

Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi

VITILIGO: ETIOPATHOGENESIS, CLINIC AND TREATMENT

Yelda KARINCAOĞLU*, Gürsoy DOĞAN**

* Uz.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MALATYA

Özet

Vitiligo, sık rastlanılan, melanosit kaybı ile giden depigmente maküllerle karakterize bir deri hastalığıdır. Vitiligo makülleri melanosit yıkımı sonucu oluşmaktadır. Hastalığın nedeni bilinmemekle birlikte otoimmünite, otositotoksite ve nöral teoriler ileri sürülmektedir. Bu makalede vitiligo hastalığının klinik özellikleri, melanosit yıkımına neden olabilecek teorilerin mekanizmaları ve tedavi uygulamalarındaki temel bilgilerle birlikte yenilikler aktarılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo, Etiyopatogenez, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:200-209

Summary

Vitiligo is a relatively common skin disease characterised by development of patchy depigmented macules. The destruction of melanocytes is the cause of depigmented maculae. Although the cause is unknown, various theories such as the autoimmune, auto-cytotoxic, and neural hypotheses have been proposed. In this article, clinical characteristics of vitiligo disease, mechanism of the theories causing destruction of melanocyte and the basic information about their medical treatment as well as the recent improvements, are being quoted.

Key Words: Vitiligo, Etiopathogenesis, Treatment

T Klin J Med Sci 2001, 21:200-209

Vitiligo, nispeten sık rastlanan, melanosit kaybı ile giden lokal veya yaygın depigmente maküllerle karakterize, akkiz bir deri hastalığıdır. Vitiligo kelimesi muhtemelen Latince olan "vitium" (kusur veya leke) veya "vitellus" (derinin beyaz lekesi) kelimelerinden köken almaktadır (1-5,6). Roma doktorlarından Celsus vitiligo kelimesinin kullanıldığı ilk belgeyi Milattan Sonra birinci yüzyılda yazmıştır. Milattan Önce 1500 ile 1000 yıllarında Hint literatürlerinde "kilas" ("kil" beyaz, "as" atmak, yayılmak) ve "palita" ("pal" gri, eski ve yaşlı) derinin beyaz makülleri için kullanılan kelimelerdir (4).

İnsidans ve Epidemiyoloji

Vitiligo tüm dünyada lökodermanın göreceli olarak en yaygın nedenidir. Muhtemel sıklığı %1-2 arasında olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda %0.14 ile %8.8 gibi farklı rakamlar da bildirilmiştir (1,4,7,8).

Vitiligo genellikle çocukluk veya genç erişkin yaşta başlamakla birlikte, yaklaşık yarısında 20 yaşından önce

başlar ve insidansı yaşla birlikte azalır (1,4,7). Her iki cinsde de yaklaşık olarak eşit sıklıkta görülür. Birkaç çalışmada kadınlarda vitiligonun daha sık görüldüğü belirtilmesine rağmen, bunun kadınların hastalığı kozmetik olarak daha çok sorun yapmalarından kaynaklandığı belirtilmiştir (1,4). Vitiligolu yakını bulunanlarda hastalığın ortaya çıkışı erken yaşlarda olmaktadır. Olguların %25-30'unda aile hikayesi mevcuttur. Genetik geçiş şekli tam olarak aydınlatılmamıştır (1,9).

Tüm ırklarda görülür. Tropikal bölgelerde ve koyu derili insanlarda vitiligo prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Hastaların %85-89'unun güneşlenme ile yanık oluşmadan esmerleştiği saptanmış ve vitiligo hastalarının sıklıkla tip IV deri pigmentasyon derecesine sahip olduğu gösterilmiştir (1).

Etiyoloji

Vitiligonun etiyolojisi bilinmemekle beraber, multi-faktöryel olduğu ileri sürülmektedir. Genetik predispozisyonun varlığı ve bir çok tetikleyici faktörler hastalığın nedeni olarak görünmektedir (1,4).

Hereditör faktörlerin vitiligo gelişiminde kısmen etkili olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar vitiligolu hastaların akrabalarının dörtte biri ile üçte birinde hastalığın olduğunu göstermiştir (4,9). Vitiligo hastalarında ve

Geliş Tarihi: 19.05.2000

Yazışma Adresi: Dr.Yelda KARINCAOĞLU
Turgut Özal Tıp Merkezi
Dermatoloji AD, MALATYA

ailelerinde genetik geçişin otozomal dominant veya otozomal resesif olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu hastalarda eritrositler üzerinde kromozom 1 üzerindeki RH, kromozom 2 üzerindeki ACP1 ve kromozom 4 üzerindeki MN bölgeleri gibi çok sayıda otozomal alan tespit edilmiştir. Bu da multifaktöriyel genetik geçişi desteklemektedir (4,10). Vitiligonun genetik aktarımının tek lokuslu basit Mendel-yen geçişe uymayan, en az dört veya daha çok sayıda resesif bağımsız allelik yapıda olabileceği bildirilmiştir. Ailesinde vitiligo hastalığı olan bireylerin hastalığa yakalanma olasılığı kontrol gruplarına göre dört kez daha artmıştır (4,9,10).

İnsan lökosit antijenleriyle (HLA: Human Leucocyte Antigen) ilgili birçok etnik gruba ait çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle tutarlı değildir. Çalışmalarda B 13, DR 4, BW 35, BW 60, A 2 antijen mevcudiyeti ile vitiligo arasında belirgin ilgi olduğu bildirilmiştir (10-16). Ailesel vitiligolu olgularda HLA BW 46 ve erişkin vitiligo olgularında ise BW 60 antijeni sık olarak bulunmuştur (12,13). HLA antijen tiplerinin bölgesel ve etnik farklılık gösterebileceği vurgulanmaktadır. Sonuç olarak vitiligoda hereditenin rolü kabul edilmekte, fakat multifaktöriyel genetik geçiş üzerinde durulmaktadır (10,12).

Patogenez

Vitiligo etiopatogenezi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. En çok üzerinde durulan üç teori hala güncelliğini korumaktadır. Bunlar, humoral veya hücrel immünolojik olayların sonucunda melanositlerin tahrip olduğu görüşünü ortaya koyan otoimmün teori, nöral mediatörlerin melanositlerin üzerine tahrip edici etkilerine dayanan nöral teori ve melanin sentezindeki ara maddelerin ve metabolitlerin toksik etki göstererek melanositlerin tahrip olmalarına yol açtığı otositotoksik teoridir (1,4,9,17).

a) Otoimmün teori: Vitiligo ve otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi ve derideki inflamatuvar değişiklikler otoimmün teorinin temelini oluşturmaktadır. Vitiligolu hastalarda multipl glandüler yetersizlikler, tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, tip I diabetes mellitus, Addison hastalığı ve otoimmün hipoparatiroidizm gibi otoimmün hastalıklara sık rastlanır (1,18).

Vitiligolu olgularda hem hücrel hem de humoral anomaliler tanımlanmıştır. 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 melanosit yüzey antijenlerine karşı antikor tespit edilmiş ve özellikle hastalığın yaygın ve aktif olduğu durumlarda, antikor düzeyi ile korelasyon olduğu gösterilmiştir (18,19). Ayrıca bu hasta gruplarının yaklaşık %80'ninde 40-45 kd, 75 kd genel doku antijenlerine, 65 kd ve 90 kd pigment hücreleri-spesifik antijenlerine karşı antikor saptanmıştır (20-24). Tirozinaz enzimine karşı gelişen antikor hem yaygın hem de lokalize vitiligoda gös-

terilmiş; antikor aktivitesi hastalığın aktif döneminde, sabit olduğu döneme göre daha belirgin bulunmuştur (1,25).

Nonsitotoksik, antikeratinosit intrasellüler antikorlar hastalığın aktivitesi ve şiddeti ile korelasyon gösterirler (21). Artmış antikor titresi direkt olarak yapısal bağlantılı bileşik olan benzenlere (fenoller, katekol, hidrokinon, ve hidrokinonun monobenzil eteri gibi) karşıdır ve bu depigmentasyona neden olur (26). Bir çalışmada vitiligo olgularında insan melanoma hücrelerine karşı gelişen spesifik IgA'nın varlığı gösterilmiştir. Bununla birlikte başka bir çalışmada vitiligolu hastaların serumunda anti-pigment IgG1, 2 ve 3 bulunmuştur (4).

Periferel T lenfositlerin analizi hastalığın patogenezini anlamada katkıda bulunmaktadır. Otoimmün hastalıklarda kanda CD4⁺ T lenfositler sıklıkla artmıştır (1,4,13). Bazı çalışmalarda, stabil vitiligolu olgularda periferel CD4⁺ T lenfositlerin ve CD4⁺/CD8⁺ oranlarının artmış olduğu saptanmıştır (27,28). Bazılarında ise periferel CD4⁺ T lenfositlerin ve CD4⁺/CD8⁺ oranlarının azaldığını bildirmişlerdir (29,30). Başka bir çalışmada ise hastalığın seyrine göre CD4⁺ ve CD8⁺ konsantrasyonlarının farklı olduğu, aktif hastalık sırasında belirgin değişiklikler olduğu ve T helper ve supresörlerin azaldığını gösterilmiştir (31). Aktif vitiligolu hastaların biyopsilerinde T hücre antikorları ve CD4⁺/CD8⁺ oranının azaldığı gösterilmiştir. T lenfosit fonksiyon göstergesi olan IgG immunoglobulinin migrasyon inhibisyon faktör seviyesinin ve sirküler immün kompleks düzeyinin aktif vitiligolu hastalarda belirgin olarak artmış olduğu saptanmıştır (32).

Hayvan modelleri otoimmün hipoteze olan güveni arttırmaktadır. Vitiligolu kedi, köpek ve atlarda 85 kd pigment yüzey antijenlerine karşı antimelanosit antikorlar tespit edilmiştir. Ayrıca tüylerde beyazlaşma ile karakterize Smythline tavuklarında depigmentasyon immunsupresif tedavi veya bursektomi ile azalabilmektedir (33,34).

b) Nöral teori: Nöral hipotez sinir uçlarından salgılanan nörokimyasal mediatörlerin pigment hücrelerini tahrip ettiği temeline dayanmaktadır. Bu hipotezi destekleyen bulgular: Vitiligo lezyonlarının paralizili ekstremiteler üzerinde yayılması, viral ensefalit, multipl skleroz ve Horner sendromuna eşlik etmesidir. Vitiligonun emosyonel stres sonrası başlaması ve segmental tutulumun olması da nöral teoriyi desteklemektedir (1,4).

Melanositler de, sinir hücreleri gibi embriyolojik olarak nöral krestten köken alırlar. Vitiligo maküllerinde, yanındaki normal deriye göre terleme daha fazla, lokal ısı daha yüksek ve kanama zamanı daha uzundur. Ayrıca lezyon ortasında ve periferinde otonomik sinir hücrelerinde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler ve dermal Schwann hücrelerinin %75'inde "basement" membranda kalınlaşma gözlenmiştir. Hastaların yarısında minör aksonal hasar olduğu bildirilmiştir (1).

Bu hipotezi destekleyen biyokimyasal bulgular; asetilkolinin depigmentasyona neden olması ve lezyon kenarındaki melanositlerde dopa oksidaz aktivitesinin

baskılanmasıdır. Asetilkolin esteraz aktivitesi repigmente deride görülürken depigmente deride görülmemektedir (1,35). Tirozin hem epinefrin, hem de melanin sentezinde bir substrattır. Epinefrin ratlara enjekte edildiği zaman depigmentasyona neden olmaktadır. Epinefrin ve melanin prekürsörleri arasındaki kimyasal benzerlikler nedeniyle, epinefrin oluşumu esnasında sinir uçlarından salınan çeşitli ara ürünler melanositleri zedeleyici etkiye sahip olabilirler (1,4). Depigmente alanlardaki keratinositlerde, beta-adrenerjik reseptörlerle ilişkili kalsiyum transportunda defekt bulunmuştur. Bunun sonucunda, bu hücreler presinaptik sinir sonlanmasından bağımsız olarak katekolamin sentezleyebilirler. Bu hastalarda epidermal ve plazma norepinefrin düzeyleri artmıştır. Melanin biyosentezinin regülasyonunda kofaktör olan 6-tetrahidrobiopterin, L-tirozinden L-fenilalanin dönüşümünde ve L-dopadan L-tirozin hidroksilaz oluşumu için hız kısıtlayıcı bir kofaktördür. Aktif vitiligolu hastaların epidermisinde biopterin artmıştır; bunun sonucunda hidrojenperoksit birikmesi olur. Hidrojen peroksidin ani artışı sitotoksiktir ve depigmentasyona neden olur (1). Etkilenen alanlarda epinefrin düzeyleri belirgin olarak azalmıştır. Norepinefrin düzeyleri ise, lezyon bölgesinde dört kat ve lezyon olmayan bölgede ise iki kat daha fazladır. Epinefrin plazma düzeyi normal olmasına rağmen, norepinefrinin plazma düzeyinde artış saptanmıştır (4). Vitiligo alanlarındaki melanosit ve keratinositlerde monoamin oksidaz aktivitesinin artması sonucu norepinefrin 4 kat fazla sentez edilirken, epinefrin sentezi azalmıştır (36).

İmmunohistolojik çalışmalarla vitiligo lezyonlarının kenarında, nöropeptid Y (NY) ve vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) immunoreaktivitesinin arttığı ileri sürülmüştür. Genel olarak nöron belirleyicileri olan PGP95, P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP: Calcitonin Gen-Related Peptide), VIP, NY'e karşı antikolar incelenmiş, sadece NY'ye karşı belirgin reaktivite izlenmiştir ve miktarında artış saptanmıştır. Bunun eksojen veya endojen uyarılara bağlı olarak salınımında bir artışa bağlı olabileceği düşünülmüştür. NY'de saptanan bu artışın melanosit tahribine neden olduğu ve immunolojik mekanizmaların aktivasyonunu başlatabileceği düşünülmektedir (1,37).

Vitiligo hastalarının lezyon alanlarının kenarında tümör nekroz faktör- α (TNF- α), intersellüler adhezyon molekül (inter celluler adhesion molecule: ICAM-1) ve interferon gama düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bir in vitro çalışmada melanositlerde nörotensin, nöropeptid, uyarılmış TNF- α düzeyleri normale göre 500 kat ve ultraviyole B (UVB) sonrasına göre ise 50 kat daha fazla bulunmuştur, bu da nörojenik kontrolün olasılığını desteklemektedir (38).

c) Ototoksik teori: Melanin sentezi sırasında ortaya çıkan tirozin analogları ve ara ürünler melanositler için oldukça toksiktir (1,4). Bu ara ürünlerden indol ve serbest radikaller melanositlerde birikerek hücre hasarına neden olmasının yanı sıra, hücrel antijeniteyi de değiştirebilirler.

Değişen melanosit antijenitesinin sonucunda vitiligo oluşabilir. Ayrıca hücre içinde biriken serbest radikaller genetik mutasyona da neden olurlar (17).

Bazı çalışmalarda melanosit yakınında az da olsa lenfositik infiltratın gösterilmesi otositotoksik teoriyi desteklemektedir. Bu görüş melanotropine maruz kalmayla birlikte prekürsör moleküllerin melanositlerin hastalığa yakalanma eğilimini arttırdığını gösteren çalışmalarla da desteklenmektedir (39).

Otositotoksikite ile ilgili önerilen başka bir teori ise melanosit membranında serbest radikal koruyucusu olarak bulunan tioredoksin redüktazın inhibisyonudur. Kalsiyum ile inhibe olan bu enzim, vitiligolu hastaların keratinosit membranlarında kontrollere göre daha az konsantrasyonlarda bulunmuştur. Artmış ekstrasellüler kalsiyum düzeyi, tioredoksin redüktazı inhibe ederek süperoksit radikallerin artmasına neden olur. Bunun sonucunda vakuolizasyon gelişir ve hücre ölümü olur. Gerçekte, melanositler içindeki kalsiyum düzeyinin artmasının da vitiligoda ultraviyole A (UVA) tedavisinin mekanizmasında önemli olduğu düşünülmektedir (40,41).

Bir çalışmada melatonin reseptör hipotezini ileri sürmüştür. Bu hipotezde; aktive olan melatonin reseptörleri ile melanositler içindeki bozulmuş melanogenezis sayesinde melanositlerin destrüksiyona uğradığı ileri sürülmüştür. Gerçekte, rodentlerdeki melatonin tirozinaz aktivitesini inhibe etmeden melanin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Melanin sentezinin tirozinaz basamağından sonra inhibe olması melanositler içinde önemli miktarda serbest radikallerin ve toksik ara maddelerin birikmesine neden olur. Bunun sonucunda melanosit hasarı ve yıkımı olur. Bu hipotez otoimmün teori ile kombine edilebilir. Bozulmuş melanogenezis sonucu oluşan değişmiş melanositin kendi içindeki maddelere veya değişmiş yüzey antijenine karşı otoimmün yanıtı provoke ettiği öne sürülmektedir (5,42).

Bilindiği üzere vitiligolu hastalarda psikolojik stres veya fiziksel olaylar gibi çeşitli travma öyküleri sıktır. Bu durum presinaptik hücrelerden genellikle katekolamin salınımının artmasına neden olur. Artmış katekolamin sonucu vazokonstriksiyon ve epidermal-dermal hipoksi gelişir ardından ise re-oksijenizasyon meydana gelir. Bu da serbest oksijen radikallerinin ve toksik maddelerin artmasına neden olur. Hücrel hipoksi ve re-oksijenizasyonunun hasar düzeyi hücrel antioksidan düzeyine bağlıdır (43). Schallreuter ve arkadaşları vitiligo hastalarının lezyonlu ve normal derilerinde suda indirgenen bir enzim olan katalazın azaldığını, bunun sonucu olarak da hücre ölümünün gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir (38). Passi ve arkadaşları aktif vitiligolu hastaların epidermisinde ubikuinol, vitamin E, indirgenmiş glutatyonun ve fosfolipidin poliansatüre yağ asitlerinin kontrol grubuna göre belirgin azalmış olduğunu ve bunun sonucunda lipoperoksidatif süreç geliştiğini saptamışlardır. Bundan dolayı aktif vitiligo hastalarında ubikuinol, vitamin E, selenyum ve metionin gibi antioksidan kullanımının hem sirkülasyondaki hem de epidermal

havuzdaki konsantrasyonlarını arttırarak tedavi edici rolü olabileceğini savunmaktadırlar (44). Ayrıca dopaminin otooksidasyonu sonucu oluşan hidroksidopaminin, serbest radikallerin meydana gelmesine neden olarak insan melanom hücrelerini öldürdüğü tespit edilmiştir (4).

Vitiligo etiopatogenezinde bakterilerin rolü üzerinde de durulmuştur. Vitiligoda, enfeksiyon ajanlarına karşı gelişen immuniteye bağlı olarak tahrip edilen enfektif ajan veya ajanın etkilediği hücreler antijenik olarak melanositi taklit edebilir. Vitiligoya benzer hipopigmente lezyonlarla karakterize leprada asıl hedef hücre olan Schwann hücreleridir. Ayrıca lepra olgularında vitiligo sıklığı kontrol gruplarına göre daha fazladır. Schwann hücreleri ile melanositler aynı doğurucu hücreden köken alırlar. Bu bilgilerin ışığında melanositlerin enfeksiyöz ajanlarla mı yoksa Schwann hücrelerine benzeyerek mi yıkıldıkları araştırılmıştır. Mikobakteri leprada "sıcak şok proteinin (heat shock protein=hsp)" dominant antijen gibi davranarak immün cevabı başlattıkları tespit edilmiştir. Stres ortamlarında ise bu antijenin sentezinin arttığı bulunmuştur. İlginç olarak vitiligo genellikle stresli şartlarda şiddetlenir. Oldukça spekülatif olmakla beraber lepra ve vitiligoda melanositler benzer ya da aynı antijenik mekanizmalara karşı oluşan immünolojik reaksiyonlarla yıkıldıkları öne sürülmektedir (17,45).

Benzer mekanizmalarla virüslerin de vitiligo etiopatogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Grimes ve arkadaşları, çalışmalarında vitiligolu 29 hastada deri biyopsilerinde, olguların %38'inde sitomegalovirus'e ait DNA varlığını göstermiş, kontrol gruplarında ise hiç rastlanmadığını tespit etmişlerdir. Sitomegalovirusün bazı vitiligo hastalarında tetikleyici olarak rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir (46).

Le Poole ve arkadaşları vitiligo etiopatogenezini ile ilgili çeşitli teorilerin bir araya getirilip tek birleşik (convergence) teori halinde tüm vitiligo fenomenlerinin açıklanabileceğini önermişlerdir (Şekil 1). Sonuçta, stres durumu, toksik bileşiklerin birikmesi, enfeksiyon, otoimmünite, mutasyon, değişmiş hücresel çevre ve bozulmuş melanosit migrasyonu ve/veya proliferasyonu gibi bir çok faktörün çeşitli oranda vitiligo etiopatogenezinde etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (17).

Tetikleyici Faktörler

Ruhsal veya fiziksel bir travmayı takiben vitiligonun meydana gelmesi sık rastlanılan bir durumdur. Stres yükünü arttıran işten ayrılma, bir yakının kaybı, kaza, hastalık sık karşılaşılan durumlardır. Isı ve ultraviyole ışını, basınç gibi fiziksel travmalar sonrasında lezyonların başlaması veya yeni lezyonların gelişimi de sık görülen bir olaydır. Bu olay Koebner fenomeninin vitiligoda varlığı ile ilgili bir bulgudur. Vitiligo lezyonlarının güneş ışığına maruz kalan alanlarda ve vücudun nispeten sıcak bölgelerinde oluşması da dikkat çekicidir (1,9).

Klinik Özellikler

Vitiligo; süt-beyazı rengine, oval veya yuvarlak, kenarları girintili çıkıntılı, epidermal değişikliğin izlenmediği maküllerle karakterizedir. Her boyutta rastlanılan lezyonlar genellikle çevreye doğru genişleyerek birleşirler (4,9).

Bununla beraber tipik vitiligo lezyonları üzerinde çeşitli varyasyonlar vardır. Trikrom vitiligo; tipik vitiligo makül rengi ile normal deri rengi arasında açık kahverengini içeren (üç ayrı renk) maküller için kullanılan terimdir. Kuadrikrom vitiligo; dört renk içeren maküllerdir; repigmente perifoliküler veya marjinal hiperpigmente lezyonlardır ve özellikle koyu renk deri tipinde görülür. Pentakrom vitiligo; beyaz, açık kahverengi, kahverengi hiperpigmente, mavi-gri hiperpigmente, ve normal deri rengi olmak üzere beş rengi içeren lezyonlardır (1,6,47). İnflamatuvar vitiligo; eritematöz, sınırları deriden kabarık tinea versikolor lezyonlarına benzer özelliktedir. Eritem güneş gören lezyonlar üzerinde olur, ancak vitiligo lezyonları tek başlarına klinik olarak inflamatuvar dermatozlara benzemezler. Konfetti maküller, 1-2 mm çaplı tipik renkte herhangi bir bölgede veya perifoliküler olarak yerleşen lezyonlar için kullanılan terimdir (1,6).

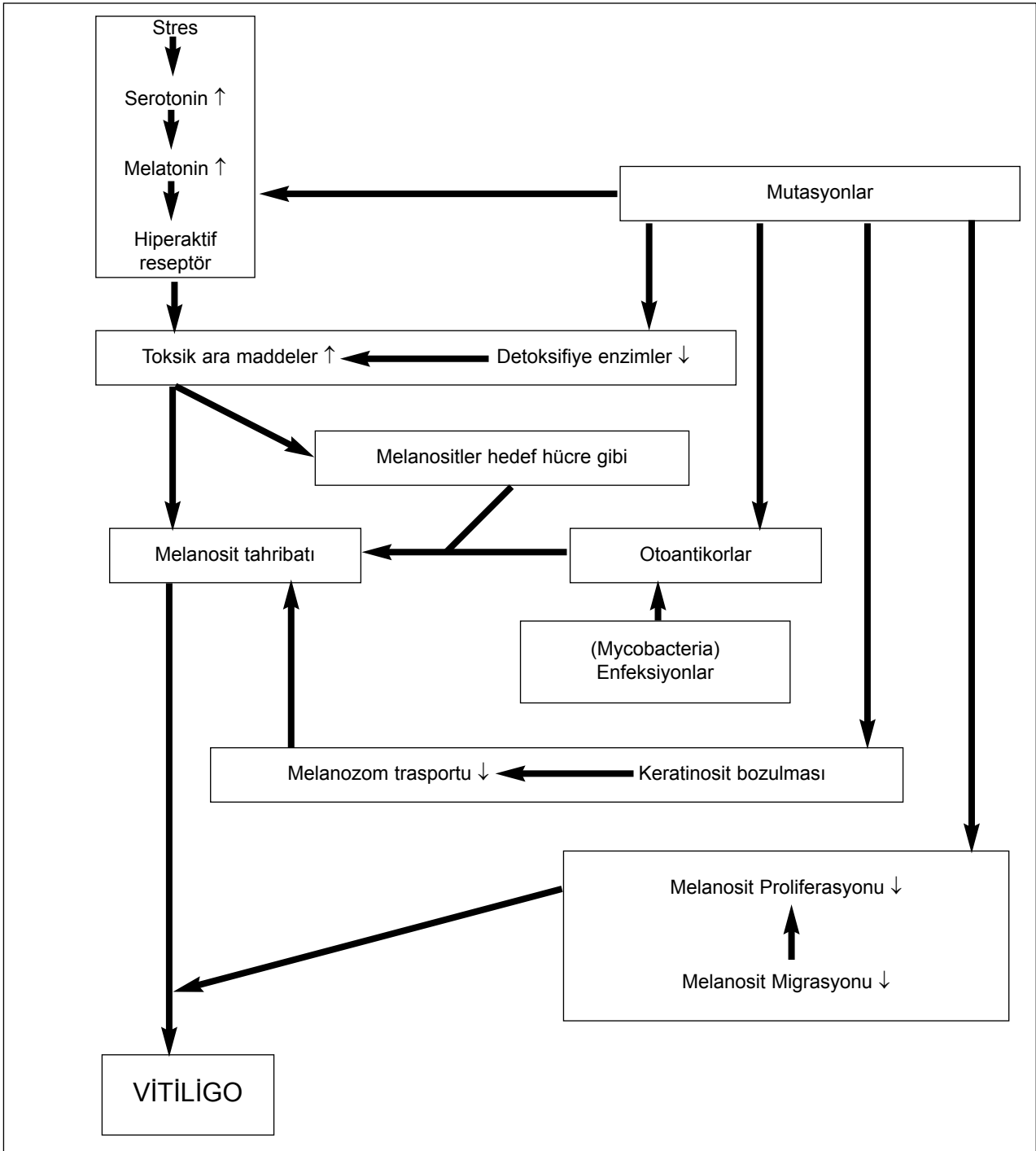
Vitiligo, hastalığın yaygınlığına ve yerleşme bölgelerine göre sınıflandırılır.

Jeneralize vitiligo en sık rastlanılan vitiligo tipi olup, birkaç adetten yaygın maküllere kadar oluşabilen bilateral, simetrik lezyonlardır. En sık interfalangial eklemler, metakarpal/metatarsal eklemler, dirsekler ve diz gibi ekstensör yüzeylerde yerleşir. Diğer etkilenen alanlar, el bileği volar bölgesi, malleoller, umbilikus, lumbosakral bölge, anterior tibia ve aksilladır. Vitiligo lezyonları gözler, burun, kulaklar, ağız ve anus gibi periorifisial bölgelerde de yerleşebilirler. Periungal tutulum tek başına veya mukozal tutulum ile birlikte görülür. Akrofasiyal vitiligo parmakların distal bölgeleri ile yüzde periorifisial alanların tutulumudur (1,4,9).

Üniversal vitiligo tüm vücut yüzeyinin depigmentasyonu ile karakterizedir. Multipl endokrinopati ile birlikte en sık görülen vitiligo formudur (1,4).

Fokal vitiligo lokalize, dermatomal olmayan, izole az sayıdaki depigmente maküller için kullanılan bir terimdir. Vitiligolu çocukların yüzde yirmisinde bu tip vitiligo vardır (1).

Segmental vitiligo asimetrik, dermatomal yerleşimli depigmente lezyonlardır. Bu özel tip vitiligo sabit seyirlidir ve otoimmün hastalıklarla birlikteliği yoktur. Segmental vitiligo jeneralize vitiligoya göre daha erken yaşlarda başlar ve ailesel değildir. Etkilenen hastalarda mevcut lezyonlara uzak bölgelerde veya simetrik olarak yenilerinin ortaya çıkması olası değildir. Bu tipte Koebnerizasyon karakteristik değildir. Vitiligolu erişkinlerin %5'inde, çocukların ise %25'inde bu patern vardır. Trigeminal alan %50 ile en sık tutulan alandır, bunu %23 ile boyun ve %17 ile gövde izler. Multipl alan tutulumu %13'ten fazladır. Vakaların yaklaşık



Şekil 1. Vitiligo etiopatogenezi için ileri sürülen "Birleşik Teori".

yarısında poliozis (beyaz saç) birlikteliği vardır. Çeşitli çalışmalarda vitiligo hastalar içinde segmental vitiligo oranı %5 ile 28 arasında bulunmuştur (1,6,48).

Mukozal tutulum sıklığı az değildir. Dudaklar, meme başı çevresi, genitaler ve jinja tutulabilir. El içi ve ayak tabanı bölgeleri de sık olarak tutulur, fakat Wood ışığıyla

muayene edilmeksizin özellikle deri tipi I, II olan bireylerde fark edilmeyebilir (1).

Deride meydana gelen depigmente maküllerin varlığının yanı sıra lökotişiya (poliozis), prematür saç beyazlanması, halo nevus ve alopesi areata normal popülasyona göre vitiligo hastalarda daha sık izlenir. Löktişiya hasta-

ların %9-45'inde ve genellikle de depigmente maküllerin üzerinde izlenir. Ancak saçlı deride depigmente makül olmaksızın da saçlarda lökotrişiya oluşabilmektedir. Prematür saç beyazlaması vitiligolu olguların %37'sinde görülmektedir. Yaygın beyaz saçlar kötü prognoz belirtisi olarak görülebilmektedir. Alopesi areata gelişimi olguların %16'sında tespit edilmiştir (1,4).

Göz Bulguları: Vitiligo hastalarının normalde göz şikayetleri yoktur fakat iris ve retinal pigment anomallikleri olabilir. Dikkatli yapılan muayene sonucunda %30'un üzerinde koroidal bozukluk, %5'in üzerinde de iritis bulguları tespit edilmiştir (1,4,9).

İşitme Bozuklukları: Klinik olarak önemli derecede işitme zorluğu gözlenmez. Bununla birlikte aynı soydan kişilerin birbirleriyle evlendiği ve vitiligonun sık görüldüğü küçük bir adadaki hasta grubunda sağırılık tanımlanmıştır. Odyometrik çalışmalarda vitiligolu olgularda kulaktaki melanositlerin bozukluğuna işaret edecek bir bulgu tespit edilememiştir (4,9).

Sistemik olarak ele alındığında vitiligo olgularında özellikle endokrin sisteme ait bozuklukların belirgin olarak artış gösterdiği görülmektedir. Tiroid hastalıkları, diabetes mellitus (DM), Addison hastalığı, pernisiyöz anemi vitiligolularda normal popülasyondan daha sık saptanmıştır. Tiroid hastalıkları olguların %30-40'ında görülmektedir. Hipertiroidizm, hipotiroidizm, Graves hastalığı, toksik guatr, tirodit vitiligo ile birlikte sık görülen tiroid hastalıklarıdır. Buna karşılık tiroid hastalarında vitiligo insidansının %0.62-12.5 arasında olduğu yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Vitiligo hastalarında DM gelişiminin %1-7.1 oranında görüldüğü, olgularda Tip-I ve Tip-II DM gelişimi olabileceği belirtilmiştir. Diabetli hastalarda da %4.8 oranında vitiligo geliştiği tespit edilmiştir (1,4,9).

Histopatoloji

Vitiligo lezyonunda dermo-epidermal bileşkede melanositlerde destrüksiyon vardır. Vitiligo lezyonlarında gümüş boyası veya dopa reaksiyonu ile araştırıldığında melanositler tamamen kaybolmuştur. Lezyonların çevresindeki hipopigmente alanlarda az sayıda dopa duyarlı melanositler ve bazal tabakada melanin granülleri vardır. Vitiligo lezyonunun çevresinde melanositler sıklıkla daha belirgindir ve uzun dendritik süreçler melanin granülleri ile doludur. Lezyonlarda nadiren yüzeyel ve bir dereceye kadar likenoid tarzda mononükleer hücre infiltrasyonu depigmente alanda izlenir. Vitiligolu bölgelere komşu normal görünen alanlarda dermo-epidermal bileşkede fokal odaklar halinde hafif mononükleer hücre infiltrasyonu ile beraber vakuoler değişiklik görülmektedir (49). Vitiligo lezyonlarının kenarından yapılan melanosit kültürlerinde sitoplazmik dejenerasyonla beraber vakuolizasyon, melanozom agregasyonları, otofajik vakuoller, yağlı dejenerasyon ve piknoz görülmüştür. Bununla birlikte melanositlerde büyüme hızında yavaşlama ve erken ölüme eğilim vardır (4,48).

Elektron mikroskopik çalışmalar ve melanositlere karşı 17 monoklonal antikor paketi kullanılarak yapılan immunohistokimyasal çalışmalar sabit vitiligo alanlarında melanositlerin bulunmadığını desteklemektedir. Çevreye doğru genişleyen lezyon kenarlarında, hipopigmente bölgelerde, melanositlerin çoğunda hasar olduğu gösterilmiştir. Kıl follikülü split-dopa boyaması ve kıl follikülü split-scanning elektron mikroskopi kombinasyonu ile normal kıl follikülü dış kılıfında inaktif dopa negatif melanositler gösterilmiştir. Bu inaktif melanositler vitiligo lezyonundaki kıl follikülünün inaktif kılıfında da gösterilmiştir. Başka bir çalışmada depigmente lezyonların periferinde ve vitiligo hastalarının normal pigmente derilerinde granüllü endoplazmik retikulumlarda dilatasyon gösterilmiştir (49,51).

Depigmente alan ve lezyon çevresinin elektron mikroskopik incelemelerinde özellikle çok hızlı ilerleyen progresif lezyonlarda, bazal tabakada hem melanositlerde hem de keratinositlerde vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler ve ekstrasellüler granüler materyal birikimi bulunmuştur (52,53).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

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

Hipopigmente maküllere Wood ışığı uygulayarak muayene edildikleri zaman daha belirgin hale gelirler. Bu yöntem özellikle açık renk derili hastalarda vitiligo lezyonlarını belirlemede kullanılır (1).

Vitiligo benzeri hipopigmente ve depigmente lezyonların gelişiminin tespit edildiği birçok hastalık saptanmıştır. Kimyasal lökoderma, piebaldizm, Waardenburg sendromu, lupus eritematozus, mikozis fungoides, postinflamatuar hipomelanozis, tuberoskleroz, pitriazis alba, tinea versikolor, lepra, melanomada gelişen lökoderma, nevus depigmentozus, idiyopatik guttat hipomelanozis vitiligodan ayırdedilmesi gereken klinik görünümleri oluşturabilmektedir (1,4).

Tedavi

Vitiligo tedavisinde birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen hastalar hastalıkları ve tedavi seçenekleri hakkında çok iyi bilgilendirilmelidir. Tüm hastalara vitiligonun sadece dış görüntü ile ilgili bir problem olduğu ve ciddi bir hastalık olmadığı iyice anlatılmalıdır. Ayrıca düzenli olarak gün örtülerinin etkilenen alanların yanmasını engellemede önemli olduğu açıklanmalıdır. Hastaların öncelikli tedaviye gönüllü olmaları ve başarılı bir sonuç için tedavi süresinin 12-18 ay süreceğini bilmesi gerekmektedir. Tedavi seçenekleri hastaların lezyonlarının dağılımına, süresine, daha önce uygulanan tedavilere, ultraviyoleye verdiği ceva-ba, hastanın yaşına, mevcut hastalıklara, hastanın sosyo-ekonomik düzeyine ve psikolojik durumuna göre değerlendirilmesi en

Tablo 1. Vitiligo tedavisinde kullanılan yöntemler

1. Destekleyici tedaviler	a. Gün örtüleri b. Kozmetik kamuflaj
2. Cerrahi olmayan yöntemler	a. Psoralen Fotokemoterapi *Topikal Fotokemoterapi *Oral Fotokemoterapi b. Topikal kortikosteroidler
3. Cerrahi Yöntemler	a. Otolog minigraft b. Otolog epidermal greftleme c. Kültüre otolog melanosit transplantasyonu
4. Diğer Deneysel yöntemler	a. Topikal Fluorourasil Tedavisi b. Khellin ve UVA c. Phenylalanine ve UVA
5. Diğer	Melagenina
6. Soldurucu ajanlar	Hidrokinon Monobenzil Eter (MBHQ)

uygun tedavinin seçimi için iyi bir yaklaşım sağlayacaktır. Lezyon alanı vücut alanının %20'sinden az ise lokal tedavi, daha geniş ise sistemik tedavi endikedir (4,54). Vitiligo tedavisinde kullanılan yöntemler Tablo 1'de özetlenmiştir.

1. Destekleyici Tedaviler

a) Gün Örtüleri

Yüksek koruma faktörlü gün örtüleri, ultraviyole B (UVB) ve ultraviyole A (UVA) ışınlarının uzun ve kısa dönem etkilerini azaltmak, Koebnerizasyonu önlemek ve lezyonlu ve normal alanlar arasındaki renk farklılığını azaltmak için, depigmente ve pigmente bölgeler dahil olmak üzere güneş gören tüm alanlara uygulanmalıdır (1,54).

b) Kozmetik kamuflaj

Özellikle yüz, boyun ve el gibi görünen alanlardaki makülleri kapatmak için kozmetik makyaj boyaları veya topikal boyalar kullanılabilir. Yine kendiliğinden bronzlaştırıcı ajanlar (self-tanning) topikal boyalardan daha iyi kapatıcı özelliktedir. Bu tür kozmetik ajanlar özellikle görünen ve lokalize alanlarda kullanıldığında hastalara sosyal olarak rahatlama sağlar ayrıca yan etkilerinin olmaması da bir avantajdır. Kuvvetli fiziksel egzersizlerde ve sık olarak sürtünmeye maruz kalınan el sırtı gibi alanlarda boyaların çıkabileceği hastalara hatırlatılmalıdır. Ayrıca hastalara kozmetik kapatıcıların tedavi edici etkisinin ve hastalığın artmasına neden olmadığı açıklanmalıdır (1,4).

2. Cerrahi Olmayan Yöntemler

a) Fotokemoterapi

Psoralen fotokemoterapi UVA (PUVA) vitiligoda repigmentasyon sağlayan tek efektif tedavi yöntemidir. En sık tavsiye edilen tedavi metodu, 8-metoksi psoralen (8-MOP) veya trimetoksi psoralen alımını takiben solar ışık veya yapay ışık kaynaklarından UVA almayı içerir.

Yanıtılık, repigmentasyon şeklinde birçok perifoliküler makülün gelişmesiyle karakterizedir. Bu melanositik rezervuar görevindeki kıl folliküllerindeki melanositlerin aktivasyonuna bağlıdır.

PUVA'nın repigmentasyon etki mekanizmaları;

a) Melanositlerde direkt mitotik replikasyon sonucunda fonksiyonel melanositlerin sayısının artışının indüklenmesi,

b) Melanosit hipertrofinin uyarılması ve dendrit dalanmasının artışı,

c) Hipertrofik melanositler içindeki melanozomların melanizasyon ve gelişiminin artırılması,

d) Prolifere melanositlerdeki α MSH reseptör artışı sonucu yeni tirozinaz enzimi sentezi ve aktivasyonu,

e) Deri eklerinde aktif melanosit migrasyonunu artırmasıdır (1,55).

i) Topikal Fotokemoterapi

Topikal fotokemoterapi depigmentasyon alanı %20'den az olan hasta grupları için endikedir. Erişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda rahatlıkla kullanılabilir. Hastanın deri tipine göre %0.01 ile %0.1 konsantrasyonlarda 8-metoksipsoralenin alkol veya sıvı vazelin içindeki seyreltilmiş çözeltisi kullanılır. Solusyon depigmente alana sürüldükten 30 dakika sonra UVA uygulanır. Başlangıç UVA dozu deri tipine göre 0.12 ile 0.25 J/cm² olup, haftalık artış ise 0.12 ile 0.25 J/cm² olmalıdır. Tedavi sonrasında solusyon sabunlu su ile yıkanmalı ve ardından geniş spektrumlu gün perdeleri kullanılmalıdır (4,52). Topikal fotokemoterapinin en önemli yan etkisi fototoksik reaksiyon ve bül oluşumudur. Bu nedenle hastalar tedavi öncesi mutlaka uyarılmalı ve bilgilendirilmelidir. Tedavi süresince normal pigmente alanda perilezyonel hiperpigmentasyon oluşabilir, bu geçici olup tedavi sona erdiğinde kaybolur (54).

ii) Oral Fotokemoterapi

Oral fotokemoterapi %20'den fazla veya şiddetli tutulumlu vitiligo hastalarında uygulanır. Oral psoralen 12 yaşından küçük çocuklar için tavsiye edilmemektedir. Sekiz-metoksipsoralenin dozu 0.5-0.6 mg/kg arasında olmalı ve UVA uygulamasından 1.5-2 saat önce oral olarak alınmalıdır. UVA başlangıç dozu 1 ile 2 J/cm², artış ise her tedavide 0.25 J/cm² (deri tipi I ve II için) veya 0.5 J/cm² (deri tipi III ve IV için) deri tipine göre yapılmalıdır. Hastaların %70 ile 80'inde repigmentasyon oluşmasına rağmen, %20 hastada total repigmentasyon, %30 ile 40'ında ise kısmi cevap oluşmaktadır. Denli ve arkadaşlarının 55 vitiligolu hastada yaptıkları bir çalışmada 21 olguda (%38.2) ortalama 113.5 seans ve 520.4 J/cm² UVA dozu ile %50-75 arasında, 20 olguda (%36.4) ortalama 110.3 seans ve 571.9 J/cm² UVA dozu ile %75 ve üzeri, 12 olguda (%21.8) total 107.5 seans ve 505.8 J/cm² UVA dozu ile %25-50 oranında, 2 olguda (%3.6) ise 55.5 seansa 201.5 J/cm² UVA dozu ile %25'e varan iyileşme sağlamışlardır (56). Gövde, yüz, ek-

stremite proksimallerindeki vitiligo lezyonları, distal ekstremite, peri-orifisial, genital ve segmental alanlardaki lezyonlara göre PUVA'ya daha iyi cevap vermektedir (4,54). Koruyucu UVA gözlükler oral psoralen alımından 24 saat sonraya kadar kullanılmalıdır (54).

Hastalara PUVA ile ilgili erken ve geç yan etkiler ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Erken yan etkiler; bulantı, kusma, kaşıntı, hiperpigmentasyon, hipertrikoz ve kserozistir. Oral psoralen dozu 0.4 mg/kg üzerinde olduğunda sık rastlanılan gastrointestinal yan etkilerden korunmak için ilaç yemekten sonra ve yarım saat aralıklarla bölünmüş dozlarda verilebilir, ayrıca antiemetik preparatlar eklenebilir. Geç dönem yan etkileri; erken deri yaşlanması, katarakt, deri kanserleri ve immunolojik değişikliklerdir (4,54,57).

b) Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler özellikle lokalize hastalıkta sıklıkla ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir. Bazı araştırmacılar tedavinin ilk ayında yüksek potensli daha sonraki aylarda ise daha düşük potensli topikal kortikosteroidlerle devam edilmesini tavsiye etmektedir. Uygun sonuç için gerekli süre 4 ile 6 aydır. Yüz, göz çevresi ve intertrijnoz bölgeler için düşük potensli preparatlar kullanılmalıdır. Hastalar düzenli olarak özellikle atrofi gibi yan etkiler için takip edilmelidir. Topikal kortikosteroidler topikal PUVA tedavisine aday olamayan özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda düşünülmelidir (54,58). Yüz ve boyun bölgesindeki vitiligo vücudun diğer bölgelerine göre topikal steroidler daha iyi cevap verir. Ayrıca jeneralize vitiligo topikal steroide cevap verirken segmental vitiligoda cevap yoktur (4).

3. Cerrahi Yöntemler

Topikal steroidler veya PUVA tedavisinin başarılı olmadığı durumlarda cerrahi yöntemler kullanılabilir. Cerrahi tedavi için en ideal hasta grubu segmental veya stabil lokalize ve uçlarda yerleşmemiş vitiligodur. Bununla birlikte el sırtı, ayak bileği alın ve saç çizgisi gibi iyi repigmentasyonun olmadığı stabil, progresif olmayan vitiligo hastalarında da cerrahi yöntem düşünülebilir. Hastalar greft bölgesinde Koebnerizasyonun olabileceği konusunda önceden ayarlanmalıdır (1,4,59).

a) Ototog minigreftleme

Çok sayıda, 1-2 mm punch biyopsi parçaları göze çarpmayan kapalı bir alandan alınır ve minimize edilmiş parçalar 4-5 mm'lik aralıklarla vitiligo lezyonlarına yerleştirilir. Transplantasyondan 2 ay sonra repigmentasyon olursa seçilen vitiligo lezyonlarına otolog minigreftleme yapılır. Repigmentasyonu kolaylaştırmak veya tamamlamak için UVA uygulanabilir. Bu yöntem segmental vitiligo için oldukça iyi bir yöntemdir fakat kaldırım taşı görünümünde skar oluşabilir (54,60,61).

b) Ototog epidermal greftleme

Epidermis bül formasyonu, 1 ile 2 saat süresince 200-500 mmHg basınçlı vakumla veya sıvı nitrojenin 20 ile 25 saniye süresince tutularak alıcı ve verici bölgelerden elde edilir. Alıcı bölgeden elde edilen epidermal bül çatısı atılır ve yerine verici bölgesinden elde edilen epidermal bül çatısı transplante edilir. Repigmentasyon 1 ile 2 haftada başlar ve tam pigmentasyon ise 1 ile 3 ayda oluşur. Epidermal greftleme ile Koebnerizasyon oluşmaz ve skar riski yok veya çok azdır (4,54). Transplant öncesi verici bölgesine topikal PUVA uygulanması melanogenezisi artırarak alıcı bölgesinde repigmentasyonun kuvvetlenmesine yardımcı olmaktadır (4,61,62).

c) Kültüre otolog melanosit transplantasyonu

Normal deri bölgesinden emme veya likit nitrojen ile oluşan bülde veya shave biyopsi yöntemi ile elde edilen materyal kültüre edilerek melanositlerin genişlemesi sağlanır. Vazelinli gazlı bez üzerine kültüre edilmiş melanositler konularak, önceden epidermisi ayrılmış depigmente alıcı bölgesi üzerine konular ve bu bölge elastik bant ile kapatılır. Kültüre otolog melanosit transplantasyonu ile repigmente alan, donör alanına göre 10 kat daha fazla büyük olmasını sağlayabilir. Bu metod ile çok iyi sonuçların alınmaktadır ancak zaman alıcıdır ve teknik zorlukları vardır (4,54,63).

4. Diğer Deneysel Yöntemler

a) Topikal Fluorourasil Tedavisi

Topikal %5 fluorourasilin krem bazı vitiligo hastalarında pigment uyarıcı olarak etkili bulunmuştur. Depigmente alan dermabrazyona uğratıldıktan sonra bölgeye %5 fluorourasil uygulanır ve daha sonra okluzyon ile 1-10 gün kapatılır. Repigmentasyon dermabrazyondan sonraki 1 ay içinde görülebilir. Segmental vitiligo %5 fluorourasil tedavisine cevap vermez. Bu tedavinin komplikasyonları yara iyileşmesinde gecikme, yara enfeksiyonu, skar ve Koebnerizasyondur (54,64).

b) Khellin ve UVA

Khellin (furanokrom) ve UVA tedavisi fototoksik yan etki olmadan, vitiligoda PUVA kadar etkilidir. Khellin UVA'dan 2.5 saat önce 50-100 mg oral olarak alınır, UVA dozu deri tipine göre 5-15 J/cm² ile başlanılır. Kısa dönem yan etkisi bulantı, hipotansiyon ve iştah kaybıdır. Daha ciddi yan etki ise asemptomatik karaciğer transaminazlarının yükselmesidir. Uzun dönem yan etkileri henüz bilinmemektedir (4,54,55).

c) Phenylalanine ve UVA

Tirozin analogu olan phenylalanin'in UVA'dan 45 dakika önce oral olarak 50-200 mg ve haftada üç kez alınmasının vitiligoda etkili olduğu bildirilmiştir. Hastaların dörtte birinde yoğun hiperpigmentasyon, üçte ikisinde ise seyrek repigmentasyon izlenmiştir. Phenylalanin ve UVA tedavisinin, PUVA tedavisine göre daha az yan etkisi bu-

lanmaktadır, ancak uzun dönem yan etkileri henüz bilinmemektedir (54,64).

d) Melagenina

Daha çok Küba'da kullanılan 1500- 4000 Da insan plasental lipoprotein özü, topikal olarak vitiligoda etkili olduğu ileri sürülmüştür. İlaç "Melagenina" olarak isimlendirilmektedir ve UVA veya güneş ışığı ile kombine olarak kullanılmaktadır. Küba yayınlarında melagenine'nin 4-11 aylık kullanımı ile 200 hastanın %84'ünde başarı elde edildiği bildirilmiştir (54). Ancak İspanya, Hindistan ve Meksika'dan bildirilen yayınlarda bu sonuçları destekler bulgular bildirilmemiştir (65).

5. Soldurucu Ajanlar

Hidrokinon Monobenzil Eter İle Depigmentasyon

Depigmentasyon, vücudun %50'sinden fazla vitiligo tutulumunda ve repigmentasyon oluşumuna direnç olduğunda düşünülmelidir. Bu işlem kalıcı ve geri dönüşümsüzdür. Bu tedavi metodu 40 yaşın üzerinde ve daha önce uygun PUVA tedavisi ile başarı elde edilememiş ve herhangi bir repigmentasyon tedavisinde isteksiz olan hasta grupları için düşünülmelidir (54).

Hidrokinon Monobenzil Eter (MBEHQ) bir depigmente edici ajandır. MBEHQ'lerin etki mekanizması tam bilinmiyor ancak serbest oksijen radikalleri oluşturarak melanositleri yıkıma uğrattığı ileri sürülmektedir. Tedaviye suda eriyebilen herhangi bir taşıyıcıda MBEHQ'nin %10'luk solüsyonu ile başlanır. Preparat pigmente alana günde iki kez sürülür ve konsantrasyon her 1-2 ayda %5 olarak, %20'ye ulaşmaya kadar MBEHQ arttırılır (4,54).

Hastalara etkili bir tedavinin bir kaç ay ile bir kaç yıl sürebileceği anlatılmalıdır. MBEHQ'un en önemli yan etkisi dermatittir ve topikal steroid kullanımına hızlı cevap verir. Diğer yan etkiler kontakt dermatit, pruritus, kuruluk, konjonktival melanozis korneal pigment birikimi ve saçlarda beyazlamadır. Depigmente edilmiş hastalar mutlaka güneşten korunmalı ve yüksek koruma faktörlü güneş koruyucular kullanmalıdırlar (54).

KAYNAKLAR

- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedber IM, Austen AF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999: 945-1017.
- Kang S, Sober AJ. Disturbances of melanin pigmentation. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders Company 1992: 1442-74.
- Barnes L, Nordlund JJ. Vitiligo. In: Demis J, eds. *Clinical Dermatology*. 19th Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 2: 11-13: 1-14.
- Kovacs OS. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:647-66.
- Slominski A, Paus R, Bomirski A. Hypothesis: possible role for the melatonin receptor in vitiligo: discuss paper. *J Royal Soc Med* 1989; 82:539-41.
- Baransü O. Pigmentasyon bozuklukları. In: Tüzün Y, Katog-yan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. *Dermatoloji*. İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 555-60.
- Grunnett I, Howitz J, Reyman F, Schwartz M. Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol* 1970; 101:82-5.
- Bolognia JL, Pawelek JM, Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:17-55.
- Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959; 32:285-310.
- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993; 129:994-8.
- Majumder PP, Das SK, Li CC. A genetical model for vitiligo. *Am J Hum Genet* 1988; 43:119-25.
- Ando I, Chi IH, 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; 129:408-10.
- Schallreuter KU, Kühnl P, Lölliger C, Hohl-Tehari M, Berger J. Histocompatibility antigens in vitiligo: Hamburg study on 102 patients from Northern Germany. *Dermatology* 1993; 187:186-92.
- Foley LM, Lowe NJ, Misheloff E, Tiwari JL. Association of HLA DR4 with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:39-40.
- Kachru RB, Telischi RB, Mittal KK. HLA antigens and vitiligo in an American Black population. *Tissue antigens* 1978; 12:396-7.
- Venneker GT, Van Meegen M, Westhof W, DeWall LP, Asgar SS. An HLA haplotype A2, DRW6, DRW52, DQW1. Without associated C4-null alleles may be the predisposition factor of vitiligo. *Abstr Book 3rd Annu Meet Eur Soc Pigment Cell Research*. Amsterdam, 1991: 92.
- Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RMJG, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: A convergence theory. *Exp Dermatol* 1993; 2:145-53.
- Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand?. *Pigment Cell Res* 1993; 6:61-72.
- Naughton G, Eisinger M, Bystryn J. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983; 81:540-2.
- Naughton G, Reggiardo D, Bystryn J. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:978-81.
- Yu J, Kao C, Yu C. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients nonsegmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993; 100:823-8.
- Cui J, Arita Y, Eisinger N. Characterization of vitiligo antigens. *J Invest Dermatol* 1992; 98:600-3.
- Cui J, Harning R, Henn M, Bystryn JC. Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol* 1992; 98:162-5.
- Harning R, Cui J, Bystryn J. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97:1078-80.
- Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yecheskel G, Yuinau P, Fishman P. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol* 1996; 105:84-8.
- Wojdani A, Grimes P, Loeb L. Detection of antibenzene ring antibodies in patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1992; 98:644-8.
- Soubrian P, Benzaken S, Bellet C, Lacaur JP, Ortonne JP. Vitiligo: peripheral T-cell subset imbalance as defined by monoclonal antibodies. *Br J Dermatol* 1985; 113:124-7.
- D'Amelio R, Frati C, Fattorossi A, Aiuti F. Peripheral T-cell subset imbalance in patients with vitiligo and in their apparently healthy first-degree relatives. *Ann Allergy* 1990; 65:143-5.
- Grimes P, Ghoneum M, Stockton T, Payne C, Kelly AP, Alfred L. T-cell profiles in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:196-201.

30. Halder R, Walters C, Jonson B, Chakrabarti SG, Kenney JA Jr. Aberrations in T lymphocytes and natural killer cells in vitiligo: a flow cytometric study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:733-7.
31. Mozzanica N, Frigerio U, Finzi A, Fizni AF, Cattaneo A, Negri M, Scaglione F, Fraschini F, Foppa S. T cell subpopulations in vitiligo: a chronobiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:223-30.
32. Zaman T, Begum S, Waheed M. In vitro assessment of 'T' lymphocyte functioning in vitiligo. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1992; 72:2667-69.
33. Cui J, Chen D, Misfedt ML, Swinfand RW, Bystry J. Antimelanoma antibodies in swine with spontaneously regressing melanoma. *Pigment Cell Res* 1995; 8:60-3.
34. Lamont S, Smyth J. The Smyth chicken: effect of bursectomy on development of a spontaneous postnatal amelanosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 21:407-11.
35. Morrone A, Picardo M, De Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992; 5:65-9.
36. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Buttner G, Swanson N, Korner C, Ehrke C. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol* 1996; 288:14-8.
37. Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehe SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994; 131:160-5.
38. Schallreuter KU, Wood J, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97:1081-85.
39. Searle EA, Austin LM, Boissy YL, Zhao H, Nordlund JJ, Boissy RE. Smith chicken melanocyte autoantibodies: cross-species reactivity, in vivo binding and plasma membrane localization of the antigen(s). *Pigment Cell Res* 1993; 6:145-57.
40. Schallreuter KU, Pittelkow MR, Wood JM. Free radical reduction by thioredoxin reductase at the surface of normal and vitiliginous human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1986; 87(6):728-32.
41. Schallreuter KU, Pittelkow MP. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Arch Dermatol Res* 1988; 280:137-9.
42. Pickering DS, Niles P. Expression of nanomolar-affinity binding sites for melatonin in syrian hamster RPMI 1846 melanoma cells. *Cell Signal* 1992; 4:201-7.
43. Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M, Di Carlo A, Ippolito F. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994; 7:110-5.
44. Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1998; 11:81-5.
45. Shegan V N. Hypopigmented lesions in leprosy. *Br J Dermatol* 1971; 4:91-3.
46. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo 1996; 35(1): 21-6.
47. Fargnoli MC, Bologna JL. Pentachrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:853-6.
48. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988; 118:223-8.
49. Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. *Lever's Histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997: 617-23.
50. Le Poole I, Wijngaard R, Van den Westerhof W, Smith NP, Oosting J, Westerhof W, Pavel S. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol* 1993; 100:816-22.
51. Moellman G, Klein-Angerer S, Scollay A, Nordlund JJ, Lerner AB. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patient with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1982; 79:321-30.
52. Galadari E, Mehregan AH, Hashimoto K. Ultrastructural study of vitiligo. *Int J Dermatol* 1993; 32:269-71.
53. 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.
54. Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the treatment of vitiligo. *Drugs* 1992; 43(4): 490-8.
55. Denli G, Karakaş M, Memişoğlu HR, Acar A. Vitiligo olgularında PUVA tedavisinin etkinliği. XII. Prof. Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı. Ankara: Ayrıntı Ofset 2-5 Ekim 1995; 33-41.
56. Türsen Ü, Gürgey E. PUVA'nın terapötik etki, yan etki ve dermatolojideki yeri. *T Klin Dermatol* 1999; 9:51-60.
57. Karaduman A, Kölemen F, Atakan N. PUVA tedavisi (Fotokemoterapi). *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1992; 5(4): 3-6.
58. 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; 31:229-36.
59. Yazar Ş. Vitiligo tedavisi. XI. Prof. Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu 1. Kitap Anakonular. Ankara Yargıcı Matbaası 5-8 Ekim 1993; 181-91.
60. Fabella R, Arrunategui A, Barona MI, Alzate A, Cali DTPH. The minigrafting test for vitiligo: Detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:228-32.
61. Hann KS, Im S, Bong HW, Park YK. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:943-8.
62. Suga Y, Butt KI, Takimoto R, Fujioka N, Yamada H, Ogawa H. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol* 1996; 35:508-22.
63. Plott RT, Wagner RF. Modern treatment approaches to vitiligo. *Cutis* 1990; 45:311-6.
64. Goldstein E, Haberman HF, Menon IA, Pawlowski D. Non-psoralen treatment of vitiligo. Part II. Less commonly used and experimental therapies. *Int J Dermatol* 1992; 31:314-9.
65. Suite M, Quamina DBE. Treatment of vitiligo with topical melagenine-a human placental extract. *J Am Acad Dermatol* 1991; 6:1018-19.