gereklidir. Medikal tedavilere ek olarak psikoterapi uygulanması tedavi başarı oranını arttırabilir (1,2).

### **13. Seyir ve Prognoz**

Vitiligonun başlangıcı sinsidir, hastaların çoğu bahar veya yaz aylarında özellikle güneşe maruz kalan alanlarda tutulan ve tutulmayan deri arasındaki kontrast artışı sonucu depigmente makül ve yamaların varlığını fark ederler. Hastalığın yaygınlığı ile süresi arasında korelasyon bulunamamıştır. Erken yaşta başladığında daha yaygın olma eğilimi vardır. Sıklıkla yavaş progresyon göstermekle birlikte hızla yayılabilir ya da yıllarca stabil kalabilir. Spontan repigmentasyon sık değildir (1-3,16).

Vitiligoda hastalığın aktivitesi ile ilgili klinik değerlendirme konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Aktif ve stabil vitiligo için yapılan tanımlamalar evrensel olarak kabul görmemiştir. Aktivasyon değerlendirmesi için VIDA kullanılmaktadır.

**Tablo I: Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (VIDA)**

Aktivasyon Son 6 Hafta İçinde İzlenmişse:	Skor +4 (Aktif hastalık)
Aktivasyon En Son 3 Ay Önce İzlenmişse	Skor +3 (Aktif hastalık)
Aktivasyon En Son 6 Ay Önce İzlenmişse:	Skor +2 (Stabil hastalık)
Aktivasyon En Son 1 Yıl Önce İzlenmişse:	Skor +1 (Stabil hastalık)
Son 1 Yıldır Stabilse:	Skor 0 (Stabil hastalık)
Son 1 Yıldır Stabilse ve Spontan Repigmentasyon Varsa:	Skor -1 (Stabil hastalık)

Son 3 ay öncesine kadar yeni depigmente lezyon çıkışı ya da varolan depigmente lezyonlarda genişleme olması halinde hastalık aktif olarak değerlendirilirken 3 aydan daha uzun süredir yeni lezyon çıkışı ya da lezyonlarda genişleme olmaması ya da repigmentasyon varlığı halinde hastalık stabil olarak tanımlanmaktadır (101-103).

Yüz, boyun, göğüs, kollar ve bacaklarda lokalize lezyonlar iyi prognostik gösterge iken lezyonların yaygın olması, mukozal tutulum olması, el ve ayak parmaklarında lezyon varlığı kötü prognoz belirtisidir (2).

## **B. MELANOSİT BİYOLOJİSİ**

### **1. Embriyogenez**

Melanositler pigment üreten, pluripotent nöral yarık kaynaklı hücrelerdir. Nöral yarık ve ektoderm yüzeyi arasındaki nöral tüpün en dorsal kısmından köken alırlar. Bu pluripotent hücreler nöronlar, glia, düz kas, kraniofasyal kemik, kıkırdak ve melanosit hücre serilerine farklılaşırlar. Embriyogenez sırasında melanoblastlar mesoderm ve ektodermal tabakalar arasından göç ederek epidermis ve saç foliküllerine göç ederler. Ayrıca, gözün üveal traktüsüne (koroid, siliyer cisimcik ve irise), leptomeninklere ve iç kulağa (kokleanın stria vaskularisine) göç ederler. Pigment üreten hücreler fetal epidermiste gebeliğin 50. gününden itibaren bulunabilirler (24,104,105).

Melanoblast migrasyonu ve farklılaşması komşu hücrelerden üretilen Wnt, endotelin-3 (ET3), kemik morfojenetik proteinleri (BMPs), Steel faktör (SF; stem cell faktör = kök hücre büyüme faktörü - SCF, c-Kit ligand) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi çeşitli sinyal molekülleri tarafından düzenlenmektedir. Hücre yüzeyindeki reseptörleri ile

etkileşerek bu moleküller hücre içi sinyalleri uyarırlar ve böylece transkripsiyon genlerini ve proteinleri etkilerler (104,105).

Sinyal yollarını etkileyen genlerdeki mutasyonlar hipopigmentasyon oluşturur. Bu pigment eksikliğinden çok melanosit yokluğu ile ilişkili bir hipopigmentasyondur. Bu yollardaki anahtar genler; tirozinaz kinazı kodlayan c-kit (Steel) geni, Paired box 3 (PAX3), sex-determining region Y-box 10 (SOX10), mikroftalmi transkripsiyon faktörü (Mitf), Endotelin-3 (ET-3, EDN) ve Endotelin reseptör B'dir (EDNRM) (24,105-107).

Embriyogenez sırasında melanin üreten melanositler dermiste yaygın olarak bulunurlar. İnsan embriyosunda yapılan çalışmalarda gebeliğin 8. haftasında epidermiste melanositler ve 10. gebelik haftasında da bu hücrelerde melanozomlar saptanmıştır. Bu melanositler ilk olarak baş ve boyun bölgesindedir. Gebeliğin sonunda ise dermisteki aktif melanositler baş-boyun bölgesi, distal ekstremitelerin dorsal yüzleri ve presakral alanlar hariç kaybolmaktadır. Bu bölgelerde dermal melanositoz ve mavi nevüs görülebilir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle gebeliğin 50. günü gibi erken dönemde fetal epidermiste melanositler belirlenebilmektedir. Melanin içeren melanozomlar gebeliğin 4. ayında elektron mikroskop ile görülebilir. Benign ve malign neoplazmlar dışında melanositler yaşam boyunca epidermiste bazal tabakada yerleşirler (24,105).

Melanositler dermisten epidermise göçleri dışında kıl foliküllerinin dış kök kılıfına ve matriksine de göç ederler. Anagen fazındaki saçın matriksinde melanin üreten aktif hücreler kolayca görülürken, dış kök kılıfında amelanotik hücrelerin tespiti zordur (105).

## **2. Melanositler-Genel Bilgi**

Melanositler epidermisen pigment oluşturan hücreleridir. Melanositler kendilerine özgü melanini depolayan sitozolik melanozom adlı granüllere sahiptirler. Bu melanozomlar, melanosit dendritleri boyunca ilerleyerek keratinositlere taşınırlar. Epidermiste sürekli bir deskuamasyon olduğundan melanositlerde melanozom sentezinin ve keratinositlere transferlerinin sürekliliğine gerek vardır. Normalde, güneş görmeyen bölgelerde, gövde epidermisinde melanositler her 10 keratinosit hücresine 1 tane melanosit olacak şekilde (bazı kaynaklara göre 5-6 keratinosite 1 melanosit) bazal tabakada yerleşirler. Yüz, genital bölge ve bacaklar gibi bölgelerde daha fazla melanosit vardır ve Mart-1 immünoboyası ile yoğun güneş gören bölgelerde melanosit- bazal keratinosit oranının 1/1'e yaklaştığı bulunmuştur (24,104-107).



Melanositler dendrositik hücrelerdir. Dendritleri epidermis içinde stratum spinozum ortalarına kadar uzanır, böylece çok sayıda keratinositle bağlantı kurarlar. Bir melanosit ve dendritlerinin uzandığı keratinositlerin hepsine beraber “epidermal melanin ünite” denir. Vücudun farklı bölgelerindeki epidermal- melanin ünitelerinin sayısı değişiklik göstermesine rağmen, melanositle ilişkide olan keratinosit sayısı sabit kalmaktadır. Tek bir melanosit yaklaşık 36 keratinosit ile temastadır. Melanositlerin gövdesi bazal laminanın üstünde yerleşirken dendrositleri keratinositlerle temas halindedirler. Keratinositler aktif bir şekilde melanositik dendrit uçlarını içlerine alarak melanozomları kendilerine transfer ederler. İlginç olarak keratinositlerden gelen sinyaller melanosit yaşam süresini, dendritlenmesini, melanogenezi düzenler. Keratinosit sinyallerinin çoğu ultraviyole ile indüklenmektedir (8,24,104,105). Histolojik örneklerde rutin hematoksilin-eozin boyası ile melanositler, büyük amfifilik sitoplazmalı ya da şeffaf hücreler olarak epidermis bazal tabakasında görülürler (104).

Melanositler neredeyse tüm dokularda bulunurlar. Ancak en fazla epidermis, kıl folikülleri, göz, kan damarları etrafında, sempatik zincirde, leptomeninkste ve iç kulakta bulunurlar. Bir insandaki total epidermal melanosit sayısı  $2 \times 10^9$  hücre olarak hesaplanmıştır. Melanosit kütlesi  $1-1,5 \text{ cm}^3$  volümlük bir doku oluşturur. Vücudun farklı bölgelerinde epidermal melanositlerin dağılımı farklılık gösterir. Bu farklılık DOPA ile boyalı epidermal tabakalarda  $\text{mm}^2$ 'deki epidermal melanosit yoğunluğu olarak ölçülmektedir. Genel olarak yüzde ve genital bölgede gövdeye göre daha yoğun melanosit vardır. Genital bölgede yaklaşık  $1500/\text{mm}^2$  iken, sırtta yaklaşık  $900/\text{mm}^2$  melanosit yoğunluğu vardır. Aynı anatomik bölgeler göz önüne alındığında insanlarda bu yoğunluk aynı bölgeler için sadece küçük farklılıklar gösterir. Melanosit yoğunluğu açısından cinsiyetler ya da ırklar arasında bir farklılık yoktur. Deri rengindeki irksal farklılıklar melanosit sayısındaki farklılıklara bağlı değildir. Deri rengindeki farklılıklar; melanozomların sayısı, büyüklüğü ve dağılımlarına ve keratinositler içindeki pigment granüllerinin sayısı, büyüklüğü, şekli, dağılımı ve yıkımına bağlıdır.

Yaşlanma ile birlikte melanosit sayısında azalma görülmektedir. Melanosit yoğunluğu her dekada % 6-8 azalmaktadır. Ayrıca güneşe maruz kalan bölgelerde kalmayanlara göre 2 kat fazla melanosit yoğunluğu vardır (24,104).

Açık renkli deri daha az sayıda, daha küçük ve membrana bağlı kompleksler içine paketlenmiş melanozomlara sahiptir. Koyu deride ise daha fazla sayıda, daha büyük ve tek tek dağılmış melanozomlar vardır. Kronik güneş maruziyeti daha büyük melanozom oluşumunu

uyarabilmektedir ve böylece melanozomların keratinosit içinde dağılımları koyu derili kişilerdeki gibi olmaktadır (104,105).

Melanositlerin en önemli ayırt edici fonksiyonu melanozomlar içinde melanin sentezlemek ve UV radyasyonundan korunma için bu melanozomları komşu keratinositlere transfer etmektir. Pigmentasyon, epidermiste melanin üretimi ve dağılımı birkaç basamağı kapsamaktadır:

- Melanogenezde gerekli proteinlerin transkripsiyonu
- Melanozomların biyogenezi
- Melanogenik proteinlerin melanozom içine alınması
- Melanozomların melanosit dendritlerine gidişleri
- Melanozomların keratinositlere geçişi

Bu basamaklardan herhangi birinde bir sorun olduğunda hipopigmentasyon oluşmaktadır (104).

### 3. Melanozomlar

Melanosit sitoplazmasında yer alan bu zar ile çevrili organellerin içinde melanin sentezi yapılmaktadır. Melanozomlar aynı zamanda lizozomlar içinde de bulunan enzim ve proteinleri içerdiklerinden lizozomların modifiye versiyonu oldukları düşünülmektedir. Her iki organelde ortak olan proteinler lipozom- ilişkili membran proteini (LAMPs) ve lizozomlar için belirteç olan asid fosfatazdır. Ayrıca melanozomlar lizozomlar gibi degradasyon için hedeflenen reseptörleri endositoz ile alabilirler. Her iki organel hücreyi korur; lizozomlar lipid membran oksidasyonu yapan proteinazlardan, melanozomlar ise melanin öncüllerinden (fenoller, kinonlar gibi) korurlar (104-107).

Melanozom melaninin depolandığı matriks proteinlerini ve melanin biyosentezinde gerekli enzimleri içermektedir.

Sentezlenen melanin tipine bağlı olarak melanozomlar iki tipe ayrılabilir:

- 1- **Ömelanozomlar:** Büyük (0,9x0,3 µm), eliptik şekillidirler ve ömelanin sentezi için gerekli olan çok yapılı fibriller glikoprotein matriks içerirler.
- 2- **Feomelanozomlar:** Daha küçük (0,7 µm çapında), sferik şekillidirler ve glikoprotein matriksleri disorganize ve gevşek görünümündedir (24,104,105).

Açık tenli kişilerde primer olarak evre I ve II melanozomlar varken, daha koyu tenlilerde primer olarak evre IV melanozomlar görülmektedir. Melanin depolanması olduktan sonra melanozomlar mikrotübüller üzerinden dendritlere doğru ilerler ve komşu keratinosite geçmeye hazırlanırlar (105).

#### **4. Melanogenik Proteinler**

Tirozinaz, tirozinaz ilişkili protein-1 (TRP-1), tirozinaz ilişkili protein-2 (TRP-2), protein kinaz C- $\beta$  gibi enzimler; Pmel17 (gp100), MART-1/Melan A gibi yapısal proteinler; mikroftalmi transkripsiyon faktörü (Mitf) gen ve proteini ve melanokortin-1 reseptörü (MC1R) gibi düzenleyici proteinler melanogenik proteinlerdir.

Mikroftalmi transkripsiyon faktörü (Mitf) gen ve proteini; melanosit yaşamı için önemli bir gen dir ve tirozinaz, TRP-1, TRP-2, PKC- $\beta$  ve MART-1 gibi majör melanogenik proteinlerin transkripsiyonun anahtar düzenleyicisidir. Mitf'nin 9 izoformu vardır. Mitf M tirozinaz ve PKC- $\beta$  transkripsiyonun arttıran izoformudur. Mitf aktivitesi ve stabilitesi fosforilasyon ile düzenlenir. Mitf ekspresyonu ayrıca siklik AMP (cAMP) yoluyla da olmaktadır. cAMP'yi arttıran  $\alpha$ -MSH gibi ajanlar Mitf ekspresyonunu indüklemektedirler. Mitf, major anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu arttırarak melanosit yaşamının devamını sağlar (104-107).

#### **5. Melanin Biyosentezi**

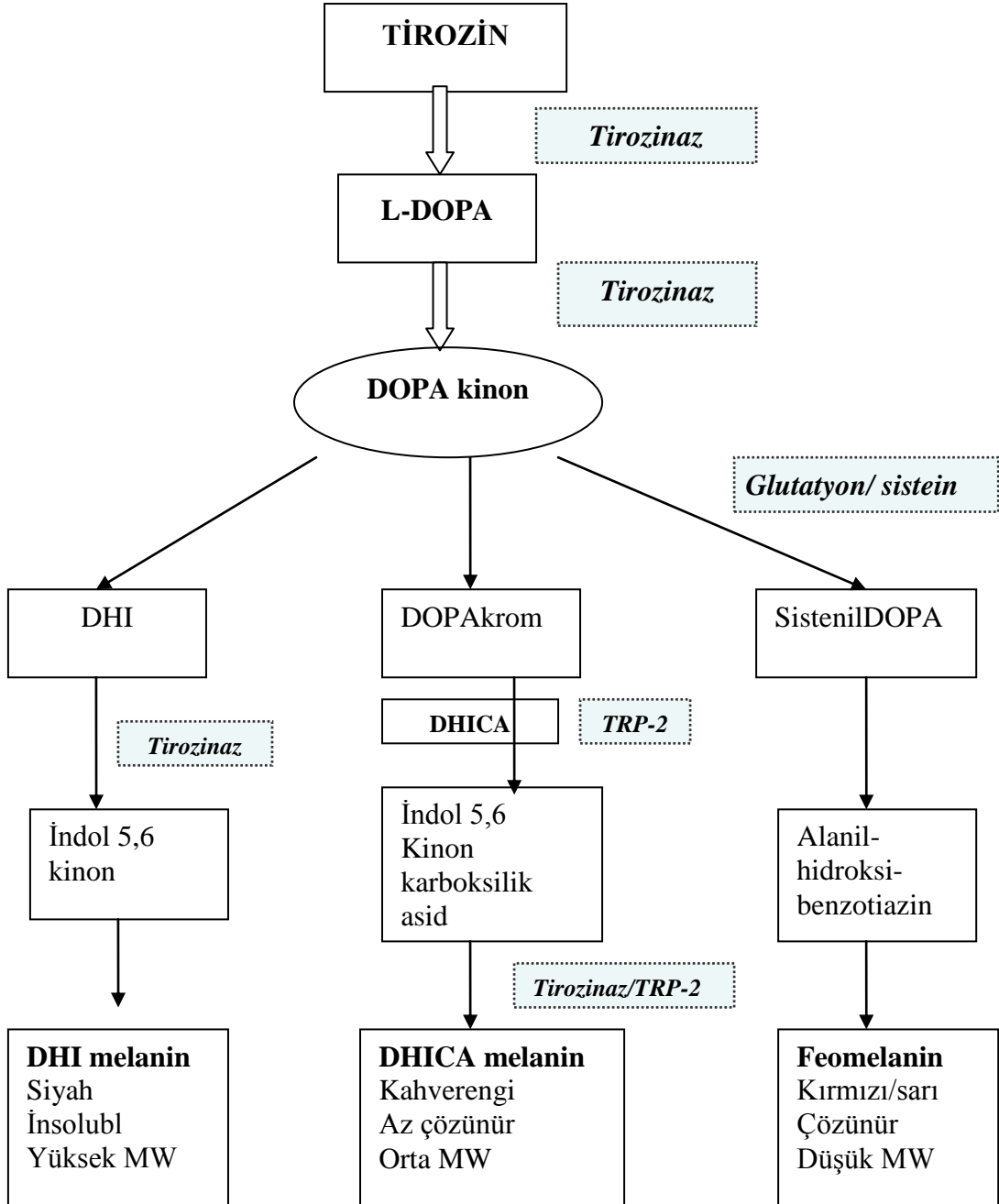
Melanozomlar içinde 2 tip melanin sentezlenmektedir:

- 1- Ömelanin: Koyu, kahverengi-siyahtır ve çözünmezdir.
- 2- Feomelanin: Açık renk, kırmızı-sarıdır. Sülfür içerir ve çözünür.

Melanin sentezinde başlangıç tirozin aminoasidi ile olur. Anahtar düzenleyici enzim tirozinazdır (tirozin oksidaz). Bu enzim, tirozin hidroksilaz, DOPA oksidaz ve dihidroksiindol oksidaz aktivitesine sahiptir, yani melanin sentezinde birden fazla basamağı katalizler. Ek olarak tirozinaz sentez yolağının ilk basamağını da kontrol etmektedir. Bu basamakta tirozin amino asidi L-DOPA'ya dönüştürülmektedir; bu basamağa "Raper- Mason yolu" da denir. Bu basamak melanin sentezi için hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu basamağın inhibisyonu ile melanin sentezi engellenir. Ayrıca burada L-DOPA tirozinaz için hem substrat hem de ko-faktördür.

Melaninin başlıca görevi UV ile indüklenen DNA hasarına karşı koruma sağlamaktır. UV melanin tarafından emilir ve daha az toksik bir enerji formu olan ısıya dönüştürülür (104-106).

**Tablo II: MELANİN BİYOSENTEZİ (1,104)**



## 6. Melanosit Dendritleri

Bunlar dallanan sitoplazmik uzantılardır ve keratinositler ile temastadırlar. Aktin, melanosit dendritlerinin majör bileşenidir ve aktin filamentlerinin bozulması dendrit kaybına yol açar. Keratinositlerden gelen ET1, sinir büyüme faktörü (NGF),  $\alpha$ -MSH, ACTH, prostoglandin E2 (PGE2) ve  $\beta$  endorfin gibi maddeler melanosit dendritlenmesinde rol oynar. Diğer bir protein grubu olan Rho proteinleri de melanosit dendrisit oluşumunda etkilidir. Rho proteinleri guanozin trifosfata bağlanınca aktif hale gelir. Rho proteininin aktif hale geçmesiyle melanosit dendritlerinde retraksiyon olur. Aynı protein ailesinden RAC proteini aktive olduğunda ise dendritler oluşur.  $\alpha$ -MSH, cAMP'yi arttırarak Rho'yu inhibe eder, böylece melanosit dendritlenmesini arttırır. RAC ve Rho proteinleri arasındaki dengenin melanosit dendritlenmesi için önemli olduğu görülmektedir (104-107).

## 7. Melanosit Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Melanosit fonksiyonları komşu keratinositlerden gelen sinyallerin yanı sıra otokrin sinyaller ve UV gibi çevresel faktörlerle düzenlenmektedir. Keratinositlerde sentezlenen ve salınan birçok madde UV radyasyonu ile indüklenmektedir. UV kendisi direkt olarak da melanin üretimini ve melanosit dendritlenmesini arttırabilmektedir (1,104).

### Melanogenik Stimülatörler (104)

Propiomelanokortin (POMC) ve derive proteinleri, endotelin-1, Steel faktör, inflamatuvar medyatörler, nörotropinler, temel fibroblast büyüme faktörü ve nitrik oksit melanogenik stimülatörlerdir.

#### a. Propiomelanokortin (POMC) ve protein derivelere

Proopiomelanokortin (POMC); melanosit stimulan hormon (MSH) ve adrenokortikotropinin (ACTH) prekürsörüdür, tümü melanokortinler olarak bilinir. Deride POMC'un asıl ürünü  $\alpha$ -MSH'dır; ACTH,  $\gamma$ -MSH ve  $\beta$ -endorfin de diğer önemli kutanöz medyatörlerdir.

POMC m-RNA; asıl olarak deri, hipofiz ve beyinde sentezlenir. Ardından Golgi cisimciğine gönderilir ve burada posttranslasyonel modifikasyon gerçekleşir. POMC, propeptid konvertaz 1 enzimi ile ACTH'ya parçalanırken propeptid konvertaz 2 enzimi ACTH'nın ilk 14 aminoasidini parçalayarak ACTH-(1-14)-OH oluşturur; ardından COOH-terminal amidasyonu ile desasetil-  $\alpha$ -MSH; bunun da  $\alpha$ -N-asetilasyonu ile  $\alpha$ -MSH oluşur. Bu

basamakların herhangi birinde mutasyon sonucunda deride pigmentasyon değişiklikleri görülebilir (11).

MSH ve ACTH'nin güçlü melanogenez uyarıcıları oldukları bilinmektedir. Bunlar POMC öncülünden türeyen peptidlerdir. POMC, hipofiz bezinde ve epidermal keratinositlerde üretilmektedir. UV, forbol esterleri ve intörlökinler ile keratinositlerde POMC ekspresyonu artmaktadır.  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH ve ACTH'nin sistemik uygulanımı ile kişilerde pigmentasyon artmaktadır.  $\alpha$ -MSH'nin melanogenik proteinleri ve ömelanin sentezini arttırıcı etkisinin yanı sıra melanositlerde UV'ye bağlı gelişen DNA hasarının özellikle de primidin dimerlerinin tamirini de arttırıcı etkisi vardır. Ayrıca  $\alpha$ -MSH hücrede UV ile indüklenen hidrojen peroksidi azaltmaktadır. Eldeki veriler POMC derivelerinin melanogenezini arttırıcı yönde etki ettiklerini göstermektedir (9,11,104,105).

UV ışığının ayrıca insanlarda, dolaşan MSH'ı arttırdığı da gösterilmiştir; UV ve MSH aktif melanosit sayısını ve melaninin üretimini arttırmak için sinerjistik etki gösterirler. UV ışığının melanositler üzerine diğer bir etkisi de, hücre yüzeyindeki MSH reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak MSH'a hücre sel cevabın artmasıdır (9,11, 108).

İnsanların deri ve saç renkleri, feomelanin (sarı/kırmızı pigment) ile ömelaninin (kahverengi/siyah pigment) oranına bağlıdır; bu da  $\alpha$ -MSH ile düzenlenir. Melanokortin reseptör ailesinin 5 üyesi vardır. Bunlardan her birinin 7 transmembran zinciri vardır ve G-protein ilişkili reseptör ailesine aittirler. MC1R melanositlerde ve keratinositlerde bulunmaktadır.  $\alpha$ -MSH ve ACTH MC1R'yi aktive ederler. Reseptör- ligand etkileşimi ile G proteine bağımlı adenilat siklaz enzimi aktivasyonundan sonra hücre içi cAMP artar. Sonuçta Mitf transkripsiyonu indüklenir. Mitf de melogenik enzimleri arttırır, böylece kahverengi/siyah ömelanin sentezi artar. MC1R genindeki polimorfizm farklı etnik gruplardaki farklı saç ve deri renginden geniş ölçüde sorumludur. En az 30 MC1R varyantı saptanmıştır. Bu varyantlardan 3'ünün kırmızı/sarı saç ve açık deri rengi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (104,105).

**Tablo III: Melanokortin reseptörleri (105)**

Reseptör	Dağılımları	Ligandları
MC1-R	Melanositler (keratinositler, fibroblastlar, APC)	$\alpha$ MSH, ACTH
MC2-R	Adrenal korteks (adipositler)	ACTH
MC3-R	Beyin (barsak, plasenta)	$\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ MSH, ACTH
MC4-R	Beyin	$\alpha$ - $\beta$ MSH, ACTH
MC5-R	Periferal dokular (sebase bezler)	$\alpha$ - $\beta$ MSH, ACTH

**b. Endotelin-1**

ET-1 matür melanositlerde tirozinaz ve TRP-1 düzeylerini artırarak melanogenezi indüklemektedir. ET-1 ayrıca melanosit proliferasyonu ve melanosit dendritlenmesinin artmasına yol açmaktadır. Keratinosit kültürleri ET-1 sentezler ve salgılar. UV keratinositlerden ET-1 üretimini arttırmaktadır. ET-1 MCR1R düzeyini ve MCR1R'nin  $\alpha$ -MSH'a olan affinitesini artırır.  $\alpha$ -MSH gibi ET-1 de melanositler üzerinde foto-koruyucu etkiler gösterir, timidin dimerlerin tamirini artırır, UV ile indüklenen hidrojen peroksidi azaltır ve antiapoptotik proteinlerin düzeylerini artırır (104).

**c. Steel faktör**

Diğer keratinositlerden gelen faktörler gibi SF de UV ile indüklenir. SF melanosit yaşamını ve UV ile indüklenen melanogenezi düzenlemek için IL-3, IL-6, IL-7, IL-9 ve granülosit- makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerle sinerjistik olarak etki edebilmektedir (104-107).

**d. İnflamatuar medyatörler**

Prostaglandinler ve lökotrienler melanosit fonksiyonlarına etki ederler. Bunların seviyeleri güneş yanığı olmuş deride artmıştır. Melanositler üzerinde PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  reseptörleri barındırır. PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , melanosit dendrit oluşumunu artırır, tirozinazı aktive eder. UV melanositlerdeki PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  reseptör düzeylerini artırır. Benzer şekilde lökotrien B<sub>4</sub> ve C<sub>4</sub> melanin sentezini artırır ve melanosit proliferasyonunu uyarır.

Melanositler kutan inflamasyona katılırlar. IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarıldıklarında melanositler IL-8 sentezler ve salgırlar. Ayrıca melanositler mast hücrelerden salınan histamine de yanıt verirler. Histaminin H1 ve H2

reseptörlerine bağlanması melanosit dendrit oluşumunu ve tirozinaz düzeylerini arttırmaktadır. Eğer melanositler H<sub>2</sub> reseptör blokeri famotidin ile etkileşirse bu etkiler azalmaktadır (104).

#### **e. Nörotropinler (NT)**

Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nöronal yaşamı arttıran bir grup moleküldür. Bunlar NT3, NT4, NGF (sinir büyüme faktörü) ve beyin derive nörotrofik faktörü içermektedir. Keratinositlerden derive olan NGF'nin ekspresyonu UV ile artar ve bu faktör ile melanosit kemotaksisi ve dendrit oluşumunu arttırmaktadır. Ayrıca dermal fibroblastlardan gelen NGF ve NT3 melanosit yaşamını arttırır (104,105).

#### **f. Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF)**

Fibroblast büyümesini uyarır, aynı zamanda bir melanosit mitojenidir. Keratinositler tarafından üretilirler ancak sinyal yolları yoktur. Melanositlere olan etkisini hücre-hücre teması ile gösterdikleri düşünülmektedir. Diğer sitokinler gibi UV ile artar. FGF ailesinin diğer bir üyesi olan keratinosit büyüme faktörünün melanozomların melanositlerden keratinositlere transferini arttırdığı gösterilmiştir (104).

#### **g. Nitrik oksit (NO)**

Melanosit ve keratinositler inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak nitrik oksit (NO) üretirler. Keratinositlerden NO üretimi UV ile indüklenir. NO tirozinaz aktivitesini ve melanogenezi arttırır (104).

### **Melanogenik İnhibitörler**

Birçok endojen melanogenik inhibitör olduğuna dair çok sayıda rapor olmasına rağmen bu inhibitörlerin çok azı gösterilebilmiştir. Bunlar, sfingolipidler ve kemik morfogenez proteinidir.

Sfingolipidler, membran ilişkili bir grup lipid ve sinyal iletilici olarak görev alırlar. Mitf (Mikroftalmi transkripsiyon faktörü) degradasyonunu arttırarak melanogenezi azaltırlar. Kemik morfogenezik protein melanositlerde tirozinazı azaltır (104-106).

### **C. VİTİLİGODA ROLÜ OLAN SİTOKİNLER**

Sitokinler, hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, küçük çözünebilir biyolojik medyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları



gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttırmaları (109).

Sitokinlerin çoğu multifonksiyoneldir. Bunlardan bazıları birbiri ile benzer aktivite gösterir (TNF ile IL-1 gibi) ancak genetik olarak tamamen farklı moleküllerdir. İmmunolojik, inflamatuvar, hematopoetik, embriyonik büyüme ve gelişme, kemik yapılıması ve vücut hemostazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik etkileri olan sitokinler üzerindeki çalışmalar sürdürülmektedir. Otokrin, parakrin ve daha az olmak üzere endokrin etkileri vardır. Karşılıklı etkileşerek ve pozitif-negatif geri-besleme ile birbirlerini regüle ederler (110).

Sitokinlerin anormal üretimi birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde vurgulanmıştır. Vitiligo da sıklıkla otoimmün hastalıklar içinde düşünülmektedir. Sitokinler de immüitenin önemli medyatörleridir ve otoimmünite patogeneğinde sitokinlerin önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ); Haşimato tiroiditi, tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır.

IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve TNF-  $\alpha$  epidermal keratinositler ve Langerhans hücreleri tarafından sentezlenirler ve normal insan melanositleri üzerine benzer biyolojik etkilere sahiptirler. IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  insan melanosit proliferasyonu ve melanogenezin parakrin inhibitörleridir ve tirozinaz enzimini de azaltırlar (111,112).

#### **i) Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$ , tümör nekrozis faktör- beta (TNF- $\beta$ ) ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen 157 aminoasitli bir polipeptittir (113). 17-kD ağırlığında bir proteindir. Birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülen immün düzenleyici yanıtları da içeren çok sayıda biyolojik etkisi olan pleotropik bir sitokindir (114,115).

TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyon ve immünolojik reaksiyonlarda zamanlama, hedef hücre ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetine bağlı olarak koruyucu veya patolojik rol oynadığına inanılmaktadır (115,116). Karaciğer, kas, barsak, akciğer ve deriyi içeren birçok dokuda TNF- $\alpha$  için yüksek affiniteli membran reseptörleri bulunmaktadır. Derideki reseptörlerin, epidermal ve endotelial hücrelerde ve dermal fibroblastlarda bulunduğu saptanmıştır (115,120). TNF- $\alpha$ 'nın ana kaynakları makrofajlar, aktive T lenfositler, keratinositler ve Langerhans hücreleridir (116). TNF- $\alpha$  çoğu sitotoksik lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilir ve hedef hücrelerde in vivo olarak sitotoksik etkileri arttırarak apoptozu indükleyebilir (114).

## ii) İnterlökin-1 (IL-1)

İlk olarak endojen bir pirojen ve lenfosit proliferasyon uyarıcısı olarak tanımlanmıştır. Makrofajlar tarafından olduğu gibi bazı başka hücrelerce de, bakteriyel ürünler, C5a, immün kompleksler, interferon- $\gamma$  ve prostaglandinlerin uyarımı ile salgılanır. Epitel hücreleri, polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfositler için kemotaktik olarak etkili iken, fibroblastlar için kemotaktik değildir.

IL-1 neredeyse tüm hücre tiplerini etkileyen bir proinflamatuvar sitokindir. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynar. IL-1'in IL-1 $\alpha$  ve interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) olmak üzere iki tipi vardır. Yapılan çoğu çalışmada biyolojik aktiviteleri birbirinden ayırt edilemez. IL-1 $\alpha$  prekürsör olarak tamamen aktiftir fakat çoğunlukla intrasellüler kalır. 31 kDa'luk prekürsörü olan proIL-1 $\alpha$  endoplazmik retikulumda sentezlenmez. Daha çok sitoskeletal yapılar (mikrotübüller) ile ilişkilidir. Hücreler öldüğünde proIL-1 $\alpha$  salınır ve hücrenel proteazlar tarafından bölünebilir. Lider bir peptidin yokluğu nedeniyle proIL-1 $\alpha$  translasyon sonrası sitozolde kalır. Sağlıklı insan derisi ve epitelyal hücrelerde fazla miktarlarda proIL-1 $\alpha$  üretilir. IL-1 $\beta$  sıklıkla dolaşımda bulunur ve düzeyleri sıklıkla hastalık şiddeti ile koreledir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin olgun formları benzer üç boyutlu yapıya sahiptir; tümüyle beta kıvrımlı tabakadan oluşur (121).

IL-1 $\alpha$  fibroblastlarda transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) sinyal transdüksiyonu kaskadı üzerinde inhibitör etki yapar. Son zamanlarda IL-1 $\alpha$  'nın TGF- $\beta$ 'nin uyardığı bağ dokusu büyüme faktörü (connective tissue growth factor (CTGF)) sentezini inhibe ettiği ortaya konmuştur. IL-1 $\alpha$  epidermal keratinositler tarafından salgılanır ve fibroblastta CTGF gen ekspresyonunda inhibitör bir mekanizma geliştirebilmesi için 16 saat gereklidir (122).

IL-1 $\alpha$  bir inflamasyon sitokinidir ve B hücre aktive edici faktör olarak da bilinir. TNF- $\alpha$  ile benzer biyolojik etkilere sahiptir, bir çok inflamatuvar ve immunolojik hastalıkta üretimi artmıştır (13).

Swope ve arkadaşları; neonatal insan melanosit proliferasyonu ve tirozinaz aktivitesinin IL-1 $\alpha$  tarafından inhibe edildiğini; IL-1 $\beta$ 'nin ise neonatal melanosit tirozinaz aktivitesi üzerine inhibitör aktivite gösterirken melanosit proliferasyonu üzerine etkisinin çok az olduğunu bildirmişlerdir (122).

### iii) İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, T lenfositler, B lenfositler, monosit, epitelyal hücreler ve fibroblastlardan salınan; hücrel ve humoral immünite üzerinde etkileri olan proinflamatuvar bir sitokindir. İnflamatuvar ve immün yanıtlarda, özellikle akut faz cevabında rol oynayan çok fonksiyonlu bir sitokindir. Poliklonal antikor oluşumu, B hücre aktivasyonu, hipergamaglobulinemi ve T hücre aktivasyonu ile otoantikor oluşumuna neden olur. IL-6 endotel hücre üretimini aktive ederek IL-8 ve monosit kemoatraktan protein salınımına, adezyon molekülleri ekspresyonuna ve inflamasyon alanına nötrofillerin çekilmesine yolaçar. Ayrıca IL-6 insanda kronik inflamasyon seyrine önemli etkilerde bulunmaktadır (123).

IL-6 ve GM-CSF serum seviyeleri hem fokal tip hem de jeneralize tip vitiligo hastalarında yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda GM-CSF ve IL-6 aktif vitiligoda stabil vitiligoya göre yüksektir.

IL-6, melanosit intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 ekspresyonunu belirgin olarak artırır. ICAM-1 immunolojik sitotoksitenin gelişmesinde lökosit-melanosit bağlanması için gereklidir. IL-6 melanosit büyümesi için potent bir inhibitördür. Yu ve arkadaşları; vitiligo hastalarında mononükleer hücreler tarafından üretilen IL-6'nın belirgin olarak arttığını bulmuşlardır ve IL-6'nın efektör hücre migrasyonunu ve efektör-hedef bağlanmasını arttırarak melanositik sitotoksitede çok önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (117).

### Vitiligoda sitokinler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitiligodaki depigmentasyon sürecinde sitokinlerin önemli rol oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir. Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), endotelinler, b-FGF melanositler için mitojen görev görürken TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$  melanosit gelişiminin potent inhibitörleridir. IL-1 $\alpha$ , inflamasyon sitokinlerinden biridir ve B hücre aktive edici faktör olarak da bilinmektedir. TNF-  $\alpha$  ile benzer özellikleri vardır ve bir çok inflamatuvar ve immunolojik hastalıkta üretilmektedir. Vitiligoda halen periferik kan ve lezyonlu deride sitokin ekspresyonu net olarak tanımlanamamıştır.

Sitokinlerin pigmentasyonu nasıl etkiledikleri halen net olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli hipotezler öne sürülmektedir:

a) TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ 'yı artırır, böylece B hücre diferansiyasyonu ve immunglobulin üretimi artmaktadır.

b) IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 melanosit hücre yüzeyindeki ICAM-1'i artırır, bu da lökosit-melanosit bağlantısı için gereklidir. ICAM-1 B hücre aktivasyonunu indükler, otoantikor üretimini artırır ve vitiligolularda melanosit hasarına yol açar.

c) TNF-  $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$  bir çok hücre tipinde apoptozisi indüklemeye kapasitesine sahiptir.

d) Melanogenez, TNF-  $\alpha$  tarafından inhibe edilir, bunu tirozinaz ve tirozinaz ilişkili protein üzerindeki inhibitör etki ile gerçekleştirir (10,12,13,111,112).

e) IL-1 $\alpha$ , TNF-  $\alpha$  ve IL-6 kültüre edilmiş normal insan melanositlerinde doz bağımlı olarak tirozinaz enzim aktivitesini azaltır ve ayrıca melanosit proliferasyonunu inhibe eder (112).

Yapılan bir çalışmada ACTH seviyelerinin normal sınırlar içinde olmakla birlikte vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre rölatif olarak yüksek bulunması ve serum kortizol seviyeleri ile korele olması hem depigmente lezyonların varlığı nedeni ile hem de yüksek oranda eşlik eden otoimmün diğer hastalıkların varlığı nedeni ile gelişen stres reaksiyonuna bağlanmaktadır. Bu durum İtalya'da yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının idrarında katekolamin seviyelerinin yüksek bulunması ile de ilişkilendirilmiştir. Lezyonlar nedeni ile gelişen stres sonrası katekolamin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (9,11,118).

IL-1 ve glikokortikoidler strese karşı nöroimmün-endokrin yanıtın düzenlenmesinde iki anahtar medyatördür. Hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın IL-1 ve IL-6 ile uyarılması inflamatuvar cevabın önemli bir parçasıdır.  $\alpha$ -MSH, IL-1 $\alpha$  ile indüklenen ACTH sekresyonunu etkilemezken IL-1 $\beta$  ile sekresyonu etkiler. IL-1 $\beta$ 'nin etkisi ile ACTH sekresyonu  $\alpha$ -MSH tarafından bloke edilir. Bu da melanotropinlerin farklı plazma seviyelerini açıklayabilir (9,11).

Vitiligonun etyopatogenezinde rol oynayan sitokinler arasında TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve GM-CSF mevcuttur (117).

#### **D) ALFA-MELANOSİT STİMÜLAN HORMON**

Alfa-MSH, POMC öncülünden türeyen peptidlerden biridir.  $\alpha$ -MSH; melanogenezin düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. Melanosit davranışını etkiler ve melanositleri oksidatif hasardan korur, immunmodülatör ve antiinflamatuvar aktivitesi vardır. Deride  $\alpha$ -MSH'ın azalması ile melanositler üzerine olan antioksidan etki de azalır ve bu da vitiligo patogenezinde yer alır. Thody ve arkadaşları 1983 yılında vitiligo hastalarının epidermisinde  $\alpha$ -MSH konsantrasyonunun azaldığını bildirmişlerdir. İnsanlarda

epidermal melanositler  $\alpha$ -MSH'yı eksprese ederler, vitiligo hastalarının melanositlerinde bu peptidin seviyesinde belirgin bir azalma göze çarpmaktadır. Bunun sebebi net bilinmemekle birlikte vitiligolularda PC1 ve PC2'nin ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak POMC'un  $\alpha$ -MSH'ya parçalanma yeteneğinde defekt geliştiği düşünülmektedir. Bunun melanosit hasarının bir sonucu mu olduğu ya da patogeneze katkıda mı bulunduğu bilinmemektedir.  $\alpha$ -MSH melanositleri farklı yollardan etkilemektedir ve bu hücreleri oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir (12,124).

POMC derive bir tridekapeptid olan  $\alpha$ -melanosit-stimulan hormonun ( $\alpha$ -MSH) immunité ve inflamasyon mediatörü olarak fonksiyon gösterdiği ve bir çok immunomodulator etkiye sahip olduğu bilinmektedir. T ve B hücre fonksiyon regülasyonunda rol oynamaktadır.  $\alpha$ -MSH potent kontakt alerjenlerle sensitizasyonu önlemekte ve immun toleransı indüklemektedir.

$\alpha$ -MSH'nin immunmodulator kapasitesi primer olarak melanokortin reseptörü (MC-1R) üzerinden olmaktadır ve bu reseptör monositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerce eksprese edilmektedir. Memelilerde MC1R, MC2R, MC3R, MC4R ve MC5R olmak üzere 5 reseptör mevcuttur;  $\alpha$ -MSH; MC1R ve MC5R'e en yüksek affinite ile bağlanmaktadır. MC1R melanosit, keratinosit ve fibroblastta bulunmaktadır.

Melanotropinler melanin üretimi ile ilişkili olarak melanokortin-1 reseptörünün aktivasyonu ile birlikte melanositlerin uyarılması sonucu deri renginin koyulaşmasında etkili olmaktadır. Melanotropinler asıl olarak hipofiz bezinde üretilmekle birlikte  $\alpha$ -MSH ve ilişkili ACTH peptidleri deride de üretilmektedir. Deride parakrin ve otokrin fonksiyonlara da sahiptirler (9-12,14,124).

İmmun cevapta bir çok nöropeptid sitokin benzeri aktivite göstermektedir ve kritik olaylarda immun cevabı etkilemektedir. Bir nöropeptid olan  $\alpha$ -MSH konak savunması ile ilişkilidir ve kutanöz inflamasyon modulatorü olarak işlev göstermektedir.  $\alpha$ -MSH'ın monosit, dendritik hücreler ve endotelial hücreler gibi hücrelerin fonksiyonunu etkileyerek immunmodulator ve antiinflamator etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır.

$\alpha$ -MSH; IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13 gibi proinflamator ve immunmodulator sitokinlerin üretimini ve antijen sunan dendritik hücrelerdeki CD68, CD40, ICAM-1 gibi kostimulator moleküllerin ekspresyonunu azaltır. Aynı zamanda  $\alpha$ -MSH bir sitokin sentez inhibitörü olan IL-10 üretimini artırır. Moleküler seviyede  $\alpha$ -MSH'nin bu etkileri NF $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonun inhibisyonu ile gerçekleşir.  $\alpha$ -

MSH antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu da etkilemektedir; böylece IL-4 ile IgE üretimini de düzenler.  $\alpha$ -MSH ile sistemik tedavi sonrası allerjen spesifik IgE üretimi, eozinofili ve IL-4 üretimi azalır. Yani gelecekte inflamatuvar, otoimmün ve allerjik hastalıkların tedavisinde  $\alpha$ -MSH uygun bir terapötik yaklaşım olacaktır (10,12,14,124).

$\alpha$ -MSH'ın immunmodülatör etkileri (10):

- 1.IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar ve immunmodulatuvar sitokinlerinin üretiminin azaltılması,
- 2.IL-2, IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$  gibi immunmodülatuar sitokinlerin üretiminin azaltılması,
3. IL-10 üretiminin arttırılması,
- 4.CD40, CD86 gibi kostimulatuvar moleküllerin azaltılması,
- 5.MHC klas I ekspresyonunun azaltılması,
- 6.ICAM-1, VCAM-1, E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azaltılması,
- 7.Ig E üretiminin azaltılması,
8. NO üretiminin azaltılması.

$\alpha$ -MSH, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımını azaltır. Aynı zamanda timosit proliferasyonu ve ateş indüklenmesi gibi IL-1 ile olan etkileri de inhibe eder. Sitokinler üzerine olan etkilerinin yanısıra  $\alpha$ -MSH, etkili bir immun cevap için gerekli olan MHC antijenlerinin ve kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu da etkiler. Monositlerdeki MHC klas 1 ekspresyonunu azaltır, CD86 ve CD40 ekspresyonunu ise belirgin olarak suprese eder.

$\alpha$ -MSH'ın immunmodülatör fonksiyonlarının moleküler mekanizması halen net olarak anlaşılabilmiş değildir. NF $\kappa$ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonu, immun ve inflamatuvar cevapta oldukça önemlidir. NF $\kappa$ B; IL-1, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler ve endotoksinlerce aktive edilir.  $\alpha$ -MSH; sitokinler, kemokinler, MHC sınıf 1, adezyon molekülleri veya nitrit oksit sentaz gibi inflamasyon ilişkili genlerin ekspresyonunu kontrol eder.  $\alpha$ -MSH tedavisi ile TNF- $\alpha$ , IL-1 ve NF $\kappa$ B azalır.  $\alpha$ -MSH'ın bu etkileri c-AMP bağımlıdır. NF $\kappa$ B aktivasyonunun supresyonu hücreye spesifik değildir ve monositler, keratinositler, melanositler ve endotelial hücrelerde görülebilir. Yani;  $\alpha$ -MSH'ın

antiinflamatuvar ve immnumodulator etkilerini NFκB aktivasyonunu inhibe ederek gösterir (10,12,14,124).

## **E. VİTİLİGO, α-MSH VE SİTOKİNLER**

Sonuç olarak tüm anlatılanların ışığında; melanositlerin asıl görevi canlıyı UV ışığından korumaktır; immün sistemle bağlantıları ise yeni anlaşılmaktadır. Melanositler MHC sınıf I ve II moleküllerini, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerini, IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve TGF-β'yı salgılamaktadır. Ayrıca melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanı sıra T hücrelerine antijen sunulmasında da görevli olduğu anlaşılmıştır.

Vitiligolu hastalarda hem humoral hem de hücrel immunitede değişiklikler olmaktadır; IL-6 seviyeleri yükselmiştir ve bu melanositlerden ICAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadır, IL-8 düzeyleri de yüksek bulunmaktadır, bunun da vitiligo lezyonlarına nötrofil göçüne neden olabileceği düşünülmektedir. Otoimmün hastalıklarda önemli bir patojenik gösterge olan tümör nekroz faktörün (TNF-α) vitiligoda yüksek olduğu bildirilmiştir.

α-MSH, düzenleyici T hücre aktivasyonunu artırır, bu da immunsupresyon ve periferal toleransta rolü olduğunu göstermektedir. α-MSH konsantrasyonları vitiligolu hastaların epidermisinde hem depigmente hem de pigmente deride azalmış seviyede bulunur. Bu da vitiligo patogenezinde yer almaktadır. α-MSH immunreaktif pozitif melanositlerin sayılarında belirgin azalma vitiligolu hastalarda hem nonlezyonel hem de perilezyonel deride izlenmektedir (8-15,124).

Melanokortinlerin ve sitokinlerin melanositler üzerine olan etkileri Tablo IV'de gösterilmektedir.

**Tablo IV: Melanokortinlerin ve sitokinlerin melanositler üzerine etkileri**

<b>Keratinosit kökenli faktör</b>	<b>Proliferasyon</b>	<b>Dendrit oluşumu</b>	<b>Melanogenez</b>	<b>Melanozom transferi</b>	<b>Yaşam süresi</b>
<i>Temel fibroblast büyüme faktörü- bFGF</i>	↑↑				
<i>Endotelin-1</i>	↑	↑	↑		
<i>IL1<math>\alpha</math>/IL1<math>\beta</math></i>	↓	↑	↓		
<i>ACTH</i>	↑		↑		↑
<i><math>\alpha</math> MSH</i>	↑	↑	↑		↑
<i>PG E2, PGF2<math>\alpha</math></i>		↑	↑	↑	
<i>GM-CSF</i>	↑		↑		
<i>NO</i>			↑		
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>			↓		
<i>NGF</i>		↑			↑



### III-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Ekim 2008- Mart 2009 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma grubunu Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde vitiligo tanısı alan hastalar oluşturdu. Klinik olarak vitiligo tanısı alan, 8-70 yaş arası 44 vitiligo hastası ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 44 sağlıklı birey çalışmamıza dahil edildi. Diyabetes mellitus, hipertiroidi, hipotiroidi gibi endokrinopatiler; hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği; otoimmün tiroidit, Addison hastalığı, pernisyöz anemi, alerjik astım, psoriasis, romatoid artrit gibi diğer bir hastalığı olanlar ve herhangi bir sistemik tedavi kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri segmental tip vitiligo değildi. Segmental vitiligo, daha sıklıkla nöral hipotezle ilişkilendirilmekte olup otoimmün hipotez ile desteklenmediği için bu hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Çalışmamıza katılan tüm hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden çalışma öncesi bilgilendirilmiş olur metni (Ek 1) ve bilgilendirilmiş olur formu (Ek 2) okunarak gönüllülük esasına göre imzalı onayları alındı.

Tüm vitiligo hastalarının ilk başvuru sırasında Wood lambası ile muayeneleri yapıldı. Hastalar, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, yeni lezyon çıkış zamanı, lezyonlarda genişleme olup olmaması, aile öyküsü, travma ile yeni lezyon oluşumu ya da artışı (Köbner fenomeni), poliozis varlığı ve aldığı tedaviler açısından sorgulandı. Son 3 ay öncesine kadar yeni depigmente lezyon çıkışı ya da varolan depigmente lezyonlarda genişleme olan hastalar aktif; 3 aydan daha uzun süredir yeni lezyon çıkışı ya da lezyonlarda genişleme olmayan ya da repigmentasyonun olduğu hastalar stabil olarak değerlendirildi. Elde edilen bilgiler Olgu Rapor Formuna (Ek 3) kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundan sabah 8:00-9:00 saatleri arasında, 8-10 saatlik açlık sonrası;  $\alpha$ -MSH için EDTA'lı tüplere; IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve kortizol için antikoagülsüz düz tüplere ve ACTH için soğuk tüplere venöz kan örnekleri alındı. Hastaların kanları 4000 devirde 7 dakika santrifüj edildi. Plazma ve serum örnekleri  $\alpha$ -MSH, IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  kan düzeyleri daha sonra toplu halde çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Tüm katılımcılardan soğuk tüplere alınan venöz kan örneklerinden ACTH ve antikoagülsüz düz tüplere alınan venöz kan örneklerinden kortizol çalışıldı.

ACTH ve kortizol düzeyleri Üniversitemiz Biyokimya Anabilim Dalı'nda Bio DPC firmasının Siemens/DPC kiti ile İmmulite 2000 cihazında çalışıldı.

Alfa-MSH plazma düzeyi Bio-Tek firmasından sağlanan Phoenix Pharmaceuticals ELISA kiti ile ölçüldü. Serum TNF- $\alpha$  düzeyi Bio-Tek firmasından sağlanan Bender MedSystems Human TNF- $\alpha$  BMS223/4 ve BMS223/4TEN kiti ile ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serum IL-6 düzeyi Bio-Tek firmasından sağlanan Bender MedSystems Human IL-6 BMS213/2CE ve BMS213/2TENCE kiti ile ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serum IL-1 $\alpha$  düzeyi Bio-Tek firmasından sağlanan Bender MedSystems Human IL-1 $\alpha$  BMS243/2CE ve BMS243/2TENCE kiti ile ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Tüm istatistiksel analizler Statistica versiyon 7.0 ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılmadığı bulundu. Bu nedenle tanımlayıcı istatistikler medyan [%25-%75 persantil] olarak gösterildi. Gruplara göre karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05 olarak kabul edildi.

## IV-BULGULAR

Çalışmamıza 44 vitiligo hastası ve kontrol grubu olarak 44 sağlıklı birey olmak üzere 88 katılımcı dahil edildi. Vitiligo hasta grubu 27 kadın (%61,4) ve 17 erkek (%38,6) hastadan oluşurken, kontrol grubu 26 kadın (%59,1) ve 18 erkekten (%40,9) oluşuyordu. Hastaların 15'i (%34,1) 15 yaş ve altı hastalardan oluşurken, kontrol grubunun 13'ü (%29,5) çocuk yaş grubundaydı.

Vitiligo hastalarının yaşı 8-70 yıl arasında değişmekteydi, hasta ve kontrol gruplarında ortalamalar dikkate alınırken, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi ve sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymadığı gözlemlendi. Bu nedenle tanımlayıcı istatistikler medyan [%25-%75 persantil] olarak gösterildi. Buna göre; vitiligo hastalarında medyan 25,00 yaş [14,25-44,50], sağlıklı kontrol grubunda ise medyan 29,50 yaş [15,00-37,25] olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş dağılımları ve cinsiyet açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Tüm vitiligo hastaları ve kontrol grubu; çocuk (15 yaş ve altı hastalar) ve erişkin yaş olmak üzere 2 grupta değerlendirildi.

Çocuk vitiligo hastalarının ve kontrol grubunun yaşı 8-15 yıl arasında değişmekteydi, çocuk hastalarda medyan 13,0 yaş [11,0-15,0] olarak bulunurken çocuk kontrol grubunda medyan 13,0 yaş [10,50-14,50] idi. Erişkin vitiligo hastalarının yaşı 17-70 yıl ve kontrol grubunun yaşı da 21-58 yıl arasında değişmekteydi, erişkin hastalarda medyan 38,0 yaş [25,0-53,0] olarak bulunurken erişkin kontrol grubunda medyan 33,0 yaş [29,0-41,0] idi. Hem çocuk hem erişkin hastalar ile kontrol grupları arasında yaş dağılımları açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Vitiligo hastalarının 21'inde (%47,7) vitiligo hastalığı aktif olarak saptanırken, 23'ünde (%52,3) stabil olarak bulundu.

Hasta grubunda hastalık süresi 1 ay-50 yıl aralığındaydı ve medyan hastalık süresi 4 yıl [1-9] olarak saptandı. Aktif ve stabil vitiligo hastalarında hastalık süresi değerlendirildiğinde aktif vitiligo hastalarında hastalık süresi medyan 18 ay [4-78] iken stabil hastalarda medyan 5 yıl [2-12] olarak bulundu; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,012$ ). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımları ile hastalık süreleri Tablo V'te gösterilmektedir.

**Tablo V : Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımları**

	Tüm vitiligo hasta grubu n=44	Aktif vitiligo hastaları n=21	Stabil vitiligo hastaları n=23	Kontrol grubu n=44
Cinsiyet (kadın/erkek)	27/17	12/9	15/8	26/18
Yaş (Medyan [%25-%75])	25,00 [14,25-44,50]	18,00 [12,00-33,00]	31,00 [18,00-51,00]	29,50 [15,00-37,25]
Hastalık süresi (yıl) (Medyan [%25-%75])	4,00 [1,00-9,00]	1,50 [4,00-78,00]	5,00 [2,00-12,00]	

n: Kişi sayısı

Vitiligo hastalarının 12'sinde (%27,3) aile öyküsü vardı. Köbner fenomeni öyküsü 6 (%13,6) hastada vardı. Köbner fenomeni görülen hastaların 3'ü çocuk yaş grubundaydı ve altı hastanın 4'ü (%67) jeneralize tipti ve yine hastaların 4'ünde (%67) aktif vitiligo izlendi. Köbner fenomeni pozitif olan hastaların %50'sinde aile öyküsü de pozitif. Bizim çalışmamıza katılan hastalarımızın dermatolojik incelemelerinde; hastaların 7'sinde (%15,9) poliozis gözlemlendi. Poliozis gözlenen hastalarımızdan sadece 1'i aktif vitiligolu idi.

Hastalar jeneralize ve lokalize vitiligo olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların 21'i (%47,7) lokalize tip iken, 23'ü (%52,3) jeneralize tipti.

Aktif ve stabil vitiligo hastalarında hastalığın başlangıç yaşı karşılaştırıldığında; aktif vitiligo hastalarında başlangıç yaşı medyan 12 yıl [10,50-28,50] iken stabil hastalarda başlangıç yaşı medyan 20 yıl [8-47] olarak bulundu; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Hasta grubunda plazma  $\alpha$ -MSH düzeyi medyan 1,019 ng/ml [0,870-1,164] iken kontrol grubunda medyan 1,555 ng/ml [1,266-1,860] değerleri arasında bulundu. Plazma  $\alpha$ -MSH düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,0005$ ) (Tablo VI).

Kadın ve erkek vitiligolu hastalar karşılaştırıldığında, kadınlarda  $\alpha$ -MSH düzeyi daha düşük olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Aktif ve stabil vitiligo hastaları karşılaştırıldığında ise,  $\alpha$ -MSH düzeyi aktif vitiligolularda daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Kadın-erkek vitiligolu hastalarda ve aktif-

stabil vitiligolu hastalarda  $\alpha$ -MSH düzeyi medyan değerleri Tablo VII ve VIII'de gösterilmektedir.

Hasta grubunda plazma ACTH düzeyi medyan 24,250 pg/ml [19,125-32,875] bulunurken kontrol grubunda medyan 17,550 pg/ml [13,500-30,325] idi. Serum kortizol düzeyleri hasta grubunda medyan 13,600  $\mu$ g/dl [10,800-18,525]; kontrol grubunda medyan 11,050  $\mu$ g/dl [8,690-16,275] olarak bulundu. Hasta grubunda hem plazma ACTH düzeyi (p=0,008) hem de serum kortizol düzeyi (p=0,044) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo VI).

Kadın-erkek vitiligolu hastalar (p>0,05, p>0,05) ve aktif-stabil hasta grupları (p>0,05, p>0,05 ) arasında ACTH ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Aktif ve stabil vitiligolu hastalarda ACTH ve kortizol düzeyleri medyan değerleri Tablo VII ve VIII'de gösterilmektedir.

Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri medyan değerleri hastalarda 2,468 pg/ml [1,818-3,351]; kontrol grubunda 2,034 pg/ml [1,518-3,224] olarak bulundu. Hastalarda serum TNF- $\alpha$  seviyeleri daha yüksek olmakla birlikte hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermedi (p>0,05).

Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri, kadın ve erkek vitiligo hastaları karşılaştırıldığında kadınlarda (p>0,05) ve aktif-stabil vitiligo hastaları karşılaştırıldığında aktif vitiligolularda daha yüksek olmakla beraber bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri incelendiğinde hasta grubunda medyan 1,689 pg/ml [1,193-1,926] ve kontrol grubunda medyan 0,863 pg/ml [0,795-1,240] bulundu. Vitiligo hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri saptandı (p<0,0005).

Vitiligo hasta grubunda serum IL-6 düzeyi medyan 1,122 pg/ml [0,684-2,320]; kontrol grubunda medyan 0,322 pg/ml [0,202-0,322] bulundu. Vitiligo hasta grubunda kontrol grubuna göre serum IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,0005). Kadın vitiligolularda erkeklere göre ve aktif vitiligo hastalarında stabil hastalara göre hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-6 düzeyi daha yüksek bulundu ancak anlamlı Şekilde istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05). Hasta ve kontrol grubunda TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri medyan değerleri Tablo VI'da gösterilmektedir. Aktif ve stabil vitiligolu hastalarda TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri medyan değerleri Tablo VIII'de gösterilmektedir.

**Tablo VI: Vitiligo hasta grubu ile kontrol grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Kontrol grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,019 [0,870-1,164]	1,555 [1,266-1,860]	-6,827	<b>p&lt;0,0005</b>
Plazma ACTH pg/ml	24,250 [19,125-32,875]	17,550 [13,500-30,325]	-2,658	<b>p=0,008</b>
Serum kortizol $\mu$ g/dl	13,600 [10,800-18,525]	11,050 [8,690-16,275]	-2,016	<b>p=0,044</b>
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,468 [1,818-3,351]	2,034 [1,518-3,224]	-1,548	p=0,122
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,689 [1,193-1,926]	0,863 [0,795-1,240]	-3,864	<b>p&lt;0,0005</b>
Serum IL-6 pg/ml	1,122 [0,684-2,320]	0,322 [0,202-0,614]	-5,178	<b>p&lt;0,0005</b>

\* Tüm istatistiksel anlamlılığa erişilen p değerleri koyu renkli yazı ile gösterilmiştir.

**Tablo VII: Kadın ve erkek vitiligo hasta grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Kadın vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Erkek vitiligo hasta grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,206 [1,013-1,555]	1,262 [1,027-1,669]	-0,452	p=0,651
Plazma ACTH pg/ml	19,20 [16,10-29,90]	24,90 [15,80-33,90]	-1,462	p=0,144
Serum kortizol $\mu$ g/dl	11,50 [8,70-17,50]	13,60 [10,80-18,30]	-1,722	p=0,085
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,420 [1,644-3,378]	2,024 [1,631-3,057]	-0,946	p=0,344
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,231 [0,831-1,906]	1,181 [0,809-1,826]	-0,405	p=0,686
Serum IL-6 pg/ml	0,798 [0,322-1,757]	0,562 [0,310-1,272]	-0,686	p=0,493

**Tablo VIII: Aktif ve stabil vitiligo hasta grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Aktif vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Stabil vitiligo hasta grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,014 [0,786-1,085]	1,025 [0,866-1,309]	-1,245	p=0,213
Plazma ACTH pg/ml	25,60 [21,45-32,40]	22,00 [18,20-33,90]	-0,728	p=0,466
Serum kortizol $\mu$ g/dl	13,30 [10,70-17,95]	13,60 [10,80-18,90]	-0,317	p=0,751
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,855 [1,824-4,649]	2,420 [1,649-2,748]	-1,257	p=0,209
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,720 [1,026-2,567]	1,660 [1,231-1,826]	-0,764	p=0,445
Serum IL-6 pg/ml	1,405 [0,881-2,636]	0,898 [0,605-2,104]	-1,328	p=0,184



**Tablo IX: Aktif vitiligo hasta grubu ile kontrol grubunda karşılaştırma**

	Aktif vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Kontrol grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,014 [0,786-1,085]	1,555 [1,266-1,860]	-6,242	<b>p&lt;0,0005</b>
Plazma ACTH pg/ml	25,60 [21,45-32,40]	17,550 [13,500-30,325]	-2,364	<b>p=0,018</b>
Serum kortizol $\mu$ g/dl	13,30 [10,70-17,95]	11,050 [8,690-16,275]	-1,606	p=0,108
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,855 [1,824-4,649]	2,034 [1,518-3,224]	-1,873	p=0,061
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,720 [1,026-2,567]	0,863 [0,795-1,240]	-3,030	<b>p=0,002</b>
Serum IL-6 pg/ml	1,405 [0,881-2,636]	0,322 [0,202-0,614]	-4,447	<b>p&lt;0,0005</b>

**Tablo X: Stabil vitiligo hasta grubu ile kontrol grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Stabil vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Kontrol grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,025 [0,866-1,309]	1,555 [1,266-1,860]	-4,926	<b>p&lt;0,0005</b>
Plazma ACTH pg/ml	22,00 [18,20-33,90]	17,550 [13,500-30,325]	-1,981	<b>p=0,048</b>
Serum kortizol $\mu$ g/dl	13,60 [10,80-18,90]	11,050 [8,690-16,275]	-1,677	p=0,093
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,420 [1,649-2,748]	2,034 [1,518-3,224]	-0,687	p=0,492
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,660 [1,231-1,826]	0,863 [0,795-1,240]	-3,262	<b>p=0,001</b>
Serum IL-6 pg/ml	0,898 [0,605-2,104]	0,322 [0,202-0,614]	-4,008	<b>p&lt;0,0005</b>

Vitiligo hasta grubunda çalışmada değerlendirilen parametreler Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Tablo XI'de aralarında ilişki saptanan parametreler gösterilmektedir.

Plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin IL-1 $\alpha$  ve IL-6 ile, plazma ACTH'nın serum kortizol ile ve TNF-  $\alpha$ 'nın da IL-1  $\alpha$  ve IL-6 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu bulundu.

**Tablo XI: Vitiligo hastalarında değerlendirilen parametrelerin birbiri ile ilişkisi**

	Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	Plazma ACTH pg/ml	Serum kortizol $\mu$ g/dl	Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	Serum IL-6 pg/ml
Hastalık süresi	r = -0,40 p=0,798	r = 0,086 p=0,578	r = 0,074 p=0,631	r = -0,185 p=0,229	r = -0,021 p=0,892	r = -0,013 p=0,932
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml		r = -0,154 p=0,152	r = -0,119 p=0,269	r = -0,188 p=0,080	r = -0,223 <b>p=0,036</b>	r = -0,415 <b>p&lt;0,0005</b>
Plazma ACTH pg/ml			r = 0,383 <b>p&lt;0,0005</b>	r = 0,033 p=0,764	r = 0,005 p=0,964	r = 0,038 p=0,726
Serum kortizol $\mu$ g/dl				r = 0,110 p=0,306	r = 0,239 <b>p=0,025</b>	r = 0,017 p=0,872
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml					r = 0,231 <b>p=0,031</b>	r = 0,294 <b>p=0,005</b>
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml						r = 0,204 p=0,056
Serum IL-6 pg/ml						

Tüm parametreler çocuk hasta grubu ve erişkin hasta grubunda değerlendirildi. Çocuk ve erişkin yaş grubu hastalar arasında  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Çocuk ve erişkin yaş grubu hastalarda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 medyan değerleri Tablo XII'de gösterilmektedir.

Çocuk hastalar ve çocuk kontrol grubu değerlendirildiğinde; hastalarda  $\alpha$ -MSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük; kortizol ve IL-6 düzeyleri ise anlamlı yüksek bulundu. ACTH, TNF-  $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$  düzeyleri çocuk hastalarda çocuk kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p>0,05$ ). Çocuk hastalar ve çocuk kontrol grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 medyan değerleri Tablo XIII'de gösterilmektedir.

Erişkin yaş grubu hastalar ve kontrol grubu değerlendirildiğinde erişkin hastalarda  $\alpha$ -MSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük; ACTH, IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Kortizol ve TNF- $\alpha$  düzeyleri erişkin hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p>0,05$ ). Erişkin hastalar ve erişkin kontrol grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 medyan değerleri Tablo XIV'de gösterilmektedir.

**Tablo XII: Çocuk vitiligo hasta grubu ile erişkin vitiligo hasta grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Çocuk vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Erişkin vitiligo hasta grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,013 [0,930-1,097]	1,025 [0,797-1,189]	-0,260	p=0,795
Plazma ACTH pg/ml	23,30 [18,20-32,20]	24,80 [19,70-33,45]	-0,458	p=0,647
Serum kortizol $\mu$ g/dl	13,30 [10,60-17,90]	13,60 [10,80-19,40]	-0,458	p=0,647
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,855 [1,835-7,087]	2,30 [1,755-3,004]	-1,572	p=0,116
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,675 [0,871-1,884]	1,704 [1,260-2,236]	-0,607	p=0,544
Serum IL-6 pg/ml	1,683 [0,894-2,625]	0,986 [0,564-1,997]	-1,473	p=0,141

**Tablo XIII: Çocuk vitiligo hasta grubu ile çocuk kontrol grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Çocuk vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Çocuk vitiligo kontrol grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,013 [0,930-1,097]	1,488 [1,264-1,626]	-4,262	<b>p&lt;0,0005</b>
Plazma ACTH pg/ml	23,30 [18,20-32,20]	16,80 [11,30-30,90]	-1,636	p=0,102
Serum kortizol $\mu$ g/dl	13,30 [10,60-17,90]	10,00 [7,63-11,10]	-2,143	<b>p=0,032</b>
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,855 [1,835-7,087]	3,250 [1,957-3,965]	-0,599	p=0,549
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,675 [0,871-1,884]	0,844 [0,806-1,275]	-1,589	p=0,112
Serum IL-6 pg/ml	1,683 [0,894-2,625]	0,258 [0,189-0,507]	-3,939	<b>p&lt;0,0005</b>

**Tablo XIV: Erişkin vitiligo hasta grubu ile erişkin kontrol grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Erişkin vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Erişkin vitiligo kontrol grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,025 [0,797-1,189]	1,643 [1,300-1,883]	-5,436	<b>p&lt;0,0005</b>
Plazma ACTH pg/ml	24,80 [19,70-33,45]	18,30 [14,70-30,40]	-2,175	<b>p=0,030</b>
Serum kortizol $\mu$ g/dl	13,60 [10,80-19,40]	12,30 [9,45-17,20]	-1,169	p=0,243
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,30 [1,755-3,004]	1,807 [1,467-2,907]	-1,561	p=0,119
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,704 [1,260-2,236]	0,880 [0,727-1,262]	-3,572	<b>p&lt;0,0005</b>
Serum IL-6 pg/ml	0,986 [0,564-1,997]	0,430 [0,202-0,856]	-3,439	<b>p=0,001</b>

Çalışmamıza alınan tüm vitiligolu hastalar klinik tiplerine göre değerlendirildiğinde, tüm hastalar jeneralize tip ve lokalize tip olmak üzere iki klinik tip altında toplandı. Hastaların 21'i (%47,7) lokalize tip iken 23'ü (%52,3) jeneralize tipti. Erişkin yaş grubu hastaların 15'i (%52), çocuk yaş grubu hastaların 8'i (%54) jeneralize tip; erişkin hastaların 14'ü (%48), çocuk hastaların ise 7'si (%46) lokalize tip vitiligolu idi. Jeneralize ve lokalize tip hastalar arasında  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Jeneralize ve lokalize vitiligo hasta grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 medyan değerleri Tablo XV'de gösterilmektedir.

**Tablo XV: Jeneralize ve lokalize vitiligo hasta grubunda  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 düzeyleri**

	Jeneralize vitiligo hasta grubu (Medyan [%25-%75])	Lokalize vitiligo hasta grubu (Medyan [%25;%75])	z değeri	p değeri
Plazma $\alpha$ -MSH ng/ml	1,033 [0,884-1,133]	0,973 [0,797-1,189]	-0,670	p=0,503
Plazma ACTH pg/ml	22,60 [19,10-33,90]	26,20 [19,40-32,65]	-0,587	p=0,557
Serum kortizol $\mu$ g/dl	17,40 [10,80-18,90]	12,90 [10,25-16,75]	-0,952	p=0,341
Serum TNF- $\alpha$ pg/ml	2,300 [1,698-2,855]	2,677 [1,878-3,615]	-0,858	p=0,391
Serum IL-1 $\alpha$ pg/ml	1,601 [0,871-1,826]	1,720 [1,355-2,236]	-0,999	p=0,318
Serum IL-6 pg/ml	0,987 [0,767-2,105]	1,237 [0,544-2,520]	-0,153	p=0,879



## V. TARTIŞMA

Vitiligo, edinsel ya da kalıtsal olabilen, tüm dünyada sık rastlanılan, ilerleyici ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen bir pigment bozukluğu hastalığıdır. Klinik olarak farklı büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, beyaz renkli makül ve yamalar ile karakterizedir (1-3,16, 33). Vitiligonun etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Çeşitli genetik, çevresel ve immunolojik faktörler suçlanmaktadır. Vitiligoda; depigmente maküllerde hiç melanosit bulunmadığı için patogenezi üzerine düşünülen tüm teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır. Tanımlanmamış melanosit büyüme faktörlerinin eksikliği ve melanositlerin yapısında veya fonksiyonunda intrinsik defekt varlığı da diğer olası etiyolojik faktörlerdir (5-7,34).

Uzun yıllar bir POMC derivativesi olan  $\alpha$ -MSH'in insanlarda pigment oluşturan bir hormon olup olmadığı ve vitiligo patogeneziindeki rolü tartışılmıştır. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda kültüre edilmiş insan melanositlerinde melanogenezi uyarma yeteneği olduğu fark edilmiştir (8,125). POMC;  $\alpha$ -MSH ve ACTH hormonlarının prekürsörüdür ve tümü melanokortinler olarak bilinmektedir. "Melanokortin" terimi, melanotropin ( $\alpha$ -MSH) ve kortikotropinleri (ACTH) tanımlamaktadır. İnsanlarda epidermal melanositler  $\alpha$ -MSH'yı eksprese etmektedir ve vitiligo hastalarının melanositlerinde bu peptidin seviyesinde belirgin bir azalma göze çarpmaktadır (124,126).

Yapılan çalışmalarda vitiligolu hastalarda lezyonel ve/veya perilezyonel alanlarda epidermiste  $\alpha$ -MSH seviyelerinin azalmış olduğu bulunmakla birlikte plazma seviyeleri değerlendirilmemiştir. Çalışmamızın ilk aşamasında; melanogenezin düzenlenmesinde ve melanosit davranışında önemli bir rol oynayan ve bir melanokortin olan  $\alpha$ -MSH'in vitiligolu hastalarda plazma seviyelerinin ölçülmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 ve gibi sitokinlerin anormal üretimi birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneziinde vurgulanmıştır. Vitiligo da sıklıkla otoimmün hastalıklar içinde düşünülmektedir. POMC derivativesi olan  $\alpha$ -MSH'in; IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımını azalttığı da bilinmektedir (10). Çalışmamızın ikinci aşamasında ise, vitiligo hastalarında serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin ölçülmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, melanokortinlerin plazma düzeyi ve vitiligoda patogenetik rolü vurgulanmış olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyleri ile vitiligo hastalarının klinik bulguları arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır. Tüm bu parametrelerin hastaların cinsiyeti, hastalığın aktivitesi, süresi, klinik tipi ve erişkin-çocuk yaş hasta grupları ile olan ilişkisi incelendi. Aynı zamanda vitiligolu hastalarda diğer bir melanokortin olan ACTH ve kortizol seviyelerinin stresin etkisine bağlı olarak yüksek bulunabileceği düşünülerek  $\alpha$ -MSH ile ACTH seviyelerinin ilişkisi de değerlendirildi. Çalışmamızda elde edilen bulgular ışığında; vitiligo hastalarında hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlandı.

### **Demografik Bulgular**

Çalışma grubumuzu Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde vitiligo tanısı alan 44 vitiligo hastası ve 44 sağlıklı birey oluşturmaktaydı. Vitiligo hastalarının 15'i (%34,1) 15 yaş ve altı hastalardan oluşuyordu. Son 3 ay öncesine kadar yeni depigmente lezyon çıkışı ya da varolan depigmente lezyonlarda genişleme olan hastalar aktif olarak değerlendirildiğinde; hastalarımızın 21'inde (%47,7) vitiligo hastalığı aktif, 23'ünde (%52,3) stabil olarak bulundu.

Vitiligo hasta grubunda 27 kadın (%61,4) ve 17 erkek (%38,6) hasta mevcuttu. Kadın-erkek oranı 1,59 olarak hesaplandı. Çocuk yaş grubu hastaların ise; 12'sini kız, 3'ünü erkek hastalar oluşturuyordu; kız-erkek oranı 4,0 olarak hesaplandı.

Hann ve ark. nın (127) yaptığı bir çalışmada K/E oranı 1,6:1; Türkiye'den Arıcan ve ark.nın (128) 113 vitiligolu hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise, K/E oranı 1,1:1 ve Liu ve ark.nın 3742 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise K/E oranı 0,9:1 olarak bildirilmiştir (129). Halder ve ark.nın (130) 1987 yılında 82 vitiligolu çocuk ile yaptıkları bir çalışmada çocuk hastaların %57,3'ünün; 1992 yılında Jaisankar ve ark.nın (131) yaptığı bir çalışmada %61,1'inin kız olduğu bildirilmiştir. Handa ve ark., 2003 yılında 625 vitiligolu çocuğa ait epidemiyolojik özellikleri içeren bir çalışma yayınlamışlardır. Hindistan'da yapılan bu çalışma, çocuklarda vitiligo ile ilgili şimdiye kadar yapılan en geniş epidemiyolojik çalışma olup 10 yıllık veriler değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 12 yaş altı çocuklarda vitiligonun kız çocuklarını daha sık (%57,1) etkilediği gösterilmiştir (132).

Kovacs (5), yapılan çalışmalarda vitiligoda kadın cinsiyet baskınlığı görülmesine karşın aslında bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, her iki cinsi eşit olarak

etkilediğini bildirmiştir. Kadınlarda daha sık görüldüğünün düşünülmesini ise; kozmetik problemler nedeni ile kadınların tedavi arayışı için daha sıklıkla doktora başvurması ile ilişkilendirmiştir.

Tüm bu çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da hem erişkin hem çocuk yaş grubu hastalarda kadın hakimiyeti vardı. Bu durum, bizim toplumumuzda, özellikle kız çocuklarında kozmetik sorunların daha çok kaygı uyandırması nedeniyle ailelerinin ve kadın hastaların hekime başvurularının daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda Dermatoloji polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran hastaların genel istatistiklerine bakıldığında da; kadın hakimiyetinin olması bu sonucun bir sebebi olabileceğini bize düşündürmüştür (133). Vitiligonun, özellikle dış görünüşün en çok önemsendiği çocukluk ve genç erişkinlik döneminde başlaması, hastaların ilgilerini daha çok bu konuya yönlendirerek hekime tedavi arayışı ile daha sık başvurmuş olabileceklerini de düşündürmüştür.

Vitiligo sıklıkla çocukluk ve genç erişkin yaşta başlar. Başlangıç yaşı 10-30 yaş arası olmakla birlikte yaklaşık olarak hastaların yarısında hastalık 20 yaş öncesi başlamaktadır ve insidans da yaş arttıkça azalmaktadır (1,5,7,128). Çalışmamızda, aktif vitiligolu hastaların (%47,7) başlangıç yaşı medyan 12,00 yaş; stabil vitiligolu hastaların ise (%52,3) medyan 20,00 yaş olarak bulundu.

Liu ve ark. 3742 vitiligo hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında; hastaların %73'ünde hastalığın 30 yaş altında başladığını ve ortalama başlangıç yaşının 18,9 yıl olduğunu bildirmişlerdir (129). Handa ve ark. nın (134) 1436 hasta ile yaptıkları çalışmalarında da ortalama başlangıç yaşı 21,1 olarak bildirilmiştir. Türkiye'den Arıcan ve ark.nın (128)113 vitiligolu hasta ile yaptıkları çalışmada ise, ortalama başlangıç yaşı 24,6 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuç da; çalışmalar ile benzerlik göstermiştir.

Hann ve ark.na göre; hastalığın ortalama başlangıç yaşı vitiligonun seyrini önceden tahmin edebilmeyi sağlayacak önemli bir faktör değildir. Aktivasyon göstermeyen hastalar genellikle daha genç yaşta ve bu durum, çocukluk çağında segmental tip vitiligonun insidansının daha yüksek olması ve diğer klinik tiplere oranla segmental tipin daha iyi prognozlu olması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak erken başlangıcın hastalığın daha az progresyon göstereceğine dair bir bulgu olduğu istatistiksel olarak kanıtlanmamıştır (135).

Bizim çalışmamızda ise farklı olarak; aktif vitiligolu hastaların hastalıklarının başlangıç yaşı farklı bulunmamıştır. Bu sonuç, progresyonu daha az olan segmental tip vitiligo hastalarının çalışma dışı bırakılması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık süresi 1 ay-50 yıl aralığındaydı ve medyan hastalık süresi 4 yıl olarak saptandı. Liu ve ark. nın 3742 vitiligo hastası ile yaptığı çalışmada ortalama hastalık süresi 4,5 yıl olarak bulunmuştur (129). Aktif ve stabil vitiligo hastalarında ise, hastalık süresi değerlendirildiğinde aktif vitiligo hastalarında hastalık süresi medyan 1,5 yıl iken stabil hastalarda medyan 5 yıl olarak bulunmuştur. Stabil hastalarda hastalık süresinin, aktif vitiligolu hastalara göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu görülmüştür. Bu da, hastalık süresinin uzaması ile hastalığın seyrinin yavaşladığını düşündürülebilir.

Bizim çalışmamızda literatürlere paralel olarak aile öyküsü varlığı %27,3 olarak bulunmuştur. Vitiligo hastalarında, Hann ve ark.nın (135) 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada aile öyküsü %13; Somorin ve ark. nın (136) 112 vitiligo hastası ile yaptıkları bir çalışmada ise %18 bulunmuştur. Liu ve ark. 3742 hastayı değerlendirdiğinde ise, bu oran %1,56 ile diğer çalışmalara göre daha düşük oranda saptanmıştır (129). Vitiligolu 2078 hasta ile yapılan çalışmada hastaların birinci derece akrabaları arasında rapor edilen vitiligo sıklığı genel popülasyondaki orandan 18 kat fazla bulunmuştur (25). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise 113 vitiligo hastasında %11,5 oranında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (128). Elde edilen bu oranlar, vitiligonun genetik özelliği olduğunu desteklemektedir.

Köbner fenomeni, vitiligonun hem lokalize hem jeneralize tiplerinde görülebilir. Aktif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü gözlenmiştir (16). Aile hikayesi ile birlikte Köbner fenomeni varlığının vitiligonun progresyonu için artmış bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (68). Literatürlerle paralel olarak, bizim çalışmamıza alınan hastaların 6’sında (%13,6) Köbner fenomeni saptandı ve Köbner fenomeni pozitif olan hastaların %50’sinde aile öyküsü de pozitif. Köbner fenomeni gözlenen hastalarımızın çoğunun da (%67) aktif vitiligo olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada hastaların %11,3’ünde Köbner fenomeni ve %12,2’sinde aile hikayesi varlığı saptanmıştır (132). Handa ve ark. nın 1436 vitiligo hastası ile yaptığı bir başka çalışmada hastaların %5’inde Köbner fenomeni gözlenmiştir (134). Bu da, bize Köbner fenomeni varlığının, hastalığın seyri ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Poliozis, bizim çalışmamıza katılan hastalarımızın 7'sinde (%15,9) gözlemlendi. Hann ve ark. nın (127) yaptığı bir çalışmada %43,5, Arıcan ve ark. nın 113 hasta ile yaptıkları çalışmada ise bu oran %18 olarak saptanmıştır (128). Segmental vitiligolu hastaların yarıya yakınında poliozis görülmektedir (1). Poliozis görülme oranının bizim çalışmamızda az olması, segmental tip vitiligoluların çalışma dışı bırakılması ile ilişkili olabilir.

Vitiligo tutulan alanların yaygınlığına göre sınıflandırılabilir. Jeneralize vitiligo en sık görülen klinik tiptir. Çocukluk çağındaki vitiligonun %20'si lokalize tip, %20'sinden fazlası ise segmental tiptir. Segmental vitiligo erken yaşta görülme eğiliminde olup jeneralize vitiligoya göre daha stabil seyreder. Erişkinlerin ise sadece %5'inde segmental tip vitiligo görülür (1,16,64,132). Türkiye'den yapılan bir çalışmada, hastaların yarıdan fazlasının jeneralize tip olduğu bildirilmiştir (128). Bizim çalışmamıza katılan hastalar, jeneralize ve lokalize vitiligo olarak iki gruba ayrıldı. Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da jeneralize tip vitiligolu hastaların çoğunlukta olduğu görüldü.

### **Alfa-Melanosit Stimülan Hormon ile Vitiligonun İlişkisi**

$\alpha$ -MSH, POMC öncülünden türeyen peptidlerden biridir ve melanogenezin düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. Melanosit davranışını belirler ve melanositleri oksidatif hasardan korur (10-12). Oksidatif stresin vitiligo patogenezinde yer aldığı ve melanosit hasarına yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (137). Deride  $\alpha$ -MSH'nin azalması ile melanositler üzerine olan antioksidan etkisi de azalır ve bu da vitiligo patogenezinde yer alan mekanizmalardan biridir (10-12).

Graham ve ark.ları, yaşları 28-65 yaş arası değişen 6 vitiligo hastasının lezyonel, perilezyonel ve nonlezyonel derilerinden biyopsi örnekleri alarak  $\alpha$ -MSH, propeptid konvertaz 1 ve 2 düzeylerini değerlendirmişler ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta,  $\alpha$ -MSH'nin hem lezyonel hem de peri- ve nonlezyonel epidermisteki düzeyleri beklendiği gibi kontrol grubuna göre belirgin azalmıştır. Lezyonel deride ise en düşük seviyede bulunmuştur. Bunun sebebi net değildir ancak POMC'un, ACTH ve  $\alpha$ -MSH'a dönüşümünü sağlayan propeptid konvertaz 1 ve 2 enzimlerinin benzer şekilde kontrol grubuna göre azalmış olduğu; böylece melanositlerde POMC'un  $\alpha$ -MSH'a parçalanma yeteneğinde defekt geliştiği düşünülmüştür. Bunun melanosit hasarının bir sonucu mu olduğu ya da patogeneze katkıda mı bulunduğu bilinmemektedir (12).

Thody ve arkadaşları 1983 yılında vitiligo hastalarının epidermisinde  $\alpha$ -MSH konsantrasyonunun azaldığını bildirmişlerdir. İnsanlarda epidermal melanositler  $\alpha$ -MSH'yı eksprese ederler, vitiligo hastalarının melanositlerinde bu peptidin seviyesinde belirgin bir azalma göze çarpmaktadır.  $\alpha$ -MSH melanositleri farklı yollardan etkilemektedir ve bu hücreleri oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir (12,124).

Bir başka çalışmada ise, Pichler ve ark. plazmada  $\alpha$ -MSH düzeylerini değerlendirmişler; plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin mevsimsel olarak farklılık göstermediğini, plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerini, hastanın yaşadığı yerin ya da deri tipinin etkilemediğini bildirmişlerdir (9).

Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak, vitiligolu hastalarda lezyonel, perilezyonel ve nonlezyonel deride gösterilen  $\alpha$ -MSH düzeylerinin sağlıklı kişilere göre farklılıklarının plazmada gösterilmesi amaçlandı. Çalışmamızda  $\alpha$ -MSH plazma düzeyleri vitiligolu hastalarda, sağlıklı kontrol grubu bireylerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0,0005$ ).

$\alpha$ -MSH plazma düzeyleri, kadın-erkek vitiligolu hastalar ve aktif-stabil vitiligolu hastalar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonuç ile, hastaların cinsiyetinin ya da hastalığın aktivasyonunun vitiligolularda  $\alpha$ -MSH plazma düzeylerini etkilemediği düşünüldü.

Çocuk ve erişkin yaş grupları karşılaştırıldığında; plazma  $\alpha$ -MSH düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. Ancak hem çocuk vitiligo hastaları, çocuk kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ( $p < 0,0005$ ) hem de erişkin vitiligo hastaları, erişkin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ( $p < 0,0005$ ) benzer şekilde plazma  $\alpha$ -MSH düzeyi, hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Vitiligoda, plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin hastaların yaşlarına göre farklılık göstermediği bulundu.

Çalışmamıza katılan vitiligo hastaları klinik tiplerine göre değerlendirildiğinde; jeneralize ve lokalize tip hastalar arasında plazma  $\alpha$ -MSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Tüm vitiligo hastalarımızda; hastalığın klinik tipi, aktivitesi, hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi etkenlerden bağımsız olarak plazma  $\alpha$ -MSH düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu. Hastalık süresi ile plazma  $\alpha$ -MSH düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu bulgular ışığında; plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin hastanın kadın ya da erkek oluşu, hastalığın aktif ya da stabil oluşu veya hastalığın klinik tipi, hastaların çocuk ya da

erişkin olması veya hastalığın süresi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç, bize vitiligo hastalarında plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin hastalığın herhangi bir klinik özelliği için bir belirteç olmadığını göstermektedir. Özellikle jeneralize ve lokalize tip vitiligo hastaları arasında plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin farklı bulunmaması, hastalığın seyri ile ilgili bize fikir veremeyeceğini ve yaygın melanosit hasarı ile direk ilişkili olmadığını düşündürmüştür.  $\alpha$ -MSH'nin plazma seviyelerinin vitiligolularda düşük bulunmasının  $\alpha$ -MSH'nin immunolojik fonksiyonu ile ilişkili olabileceği ve immuno-endokrin durumlarla bağlantılı olabileceği de düşünülmüştür. Çünkü  $\alpha$ -MSH'nin T hücre aktivitesini indüklediği böylece otoimmün hastalıkları baskılayabildiği bilinmektedir (10,12,14,15). Vitiligo hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin anlamlı düşük bulunması, tedavide  $\alpha$ -MSH ve analoglarının sistemik kullanımı ile hastalarda repigmentasyon sağlanabileceğini ve T hücre üzerindeki etkileri nedeni ile otoimmün hastalıkların gelişiminin önlenmesine tolerans sağlanabileceğini de bize düşündürmüştür. Gelecekteki tedavi yöntemleri arasında vitiligoda  $\alpha$ -MSH ve analoglarının ön plana çıkması ise düşünülebilir.

### **Sitokinler ile Vitiligonun İlişkisi**

Sitokinler, immunolojik ve inflamatuvar reaksiyonların başlıca medyatörleridir. Aralarında vitiligonun da olduğu birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde yer almaktadırlar. Son yapılan çalışmalarda vitiligodaki depigmentasyon sürecinde sitokinlerin önemli rol oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir. GM-CSF, endotelinler, b-FGF gibi sitokinler, melanositler için mitojen görev görürken TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$  melanosit gelişiminin potent inhibitörleridir.

IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  epidermal keratinositler ve Langerhans hücreleri tarafından sentezlenirler ve normal insan melanositleri üzerine benzer biyolojik etkilere sahiptirler. IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  insan melanosit proliferasyonu ve melanogenezin parakrin inhibitörleridir ve tirozinaz enzimini de azaltırlar (111, 112). TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve GM-CSF'nin, vitiligonun etyopatogenezindeki rolü de ortaya konmuştur (117).

Vitiligoda halen periferel kan ve lezyonlu deride sitokin ekspresyonu net olarak tanımlanamamıştır. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6'nın melanosit gelişiminin potent inhibitörleri olduğu bilinmekle birlikte halen sitokinlerin pigmentasyonu nasıl etkiledikleri belirgin değildir. Bu konuda çeşitli hipotezler öne sürülmektedir (13-15). Yapılan çalışmalarda, TNF- $\alpha$ 'nın, IL-1 $\alpha$ 'yı arttırarak B hücre diferansiyasyonu ve immunglobulin üretimini arttırdığı

görülmüştür. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 melanosit hücre yüzeyinde yer alan ve immunolojik sitotoksitenin gelişmesinde lökosit-melanosit bağlantısı için gerekli olan ICAM-1'i artırır. ICAM-1 ise, B hücre aktivasyonunu indükler ve otoantikör üretimini artırır, böylece vitiligolularda melanosit hasarına yol açar. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$  bir çok hücre tipinde apoptozisi indükleme kapasitesine sahiptir. Melanogenez de TNF- $\alpha$  tarafından inhibe edilir, bunu tirozinaz ve tirozinaz ilişkili protein üzerindeki inhibitör etki ile gerçekleştirir (10,12,13,111,112). IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 kültüre edilmiş normal insan melanositlerinde doz bağımlı olarak tirozinaz enzim aktivitesini azaltır ve ayrıca melanosit proliferasyonunu inhibe eder (112).

TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyon ve immünolojik reaksiyonlarda zamanlama, hedef hücre ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetine bağlı olarak koruyucu veya patolojik rol oynadığına inanılmaktadır (115,116). TNF- $\alpha$ , doğal ve adaptif bağışıklıkta, hücre proliferasyonu ve apoptotik süreçte önemli rol alan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 üzerinden karaciğerden akut faz reaktanların salınımını artırır, dendritik hücrelerin olgunlaşmasına katılır, endotel hücreleri ve immun hücreleri aktive eder (138,139).

Bizim çalışmamızda; hem hasta ve kontrol grupları arasında, hem de aktif ve stabil vitiligo hastaları arasında serum TNF- $\alpha$  düzeyleri anlamlı fark göstermedi. Çocuk ve erişkin yaş grubu hastalar ile kadın-erkek hastalar karşılaştırıldığında ve klinik tiplere göre yapılan değerlendirmede de jeneralize ve lokalize tip hastalar arasında serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Birçok çalışmada, bir inflamasyon medyatörü olan TNF- $\alpha$ , vitiligo hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur (10,111). Ancak bizim çalışmamızda hastalarda, kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  düzeyleri farklı bulunmadı.

TNF- $\alpha$ 'nın kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. Vitiligonun da otoimmün kökenli bir hastalık olması nedeni ile TNF- $\alpha$ 'nın vitiligo gelişiminde anahtar basamak olduğunu düşünen otörler de vardır (115,116,120). Simon ve Burgor-Vargas ankilozan spondilit ve vitiligosu olan bir hastada, bir TNF- $\alpha$  inhibitörü olan, infliksimab tedavisi sonrasında vitiligo lezyonlarının iyileştiğini bildirmişlerdir (140). Literatürde az sayıda çalışmada ise vitiligo hastalarında serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı bildirilmiştir. Türkiye'den Birol ve ark.larının 6 kadın ve 18 erkek vitiligo hastası ile yaptığı bir çalışmada; lezyonel, nonlezyonel deriden ve sağlıklı kontrol grubunun derisinden alınan örneklerde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve b-FGF düzeyleri değerlendirilmiştir. Aynı zamanda, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve bFGF serum düzeyleri



vitiligolu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Vitiligo hastalarından alınan deri örneklerinde, lezyonel deride TNF- $\alpha$  düzeyleri nonlezyonel deriye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken, kontrol grubuna göre de belirgin yüksek değerler elde edilmiş ancak serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında sağlıklı kontrol grubu ile farklılık saptanmamıştır (13). Yu ve ark.nın (49) yaptığı bir çalışmada da aktif vitiligo hastalarında serum TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da; vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre farklılık bulunmadı. Bu sonuç, çalışmalarda seçilen hasta gruplarının eşdeğerliliği olmadığı için farklı bulunmuş olabilir.

Günümüzde anti-TNF- $\alpha$  tedavilerinin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda kullanımı sözkonusudur. Otoimmün bir hastalık olan vitiligoda da, bu ilaçların repigmentasyon sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur. Tüm bunlar, TNF- $\alpha$ 'nın vitiligo patogenezindeki rolünü destekler niteliktedir. Bu konuda daha geniş serilerde veya doku düzeyinde yapılacak, ilaç kullanımı öncesi ve sonrası klinik yanıt ile ilişkilendirilen düzeylerin değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

IL-1, neredeyse tüm hücre tiplerini etkileyen bir proinflamatuvar sitokindir. Otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynar (119). IL-1 $\alpha$  epidermal keratinositler tarafından salgılanır ve B hücre aktive edici faktör olarak da bilinir (121). TNF- $\alpha$  ile benzer biyolojik etkilere sahiptir, bir çok inflamatuvar ve immunolojik hastalıkta üretimini artmıştır (13).

Çalışmalar; IL-1'in, otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Swope ve ark., IL-1 $\alpha$  tarafından neonatal insan melanosit proliferasyonunun ve tirozinaz aktivitesinin inhibe edildiğini ve IL-1 $\beta$ 'nin ise sadece neonatal melanosit tirozinaz aktivitesi üzerine inhibitör etkili olduğunu göstermişlerdir (122).

Çalışmamızda, hasta grubunda kontrol grubuna göre serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p < 0,0005$ ). Aktif-stabil hastalar ve kadın-erkek hastalar arasında serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri anlamlı fark göstermedi. Hem çocuk ve erişkin yaş grubu hastalar arasında hem de jeneralize ve lokalize hastalar arasında serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri farklılık göstermedi. Erişkin vitiligolu hastalar erişkin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,0005$ ). Çocuk hasta grubunda ise bu fark saptanmadı. Serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri, tüm vitiligolu hastalarda hastalığın aktivitesinden, klinik tipinden, hastaların yaşlarından ve cinsiyetlerinden bağımsız olarak yüksek bulundu.

Aynı zamanda, IL-6; hücresel ve humoral immünite üzerinde etkileri olan, inflamatuvar ve immün yanıtlarda, özellikle akut faz cevabında rol oynayan çok fonksiyonlu proinflamatuvar bir sitokindir. Poliklonal antikör oluşumu, B hücre aktivasyonu, hipergamaglobulinemi ve T hücre aktivasyonu ile otoantikör oluşumuna neden olur. Ayrıca IL-6 insanda kronik inflamasyon seyrine önemli etkilerde bulunmaktadır (123).

Çalışmamızda, vitiligo hasta grubunda serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p < 0,0005$ ). Hem kadın-erkek hastalar arasında hem de aktif-stabil hastalar arasında serum IL-6 düzeyleri anlamlı fark göstermedi. Çocuk ve erişkin yaş grubu hastalar arasında ve jeneralize ve lokalize tip vitiligo arasında da anlamlı şekilde farklılık saptanmadı. Çocuk yaş grubu hastalar ile kontrol grubu ve erişkin yaş grubu hastalar ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulundu ( $p < 0,0005$ ,  $p = 0,001$ ). Serum IL-6 düzeyleri de, IL-1 $\alpha$  düzeyleri gibi tüm vitiligolu hastalarda hastalığın aktivitesinden, klinik tipinden, hastaların yaşlarından ve cinsiyetlerinden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\alpha$  ve IL-6'nın vitiligoda yüksek düzeyde bulunması beklenen bir bulgudur. Çalışmamız bu bulguyu desteklemektedir. Ancak hem IL-1 $\alpha$  hem IL-6'nın hastalığın seyrini belirlemediği ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

Yu ve ark.nın (49) yaptığı bir çalışmada nonsegmental tip aktif vitiligolu 12 hastanın serum örneklerinde serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yu ve ark.nın çalışmasında; IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1, IL-6 ve IL-7'nin melanositlerin yüzeyindeki ICAM-1 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bu çalışmada vitiligolularda artmış olduğu gösterilen IL-6'nın hem ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığı hem de poliklonal B hücre aktivasyonunu ve otoantikör üretimini arttırarak melanosit hasarına yol açtığı gösterilmiştir. ICAM-1, immunolojik sitotoksitede önemli olan lökosit-melanosit bağlantısını sağlar ve IL-6 tarafından indüklenir. IL-6, otoantikör üretimini arttırarak melanosit hasarına da yol açar. Böylece IL-6'nın melanositik sitotoksitede çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (49).

Moretti ve ark.larının (111), 15 aktif nonsegmental vitiligolu hasta ile yaptıkları bir çalışmada; tüm hastalardan lezyonel ve perilezyonel; 5 hastadan nonlezyonel deri biyopsileri almışlar ve aynı zamanda 5 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlardır. Vitiligolu lezyonel alandan alınan örnekler perilezyonel, nonlezyonel alandan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan örnekler ile karşılaştırıldığında; GM-CSF, SCF ve bFGF değerlerinin

anlamli düşük, IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin ise anlamli yu>sek olduğu bulunmuştur. Perilezyonel, nonlezyonel alandan alınan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan örneklerde sitokin ekspresyonu arasında farklılık saptanmamıştır. Melanositlerin parakrin inhibitörü olan IL-6 ve TNF- $\alpha$  da lezyonel deride belirgin artmış olarak saptanmıştır. GM-CSF, SCF ve bFGF değerlerinin düşük bulunmasının ise melanosit aktivitesinin azalmasına sebep olduğu dūřünülmüřtür (111).

Tu ve ark.nın (117) 50 vitiligo hastası ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir çalışmada, hasta ve kontrol grubunda serum IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 düzeyleri değerlendirilmiş; IL-6 serum seviyeleri hem fokal tip hem de jeneralize tip vitiligo hastalarında yu>sek bulunmuştur. Aynı zamanda GM-CSF ve IL-6 düzeylerinin aktif vitiligoda stabil vitiligoya göre yu>sek olduğu vurgulanmıştır. Serum IL-6 değerlerinin hem lokalize hem de jeneralize tip vitiligoda arttığı görülmüştür ve bu da IL-6'nın vitiligo patogenezinde immunolojik olaylarda yer aldığını göstermektedir. Bu çalışmada aynı zamanda IL-1 $\beta$ , IL-8 ve TNF- $\alpha$  değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (117).

Serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin birbiri ile ilişkileri değerlendirildiğinde ise, serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin hem IL-1 $\alpha$  hem IL-6 ile istatistiksel anlamli olarak ilişkili olduğu görülürken beklenenin aksine IL-1 $\alpha$ 'nın IL-6 ile ilişkili olmadığı saptandı (p>0,05).

Bizim alışmamızda, tüm vitiligo hastalarında hastalığın klinik tipinden, aktivitesinden, hastanın yaşından ve cinsiyetinden bağımsız olarak serum IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri yu>sek bulunmuştur ve hastalığın süresi ile de belirlenen bir ilişki saptanmamıştır.

$\alpha$ -MSH'nin; IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar ve immunmodulatuvar sitokinlerinin üretimini azalttığı bilinmektedir. Bizim alışmamızda, plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin düşük, IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin yu>sek bulunması;  $\alpha$ -MSH ve bu sitokinler arasındaki ilişki ile uyumlu olup patogenezin merkezinde  $\alpha$ -MSH'nin bulunabileceğini dūřndrmřtr. Ancak benzer bir ilişki  $\alpha$ -MSH ile TNF- $\alpha$  arasında bulunmamıştır.

### **ACTH ve Kortizol ile Vitiligonun İlişkisi**

Proopiomelanokortin (POMC); adrenokortikotropinin (ACTH) prekürsörüdür. Esas olarak hipofizde ve deride epidermal keratinositlerde sentezlenir. MSH ve ACTH'nin güçlü melanogenez uyarıcıları oldukları bilinmektedir. Bizim alışmamızda, hasta grubunda hem plazma ACTH düzeyi hem de serum kortizol düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Aktif ve stabil hasta grupları arasında, kadın-erkek vitiligolular arasında, çocuk ve erişkin yaş grubu hastalar arasında ve jeneralize-lokalle vitiligolu hastalar arasında ACTH ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. ACTH ve kortizol düzeylerinin tüm vitiligolu hastalarda hastanın yaşından ve cinsiyetinden, hastalığın aktivasyonundan ve klinik tipinden etkilenmeksizin yüksek olduğu görüldü.

ACTH'nın  $\alpha$ -MSH'a benzer şekilde melanosit proliferasyonunda artışa yol açtığı, melanogenezde önemli bir rol oynadığı ve melanositlerin yaşam süresini uzattığı; böylece pigmentasyonda ACTH ve  $\alpha$ -MSH'ın benzer etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Ancak bizim hastalarımızda plazma ACTH ve serum kortizol seviyeleri  $\alpha$ -MSH ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda plazma ACTH değerleri normal aralıkta olmakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve değerler serum kortizol değerleri ile paraleldi. Tüm vitiligo hastalarında aktif ya da stabil hastalık varlığı, yaş grupları, cinsiyet ve klinik tip gibi parametrelerden bağımsız olarak ACTH ve kortizol düzeylerinin yüksek olduğu gösterildi. ACTH'nın beyinde nörotransmitter veya nöromodülatör olarak görev yaptığı ve stresle bağlantılı olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Hipotalamik-pituiter-adrenal aksın fonksiyonları gözönüne alındığında ACTH'nın stres ile ilişkili durumların patobiyolojileri arasında muhtemel bir bağlantı olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, depigmente lezyonların varlığı nedeni ile tüm hastalarda gelişen stres nedeni ile olabilir.

Aynı zamanda, IL-1 ve glikokortikoidler, strese karşı nöroimmun-endokrin yanıtın düzenlenmesinde iki anahtar medyatördür. Hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın IL-1 ve IL-6 ile uyarılması inflamatuvar cevabın önemli bir parçasıdır. IL-1 $\alpha$ 'nın etkisi ile ACTH sekresyonu  $\alpha$ -MSH tarafından bloke edilir. ACTH ve  $\alpha$ -MSH arasında geri-besleme mekanizmaları ile düzenlenen bir ilişki de mevcuttur. Bu da melanotropinlerin farklı plazma seviyelerini açıklayabilir (141).

İtalya'da yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının idrarında katekolamin seviyelerinin yüksek bulunması ile stresin etkisi ilişkilendirilmiştir. Lezyonlar nedeni ile hastalarda gelişen stres sonrası katekolamin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (118).

Yapılan bir çalışmada, ACTH seviyelerinin normal sınırlar içinde olmakla birlikte vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunması ve serum kortizol seviyeleri ile ilişkili olması hem depigmente lezyonların varlığı nedeni ile hem de yüksek oranda eşlik eden

otoimmün diğerk hastalıkların varlığı nedeni ile gelişen stres reaksiyonuna bağlanmaktadır (118,141).

## **Sonuç**

Çalışmamız Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran çocuk ve erişkin yaş grubu vitiligo hastalarında yapılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde çalışmamızın avantajı; hasta ve kontrol grubunun oluşturulmasında yaş ve cinsiyet uyumunun sağlanmış olması ve bunun sonucunda değerlendirdiğimiz parametrelerin karşılaştırılabilir olmasıdır. Ancak çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve zaman içinde plazma  $\alpha$ -MSH ve diğerk parametrelerin nasıl bir seyir izlediğı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda tüm vitiligo hastalarında, hastalığın klinik tipinden, aktivitesinden, hastanın yaşından ve cinsiyetinden bağımsız olarak plazma  $\alpha$ -MSH düzeyleri düşük bulunmuştur. Hastalardan alınan serum örneklerinde, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum IL-1 $\alpha$  ve IL-6 vitiligo hastalarında yüksek bulunmuştur. Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ise kontrol grubu ile farklılık göstermemiştir. Hasta grubunda hem plazma ACTH düzeyi hem de serum kortizol düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur.

Otoimmün bir hastalık olan vitiligoda, uzun ve zor bir tedavi süreci gerekliliğinin olması ve kullanılmakta olan tedavi yöntemlerinin yetersiz kalabilmesi nedeni ile yeni tedavi arayışları halen sürmektedir. Yapılan çalışmalarda, melanokortinlerin insanlara sistemik uygulanımı ile melanogenezin arttığı ve pigmentasyonun indüklendiğı gösterilmiştir. Bu amaçla, çeşitli  $\alpha$ -MSH ve analogları sentezlenmiştir. Hatta analoglardan biri olan melanotan-I'in (MT-1), FDA desteğindeki klinik çalışmalarda deride pigmentasyonu sağladığı kanıtlanmıştır. Subkutan, intravenöz ve peroral melanotan-I uygulamaları karşılaştırılmış ve en etkili yolun subkutan uygulanım olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar henüz devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da, hastalarda  $\alpha$ -MSH düzeylerinin düşük olması ile bu analogların tedavide kullanılabileceğı yönünde sonuç elde edilmiştir. Vitiligoyla birlikteliğı sık olan otoimmün hastalıkların da  $\alpha$ -MSH ve analoglarının kullanımı ile immunolojik etkiler sayesinde suprese edilebileceğı de araştırılması gereken bir durum olabilir. Aynı zamanda tedavide kullanılabilecek olan  $\alpha$ -MSH analoglarının, IL-1 $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini de azaltabileceğı düşünülebilir. IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın melanosit proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Böylece melanogenezin ve melanosit

proliferasyonunun inhisyonunun engellenebileceği ve melanosit hasarının önlenebileceği düşünölebilir.

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktif ve stabil hastalar arasında farklılık göstermemesi, hastalığın seyri için bir belirteç olmadıklarını düşöndürmüştür. Aynı zamanda çocuk ve erişkin yaş grupları ve klinik tipler arasında da sitokin düzeyleri farklılık göstermemiştir. Bu da; inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinin, vitiligo hastalarının yaşları, cinsiyetleri, klinik tipleri ve aktivitelerinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda bir inflamasyon medyatörü olan TNF- $\alpha$ , kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak anti-TNF- $\alpha$  ajanların vitiligo tedavisinde denenmesi ve başarılı sonuçlar alınması üzerinde düşünölmesi gereken bir durumdur. Bizim çalışmamızda, hasta grubunda hem plazma ACTH düzeyi hem de serum kortizol düzeyi yüksek bulunmuştur. Vitiligo hastalarında hem depigmente lezyonların varlığının hem de otoimmün hastalık birlikteliğinin hastalarda stresi arttırdığı ve stres durumlarında ACTH ve kortizol düzeylerinin yüksek seyrettiğı bilinmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın hiçbirinde, ACTH ve kortizol düzeylerinin yüksekliğinin bir nedeni olarak kabul edilen otoimmün hastalıklar yoktur. Bu parametreler diğere stres faktörlerinin etkisi ile de yükselebildiğinden; yapılacak yeni çalışmalarda vitiligolu hastalarda ACTH ve kortizol düzeylerinin stres ile ilişkisi araştırılabilir.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, vitiligo hasta grubunda plazma  $\alpha$ -MSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Hasta grubunda hem plazma ACTH hem de serum kortizol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Serum TNF- $\alpha$  seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermedi. Vitiligo hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek serum IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri saptandı. Çocuk ve erişkin yaş grubu, kadın-erkek cinsiyet, aktif-stabil ve jeneralize-lokalize tip hasta grupları arasında  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Hastalarda plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin düşük bulunması, tedavide  $\alpha$ -MSH ve analoglarının sistemik olarak kullanılabilceğini ve gelecekteki tedavi yöntemleri arasında yer alabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, proinflamatuvar sitokin düzeylerinin de hastalığın seyri için bir belirteç olmadıkları saptanmıştır. Ancak anti-TNF- $\alpha$  ajanların da vitiligo tedavisinde denenmesi ve başarılı sonuçlar alınması üzerinde düşünülmesi gereken bir durumdur. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın hiçbirinde, ACTH ve kortizol düzeylerinin yüksekliğinin bir nedeni olarak kabul edilen otoimmün hastalıklar yoktur. Bu parametreler diğer stres faktörlerinin etkisi ile de yükselebildiğinden; yapılacak yeni çalışmalarda vitiligolu hastalarda ACTH ve kortizol düzeylerinin stres ile ilişkisi araştırılabilir.

## VII. ÖZET

Vitiligo Hastalarında Serum Melanokortin Seviyeleri Ve İnflamatuvar Sitokin Düzeylerinin Araştırılması

**Amaç-hipotez:** Çalışmamızda, vitiligo hastalarında hastalığın aktivitesi, süresi, klinik tipi ve hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre melanokortin seviyeleri ve inflamatuvar sitokin düzeyleri karşılaştırılarak hastalığın patogeneze katkıda bulunması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya klinik olarak vitiligo tanısı alan, 8-70 yaş arası 44 vitiligo hastası ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 44 sağlıklı birey alındı. Hastaların 15'i ve kontrol grubunun 13'ü çocuk yaş grubundaydı. Tüm vitiligo hastalarının ilk başvuru sırasında Wood lambası ile muayeneleri yapıldı. Hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve aktif-stabil oluşu sorgulandı. Katılımcıların plazma ve serumlarında  $\alpha$ -MSH, IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , kortizol ve ACTH düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Vitiligo hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma  $\alpha$ -MSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p < 0,0005$ ). Hasta grubunda hem plazma ACTH düzeyi ( $p = 0,008$ ) hem de serum kortizol düzeyi ( $p = 0,044$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Serum TNF- $\alpha$  seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermedi ( $p > 0,05$ ). Vitiligo hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek serum IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri saptandı ( $p < 0,0005$ ). Çocuk ve erişkin yaş grubu, kadın-erkek cinsiyet, aktif-stabil ve jeneralize-lokalize tip hasta grupları arasında  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Vitiligoda halen melanosit hasarının asıl nedeni bilinmemektedir; hastalığın otoimmün hastalıklar arasında yer aldığı düşünülmektedir. Uzun ve zor bir tedavi süreci gerekliliğinin olması nedeni ile yeni tedavi arayışları da sürmektedir. Çalışmamızda, vitiligo hastalarında, plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin cinsiyet, hastalığın aktivitesi, klinik tipi, süresi ve hastaların yaşı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Hastalarda plazma  $\alpha$ -MSH düzeylerinin düşük bulunması, tedavide  $\alpha$ -MSH ve analoglarının sistemik kullanılabileceğini ve gelecekteki tedavi yöntemleri arasında yer alabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, proinflamatuvar sitokin düzeylerinin de hastalığın seyri için bir belirteç olmadıkları saptanmıştır. Ancak anti-TNF- $\alpha$  ajanların da vitiligo tedavisinde denenmesi ve başarılı sonuçlar alınması üzerinde düşünülmesi gereken bir durumdur. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın hiçbirinde, ACTH ve kortizol düzeylerinin yüksekliğinin bir nedeni olarak kabul edilen otoimmün hastalıklar yoktur. Bu



parametreler diğer stres faktörlerinin etkisi ile de yükselebildiğinden; yapılacak yeni çalışmalarında vitiligolu hastalarda ACTH ve kortizol düzeylerinin stres ile ilişkisi araştırılabilir.

Anahtar kelimeler: Vitiligo, alfa-MSH, ACTH, kortizol, sitokin

İletişim adresi: Dr. Arzu Görgülü Eraslan

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Aydın/Türkiye

arzugorgulu@yahoo.com

## VIII. SUMMARY

Researching Serum Melanocortin Levels and Inflammatory Cytokine Levels in Vitiligo Patients

**Aim-hypothesis:** This study aims at contributing to the pathogenesis of vitiligo by comparing melanocortin levels and inflammatory cytokine levels according to the activity, duration, clinical type and to age groups and gender of the patients.

**Method:** Study population consisted of 44 vitiligo patients between the age of 8-70 who have got the diagnosis of vitiligo clinically and 44 healthy individuals with age and gender consistence as control group. 15 among the patients and 13 among the control group were 15 years old and below. All vitiligo patients were examined with Wood lamp during their initial admission. The age of onset of illness, its duration and activity-stability were questioned.  $\alpha$ -MSH, IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , cortisol and ACTH levels in the plasma and serum were measured.

**Results:** Plasma  $\alpha$ -MSH levels of vitiligo patients group were found statistically significant lower than those of the control group ( $p < 0,0005$ ). Both plasma ACTH level ( $p = 0,008$ ) and serum cortisol level ( $p = 0,044$ ) were found statistically significant higher in the patients' group versus the control group. Serum TNF- $\alpha$  levels did not yield a statistically significant difference between patient and control groups ( $p > 0,05$ ). Serum IL-1 $\alpha$  and IL-6 levels were observed statistically significant higher in vitiligo patients group ( $p < 0,0005$ ). No statistically significant difference was observed between  $\alpha$ -MSH, ACTH, cortisol, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  and IL-6 levels of child and adult age groups, female-male gender, active-stable and generalized-localized type patients ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** The actual reason of melanocyte destruction in vitiligo is still not known. It is assumed that the disease is among autoimmune diseases. Due to the fact that it requires a long and difficult treatment, new treatments are being sought. In our study, it has been found that plasma  $\alpha$ -MSH levels in vitiligo patients are not related to activity, clinical type and duration of the disease and age and gender of the patients. The fact that plasma  $\alpha$ -MSH levels were found as low in the patients leads to the assumption that the systemic use of  $\alpha$ -MSH and analogues is possible in treatment and that it can be among the treatment methods of the future. In this study, it was also observed that proinflammatory cytokine levels are not an indicator for the course of the disease. However, using anti-TNF- $\alpha$  agents in vitiligo treatment and having successful outcomes should be considered as well. None of the patients included in our study have autoimmune diseases which are regarded as a reason of high ACTH and cortisol levels.

As these parameters can increase with the effect of other stress factors, future studies can focus on the relation between ACTH and cortisol levels and stress in vitiligo patients.

Key words: Vitiligo, alpha-MSH, ACTH, cortisol, cytokine

Communication adress: Dr. Arzu Görgülü Eraslan

Adnan Menderes University Faculty of Medicine Dermatology Department

Aydın/Turkey

arzugorgulu@yahoo.com

## IX. KAYNAKLAR

1. Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 7th ed. New York: Mc Graw- Hill Book Company, 2008: 616-622
2. Denli Y, Acar MA, Sönmezoğlu Maraklı S, Yücel A. Vitiligo. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed.ler). Dermatoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1465-1490
3. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 2000: 1033-1042
4. Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary Disorders of the Skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnsons B (eds). Lever's Histopathology of the Skin, 8th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1997: 617-623
5. Kovacs OS. Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 647-666
6. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RMJGJ, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: A convergence theory. Exp Dermatol 1993; 2: 145-153
7. Karıncaoğlu Y., Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi. T Klin Tıp Bilimleri 2001; 21: 200-209
8. Tsatmali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte Function and Its Control by Melanocortin Peptides. The Journal of Histochemistry&Cytochemistry 2002; 50: 125-133
9. Pichler R, Crespillo C, Maschek W, Isabel E, Soriguer F, Sfetsos K, Auböck J. Plasma levels of  $\alpha$ -melanotropin and ACTH-like immunoreactivities do not vary by season or skin type in women from southern and central Europe. Neuropeptides 2004; 38: 325-330
10. Luger TA, Scholzen TE, Brzoska T, Böhm M. New Insights into the Functions of  $\alpha$ -MSH and Related Peptides in the Immune System. Ann N Y Acad Sci 2003; 994: 133-140
11. Millington GWM. Proopiomelanocortin (POMC): the cutaneous roles of its melanocortin products and receptors. Clinical and Experimental Dermatology 2006; 31: 407-412

12. Graham A, Westerhof W, Thody AJ. The Expression of  $\alpha$ -MSH by Melanocytes Is Reduced in Vitiligo. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 885: 470-473
13. Birol A, Kisa U, Kurtipek GS, Kara F, Kocak M, Erkek E, Caglayan O. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *Int J Dermatol* 2006, 45: 992-993
14. Luger TA, Brzoska T, Scholzen TE, Kalden DH, Sunderkötter C, Armstrong C, Ansel J. The Role of  $\alpha$ -MSH as a Modulator of Cutaneous Inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 232-238
15. Kalden DH, Schplzen T, Brzoska T, Luger TA. Mechanisms of the Antiinflammatory Effects of  $\alpha$ -MSH. Role of transcription Factor NF- $\kappa$ B and Adhesion Molecule Expression. *Ann NY Acad Sci* 1999; 885: 254-261
16. Ortonne JP. Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*, 1st ed. Edinburg: Mosby-Elsevier Science 2003; 947-973
17. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 1051-1076
18. Kopera D. Historical Aspects and Definition of Vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15:841-843
19. Millington GWM, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol* 2007; 46: 990-995
20. Arıcan O, Koç K, Kutluk R, Ersoy I. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatol* 2003; 13:4-10
21. Liu JB, Li M, Yang S ve ark. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 327-331
22. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993; 129: 994-998
23. Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Türk popülasyonunda vitiligo. XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Poster Kitabı, Antalya, 2000; 1-119
24. Bleehen SS, Anstey AV. Vitiligo. *Rook's Textbook of Dermatology*. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford, Blackwell Science, 2004; 39.1–39.65

25. 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
26. 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
27. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* 1994; 55(5): 981-990
28. Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat,* 2005; 14(4): 137-42, 144-45
29. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci.* 2006; 41(1): 3-10
30. Zamani M, Spaepen M, Sghar SS ve ark. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol* 2001; 145: 90-94
31. 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: 408-410
32. 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: 475-484
33. Arıcan Ö. Vitiligoda etyoloji, patogenezi ve klinik. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Derg,* 2004; 15: 55-60
34. Ongenaes K, Geel NV, Naeyaert JM. Evidence for an Autoimmune Pathogenesis of Vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 90-100
35. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest,* 2001; 81: 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. Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand?. *Pigment Cell Res* 1993; 6: 61-72
40. Yu J, Kao C, Yu C. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients nonsegmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 823-828
41. Cui J, Arita Y, Eisinger N. Characterization of vitiligo antigens. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 600-603
42. Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yechezkel G, Yuinau P, Fishman P. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 84-88
43. 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
44. 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
45. 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: 68-72
46. 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
47. 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
48. 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
49. Yu H-S, Chang K-L, Yu C-L, 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

50. 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
51. 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
52. 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
53. 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 interleukin 8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 969-973
54. Harning R, Cui J, Bystryń 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. Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RV, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Watson PF. The melanin-concentrating hormone receptor1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest*.. 2002; 109(7): 923-930
57. Bystryń JC. Immune mechanisms in vitiligo. *Clin Dermatol*, 1997; 15(6): 853-861
58. 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
59. Cui J, Arita Y, Bystryń JC. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1993; 100(6): 812-815
60. Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A. Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. *Türkderm*, 2003; 37: 269-273



61. 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
62. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: auto-immunity and immune responses. *Int J Dermatol*, 2006; 45(5): 583-590
63. Kao CH, Yu HS. Comparison of the effect of 8-Metoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 734-740
64. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders company, 2006: 853-868
65. 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
66. Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 2000; 13(8): 41-47
67. Riordan AT, Nahass GT. Occupational vitiligo following allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1996; 34(5): 371-372
68. 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
69. Hu Z, Liu JB, Ma SS et al. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 114-116
70. Lee D, Lazova R, Bologna JL. A figurate papulosquamous variant of inflammatory vitiligo. *Dermatology*, 2000; 200: 270-274
71. Downs AM, Lear JT, Dunnill MG. Polymorphic light eruption limited to areas of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, 1999; 24: 378-381
72. Koo SW, Suh CO, Hann SK. Vitiligo following radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol*, 1996; 135: 852-853
73. Kim DH, Kim CW, Kim TY. Vitiligo at the site of radiotherapy for malignant thymoma. *Acta Derm Venereol*, 1999; 79: 497
74. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 149-156
75. Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF. Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1996; 35: 738-740

76. 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
77. 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
78. Homan S, Yücel A, Denli YG ve ark. Psoriasis ve vitiligo birlikteliği. Ankara, XV. Prof. Dr. A Lütfü Tat Simpozyumu 2001;126
79. Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP ve ark. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology* 2005; 210: 26-30
80. Amato L, Gallerani I, Fuligni A ve ark. Dermatitis herpetiformis and vitiligo: report of a case and review of the literature. *J Dermatol* 2000; 27: 462-466
81. Galadari E, Mehregan AH, Hashimoto K. Ultrastructural study of vitiligo. *Int J Dermatol* 1993; 32: 269-271
82. 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
83. 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: 395-404
84. Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR. Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. *T Klin Dermatoloji*, 2001; 11: 168-173
85. Ongenaes K, Beelaert L, Van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *JEADV* 2006; 20:1-8
86. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat*, 2006; 17(5): 262-275
87. Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the treatment of vitiligo. *Drugs* 1992; 43: 490-498
88. Akyol M, Çelik VK, Özçelik S. 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: 24-26
89. Tüzün Y, Arzuhal N. Vitiligo tedavisi. *Dermatose* 2004; 3: 108-116

90. 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
91. Goldstein E, Haberman HF, Menon IA, Pawlowski D. Non-psoralen treatment of vitiligo. Part I. Cosmetics, systemic coloring agents and corticosteroids. *Int J Dermatol* 1992; 31: 229-236
92. 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
93. Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol*, 1994; 33(8): 584-587
94. Akman A., Yılmaz E. Vitiligoda dar band UVB tedavisi. *Türkderm* 2006, 40: 130-132
95. 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
96. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy-evidence-based analysis of the literature. *JDDG*; 2007; 5: 467-476
97. Sendur N, Karaman G, Saniç N, Savk E. Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment? *J Dermatolog Treat.* 2006;17(6):338-42
98. 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: 760-767
99. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol*, 1997; 15: 907-919
100. 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: 760-769
101. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *JEADV* 2007; 21: 1381-1385
102. Hara K. Vitiligo disease activity score. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 147-151
103. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner Phenomenon With Disease Activity and Therapeutic Responsiveness in Vitiligo Vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 407-413

104. Park HY, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Biology of Melanocytes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: Mc Graw- Hill Book Company, 2008: 591-616
105. Bologna JL, Orlow SJ. Melanocyte Biology. Dermatology'de. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). Dermatology, 1st ed. Edinburg: Mosby-Elsevier Science 2003: 935-944
106. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature 2007; 445: 843-850
107. Alhaidari Z, Olivry T, Ortonne JP. Melanocytogenesis and melanogenesis: genetic regulation and comparative clinical diseases. Veterinary dermatology 1999; 10: 3-16.
108. Pawelek JM. Approaches to Increasing Skin Melanin with MSH Analogs and Asynthetic Melanins. Pigment Cell Res 2001; 14: 155-160
109. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. Clinical and Experimental Dermatology 2002; 27: 578-584
110. Kılıçturgay K. İmmunolojiye giriş. 3. Basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83
111. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, Fabbri P. New Insights into the Pathogenesis of Vitiligo: Imbalance of Epidermal Cytokines at Sites of Lesions. Pigment Cell Res 2002; 15: 87-92
112. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ. Interleukins 1 $\alpha$  and 6 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  are Paracrine Inhibitors of Human Melanocyte Proliferation and Melanogenesis. J Invest Dermatol 1991; 96: 180-185
113. Money DP, O'Reilly, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. Ann Surg. 1990; 211: 124-9
114. Sklavounou A, Chrysomali E, Scorilas A, et al. TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 2000; 29: 370-375
115. Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, ve ark. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. Dermatology 2003; 207: 367-370
116. Jacob CO. Tumor necrosis factor alpha in autoimmunity. Immunol Today 1992; 13: 122-5

117. Tu CX, Gu JS, Lin XR. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Science* 2003; 31:73-78
118. Cucchi ML, Frattini P, Sanagostino G, Preda S, Orecchia G. Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res* 2003; 16:111-116
119. Dinarello AC. Interleukin-1. *Cytokine&Growth Factor Reviews* 1997; 4: 253-265
120. Wakefield PE, James WD, Samlasko CP, et al. Tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 675-85
121. Nowinski D, Höijer P, Engstrand T, et al. Keratinocytes inhibit expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vitro by an Interleukin-1 $\alpha$ -dependent mechanism. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 449-455
122. Swope VB, Sauder DN, McKenzie RC, Sramkoski RM, Krug KA, Babcock GF, et al. Synthesis of interleukin-1 alpha and beta by normal human melanocytes. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 749-753
123. Cronstein BN. Interleukin-6. A Key Mediator of Systemic and Local Symptoms in Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 11-5
124. Thody AJ et al. MSH peptides are present in mammalian skin. *Peptides* 1983; 4: 813-816
125. Hunt G, Todd C, Cresswell JE, Thody AJ.  $\alpha$ -Melanocyte stimulating hormone and its analogue NleDPhe $\alpha$ -MSH affect morphology, tyrosinase activity and melanogenesis in cultured human melanocytes. *J Cell Science* 1994; 107: 205-211
126. Hadley ME, Luevano-Haskell C. Proopiomelanocortin System. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 227-231
127. Hann SK, Chun WH, Park YK. Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol* 1997; 36: 353-355
128. Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17: 129-132
129. Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, Zhao XY, Ren YQ, Zhu YG, Zhang XJ. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 327-331

130. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA: Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 948-954
131. Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR: Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1992; 31: 621-623
132. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatric Dermastol* 2003; 20: 207-210
133. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği, yıllık poliklinik dökümleri, 2007-2008
134. Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 1999; 26: 653-657
135. Hann SK, Park YK, Chun WH. Clinical Features of Vitiligo. *Clin in Dermatol* 1997;15:891-897
136. Somorin AO, Krahn PM. Vitiligo: a study of 112 cases. *Ann Saudi Med.* 1997; 17: 125-127
137. Arıcan O, Kurutaş EB. Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17: 12-16
138. Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 202
139. Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007; 48: 751-762
140. Simon JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology* 2008; 216: 234-235
141. Metz JR, Geven EJW, van den Burg EH, Flik G. ACTH,  $\alpha$ -MSH and control of cortisol release: cloning, sequencing and functional expression of the melanocortin-2 and melanocortin-5 receptor in *Cyprinus carpio*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: 814-826

## X. EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Olur Metni

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR METNİ

Vitiligo, nedeni tam olarak bilinmeyen, epidermisten melanositlerin kaybı ile karakterize, sık görülen edinsel depigmentasyonla seyreden bir hastalıktır. Proopiomelanocortin (POMC); melanosit stimulan hormon ( $\alpha$ -MSH) ve ACTH hormonlarının prekürsörüdür; tümü melanokortinler olarak bilinmektedir. Deride POMC'un asıl ürünü  $\alpha$ -MSH'dır. POMC derive bir tridekapeptid olan  $\alpha$ -melanosit-stimulan hormonun immunité ve inflamasyon mediatörü olarak fonksiyon gösterdiği ve bir çok immunomodulator etkiye sahip olduğu bilinmektedir.  $\alpha$ -MSH; IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar ve immunomodulator sitokinlerinin üretimini azaltır. Son yapılan çalışmalarda vitiligodaki depigmentasyon sürecinde sitokinlerin önemli rol oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir. Düşük  $\alpha$ -MSH plazma seviyelerinin vitiligo ile ilişkili olduğu ve otoimmün depigmentasyon için immunoendokrin bir gösterge olabileceği düşünülmektedir. Nedeni halen bilinmeyen vitiligoda kanda sitokinlerin de olduğu bazı parametrelerin artmış olduğu bilinmektedir. ADÜTF Dermatoloji Anabilim Dalında vitiligo etyopatogenezine katkıda bulunulacağı düşünülen '**Vitiligo hastalarında serum melanokortin seviyeleri ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin araştırılması**' isimli bir araştırma yürütülmektedir. Bu çalışmada vitiligo hastalarında,  $\alpha$ -MSH, ACTH, kortizol ile inflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerinin yaş, hastalığın süresi ve aktivasyonu ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bu amaçla sizden sabah 8:00-9:00 saatleri arasında 8-10 saatlik açlık sonrasında kan örnekleri alınacaktır. Araştırmada 90 gönüllünün yer alması planlanmıştır. Bu çalışma için kullanılacak testler ve tetkiklerin ücretleri tarafınıza ve kurumunuza ödettirilmeyecektir. Bu yükümlülük çalışma ile sınırlıdır. Hastalığınız için gereken diğer izlem ve tetkikleri kapsamamaktadır.

Bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Araştırmaya katılmayı reddedebilir ya da herhangi bir aşamasında araştırmadan çıkabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da yararınıza engel teşkil etmeyecektir. Sizi izleyen hekimler, etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere ulaşabilir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu belgeyi imzalamakla bu durumu kabul etmiş olursunuz. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda size bildirilecektir.

Araştırma sırasında ek bilgi alabileceğiniz kişiler Prof.Dr. Neslihan Şendur, Dr. Arzu Görgülü Eraslan, Prof.Dr. Gökşun Karaman, Prof. Dr. Ekin Şavk, Yrd. Doç. Dr. Meltem Uslu'dur. Araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde Dr. Arzu Görgülü Eraslan'a başvurabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no, varsa faks no.)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no varsa faks no)

Açıklamalar yapan araştırmacının Adı, İmzası, Tarih

Dr. Arzu Görgülü Eraslan

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası, Tarih, Görevi:

Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

EK-2: Bilgilendirilmiş Olur Formu

**BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

1. Aşağıda imzası olan ben “Vitiligo hastalarında serum melanokortin seviyeleri ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin araştırılması” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.
2. Bu çalışmayı yürüten Dr. Arzu Görgülü Eraslan/Prof.Dr. Neslihan Şendur/Prof. Dr. Göksun Karaman/ Prof. Dr. Ekin Şavk/Yrd. Doç. Dr. Meltem Uslu çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.
3. Dr. Arzu Görgülü Eraslan /Prof.Dr. Neslihan Şendur/Prof. Dr. Göksun Karaman/Prof. Dr. Ekin Şavk/Yrd. Doç. Dr. Meltem Uslu’ya çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.
4. Dr. Arzu Görgülü Eraslan /Prof.Dr. Neslihan Şendur/Prof. Dr. Göksun Karaman/Prof. Dr. Ekin Şavk/Yrd. Doç. Dr. Meltem Uslu’ya hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, gizlilik ve etik kurallara uygun olmak kaydıyla ve hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.
5. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Dr. Arzu Görgülü Eraslan /Prof.Dr. Neslihan Şendur/Prof. Dr. Göksun Karaman/ Prof. Dr. Ekin Şavk/Yrd. Doç. Dr. Meltem Uslu ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.
6. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.
7. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

**OKUDUM VE ONAYLADIM.**

Hastanın adı, soyadı, adresi .

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :



EK-3: Olgu Rapor Formu

**VİTİLİGO HASTALARININ TAKİP FORMU**

TARİH:

HASTA NO:

ADI-SOYADI:

DOSYA NO:

YAŞ:

CİNSİYET:

EK HASTALIK ÖYKÜSÜ: (DM, TİROİD HST., PERNİSYÖZ ANEMİ,...):

MESLEK:

DERMATOLOJİK İNCELEME:

WOOD BAKISI:

YENİ LEZYON ÇIKIŞ ZAMANI:

LEZYONLARDA GENİŞLEME:

KLİNİK TİPİ:

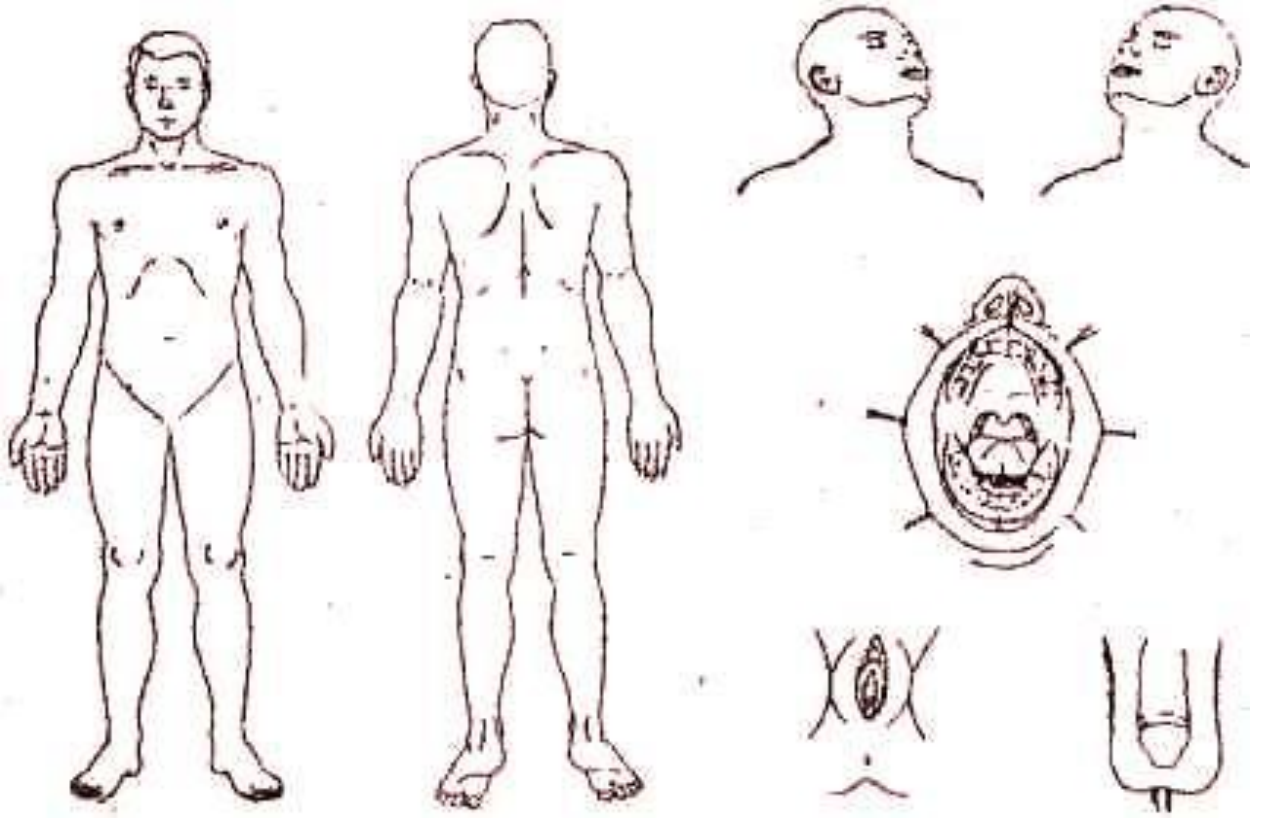
HASTALIK SÜRESİ:

HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI:

AİLE ÖYKÜSÜ:

ALDIĞI TEDAVİLER:

- FOTO(KEMO)TERAPİ:
- TOPİKAL STEROİD KREM/MERHEM:
- TOPİKAL PİMEKROLİMUS KREM:
- DİĞER:



#### VİTİLİGO HASTALIK AKTİVİTE SKORU (VİDA SKORU):

Hastalıkta Aktivasyon Son 6 Hafta İçinde İzlenmişse: Skor +4

Hastalıkta Aktivasyon En Son 3 Ay Önce İzlenmişse: Skor +3

Hastalıkta Aktivasyon En Son 6 Ay Önce İzlenmişse: Skor +2

Hastalıkta Aktivasyon En Son 1 Yıl Önce İzlenmişse: Skor +1

Hastalık Son 1 Yıldır Stabilse: Skor 0

Hastalık Son 1 Yıldır Stabilse ve Spontan Repigmentasyon Varsa: Skor -1

$\alpha$ - MSH:

ACTH:

KORTİZOL:

TNF-  $\alpha$ :

IL-1  $\alpha$ :

IL-6: