



VİTİLİGOLU HASTALARDA HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKSIN VE HASTALIĞIN TUTULUMU İLE SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF HYPOTHALAMIC- PITUITARY-ADRENAL AXIS IN PATIENTS WITH VITILIGO AND ASSOCIATION BETWEEN THE INVOLVEMENT AND DURATION OF THE DISEASE

Cumali GÖKÇE¹, Sema ASİLYÖRÜK¹, Gamze SERARSLAN², İhsan ÜSTÜN¹, Murat ÇELİK¹, Nigar YILMAZ³, Edip UÇAR¹, Mehmet DEMİR¹, Hasan KAYA¹, Şerefettin CANDAN⁴

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, HATAY

¹ İç Hastalıkları Bilim Dalı, ² Dermatoloji Bilim Dalı, ³ Biyokimya Bilim Dalı, ⁴ Patoloji Bilim Dalı

Anahtar kelimeler: Vitiligo, Adrenal Yetmezlik, Otoimmün Endokrin Poliglandüler Sendrom, HPA Aks, Serum Bazal Kortizol Düzeyi
Keywords: Vitiligo, Adrenal Insufficiency, Autoimmune Endocrine Polyglandular Syndrome, HPA Axis, Basal Serum Cortisol Level

Geliş: 02 Şubat 2009

Kabul: 29 Şubat 2010

ÖZET

Amaç: Vitiligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış, ilerleyici, deri ve saç folikülünü tutan bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi hakkında çok şey bilinmese de hastalığa yönelik birçok hipotezler öne sürülmüştür. En önemli nedenlerinden biri otoimmünitedir. Bu hipotezi destekleyen en önemli verilerden biri de vitiligonun bazı otoimmün ve endokrin hastalıklarla (otoimmün poliendokrin sendromlarda olduğu gibi) birlikte görülmesidir. Adrenal yetmezlik de etyolojisinde çoğunlukla otoimmünitenin rol oynadığı bir hastalıktır. Adrenal yetmezliğin tanısında bu aksı değerlendiren çeşitli testler kullanılır. Serum bazal kortizol düzeyi tayini bunlardan biridir. Amacımız vitiligo hastalarda serum bazal kortizol tayini ile hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı (HPA) incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2008–2009 yılları arasında başvuran ve vitiligo tanısı alan 27 hasta (11 erkek, 16 kadın) alındı. Hastalıkla ilgili demografik veriler, klinik ve laboratuvar parametreleri incelendi.

Bulgular ve Sonuç: Vitiligo hastalarda yapılan analizler sonucunda serum bazal kortizol düzeyleri ile bu hastalığın tutulum şekli (jeneralize, fokal) ve süresi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edildi. Bu bulgular, vitiligo hastalarda HPA aksı değerlendirmede serum bazal kortizol düzeylerinin özellikle subklinik adrenal yetmezliği teşhis etmede yetersiz olduğunu ve ileri testlere gereksinim duyulduğunu göstermektedir. Bu araştırma, bilgilerimize göre literatürdeki vitiligo hastalarda HPA aksı inceleyen ender çalışmalardan birisidir.

ABSTRACT

Objective: Vitiligo is a disease which can be occurred at any age with various size and number, well-circumscribed, milk-white in color as seen in patches, characterized acquired by destruction of melanocytes, progressive, keeps the skin and hair follicle. Although a lot about the etiopathogenesis of diseases are unknown, many theses have been suggested for the disease. One of the most important etiologies is autoimmunity. One of the most important data which supports this hypothesis is; vitiligo is seen with some autoimmune and endocrine diseases together (as in autoimmune polyendocrine syndromes). Adrenal insufficiency is also a disease which mainly plays a role in the etiology of autoimmunity and can bring vital risk and lead to crises if can not be diagnosed. Functions of the adrenal gland is controlled by neuroendocrine physiological system which known as the hypothalamo pituitary adrenal axis. Our aim was to investigate the hypothalamo-pituitary-adrenal axis of patients with vitiligo by measuring basal serum cortisol level assays.

Materials & Methods: For this purpose, patients who were admitted to the outpatient clinic and 27 of whom with diagnosis of vitiligo (11 men, 16 women) have been included in the current study. Diseases related to demographic data, clinical and laboratory parameters were analyzed.

Results and Conclusion: As a result of done analysis on patients with vitiligo, a significant relationship between basal serum cortisol levels and form of this disease involvement (generalized, focal) and the time period is not been observed. These findings in patients with vitiligo, in the assessment of HPA axis, basal serum cortisol levels especially in diagnosing subclinical adrenal insufficiency is inadequate and shows that further tests were required to indicate. According to our knowledge, this study is one the few one in literature which examines the HPA axis on vitiligo patients.

GİRİŞ

Adrenal bezler ile hipotalamus ve hipofiz bezi büyük bir uyum içinde çalışır. Bu nöroendokrin sistem hipotalamo-hipofizer- adrenal aks (HPA) olarak tanımlanır. HPA aks, belirli bir düzen ve ritim içinde çalışır. Ancak aksı etkileyen birçok faktör vardır. Fizyolojik ve emosyonel stresten, vazopresör ajanlara, sitokinler ve daha birçok faktör aksa etki edebilmektedir (1-3). Adrenal bezlerden Salınan kortizol, bir stres hormonudur ve salınımı HPA aks tarafından dengelenir. Aksın herhangi bir yerindeki bozuklukta karşımıza adrenal yetmezlik durumu çıkabilir. Adrenal yetmezlik, tanınmadığında hayati riskler getiren krizlere neden olabilen ciddi bir tablo olduğundan dolayı büyük önem taşımaktadır (4). Adrenal bezlerin %90 harabiyeti olana kadar ortaya çıkmayan primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) durumu dışında hipotalamo-hipofizer kaynaklı sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik de görülebilmektedir (5). Adrenal yetmezlik durumunun hayati öneme sahip olabilmesinden dolayı hastalığın tanısında kullanılan testler de önem taşımaktadır. Tanıda kullanılan testler sırayla serum kortizol düzey tayini, metirapon testi, insülin tolerans testi (İTT), düşük doz ACTH stimülasyon testi, kısa ACTH stimülasyon testidir. İTT, Metirapon testleri endojen fizyolojik testlerdir. Düşük doz ACTH stimülasyon testi eksojen fizyolojik test iken kısa ACTH stümülayon testi farmokolojik suprafizyolojik bir testtir. Subklinik durumlar ve kesin tanı için fizyolojik olan testlerle tanı kesinleştirilmelidir. Örneğin otoimmün poliendokrin sendromlar içinde (APS) vitiligo ile birliktelik gösteren otoimmün adrenalit yavaş ilerleme gösterebilmekte ve subklinik formda kalabilmektedir. Subklinik yetersizlikler ise normalde bulgu vermezken, ancak majör stres durumlarında bulgu verebilmektedir. Bu durum hayati riskler getirdiğinden dolayı hastalığın tanı ve tedavisi de son derece önemlidir. Bu durumda tanıda kullanılan testler düşük doz ACTH stimülasyon testi ve metirapon testi olmalıdır. Çünkü ancak bu testler ile subklinik adrenal yetmezlik tanınabilmektedir. Addison hastalığı, primer adrenal yetmezlik durumudur ve adrenal bezlerin harabiyetinin bugün için en sık nedeni otoimmünitedir (6). Otoimmün hastalıklar grubunda seksenden fazla hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıkların bir özelliği de başka bir otoimmün hastalıkla birliktelik gösterebilmeleridir. Addison hastalığı da bu özelliği göstererek birçok endokrin ve otoimmün hastalığı barındıran otoimmün poliendokrin sendromların bir parçası olabilir.

Beş farklı grupta tanımlanan bu sendromların majör otoimmün hastalıkları Addison hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus ve otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Yine Addison hastalığı bu sendromlar içinde minör klinik bulgu olarak da karşımıza çıkan vitiligo ile birlikte görülebilmektedir (7).

Vitiligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış, ilerleyici, deri ve saç folikülünü tutan bir hastalıktır (8-10).

Vitiligonun patogenezi ve etyolojisi hakkında çok az şey bilinmekle birlikte, hastalığın ailesel yatkınlığı 1933'den beri bildirilmiştir. Bunun yanı sıra hastalığın alta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve genetik faktörlerin vitiligo gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (8). Yapılan birçok çalışmada hastalıkla ilgili çeşitli gen grupları sorumlu tutulmuştur. Etiyolojiye yönelik olarak da çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bu hipotezler içinde en güçlü olanlarından birisi de otoimmün hipotezdir. Bu hipoteze dayanarak yapılan birçok çalışmada ise hümmoral ve hüccresel immüitenin rolü olduğu tartışılmış, vitiligo ile birlikte görülen otoimmün hastalıklar üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalarda vitiligolu hastalarda, Graves ve otoimmün hipotiroidizm, romatoid artrit, psöriazis, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritamatozus, latent otoimmün diyabet ve addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklara daha sık rastlanmıştır. Vitiligo, hastalığın vücuttaki tutulumuna göre sınıflandırılmıştır. Jeneralize yani yaygın olan form en sık formdur ve bu form daha çok otoimmünite ile ilişkilendirilirken lokalize fokal formda bu ilişkiye daha az rastlanılmıştır.

Vitiligo ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen HPA aks ile arasındaki ilişkinin değerlendirildiği oldukça az sayıda çalışma mevcuttur.

Biz, bu çalışmada vitiligo tanısı konulmuş hastalarda serum bazal kortizol düzey tayini ile HPA aksı değerlendirerek, serum bazal kortizol düzeyi ile vitiligonun tutulumu ve süresi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji ve İç hastalıkları Endokrinoloji polikliniğine 2008 – 2009 yılları arasında başvuran hastalarla yapıldı. Vitiligo tanısı alan onyediy yaş ve üzerindeki 16 kadın ve 11 erkek, toplam 27 hasta bu araştırmaya alındı.

Hastalar yaş, cinsiyet, vitiligonun klinik tipleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ailede vitiligo anamnezi, hastalık başlamadan önceki stres varlığı, birlikte diğer otoimmün sistemik ve deri hastalıkları varlığı yönünden ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Onyediy yaşın altındaki hastalar, sistemik steroid ya da diğer immüsupresif tedavi alanlar, son bir hafta içinde topikal steroid kullananlar, sistemik steroid kullananlar, sitotok-

sik ajanlar, östrojen ya da androjen preparatları, fenotiazinler, dopaminerjik ilaç kullananlar, hipotiroidi, hipertiroidisi olanlar, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olanlar, enfeksiyon bulgusu olanlar, gebe ve emzirenler çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya; ötiroidik, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı etkileyen ilaç kullanmayan, karaciğer ve böbrek yetmezliği olmayan hastalar dahil edildi. Bütün hastaların yaşları, cinsiyetleri, boyu, kilosu, vücut kitle indeksleri, yakınma süreleri, hastalık süresi, aile öyküsünün olup olmadığı, operasyon, enstrümental girişim ve travma öyküleri, altta yatan hastalıkları, enfeksiyon varlığının olup olmadığı, kullandıkları ilaçlar tespit edilerek kaydedildi. Karaciğer fonksiyon testlerinden SGOT ve SGPT, böbrek fonksiyon testi olarak BUN (kan üre azot nitrojeni) ve kreatinin değerleri, tirod fonksiyon testleri, antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikorları, serum vitamin B12 seviyelerine bakıldı.

Ek olarak çalışma kapsamına alınan hastalardan vitiligoya eşlik edebilen etyolojilerinde otoimmünitenin suçlandığı hastalıklar ve otoimmün poliendokrin sendrom açısından otoimmün tiroid hastalığı, diyabetes mellitus, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, primer bilier siroz, hipoparatiroidi, otoimmün hemolitik anemi, lupus eritematosus, skleroderma, otoimmün hepatit, myastenia gravis, alopesi areata, romatoid artrit, Sjögren sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığı yönünden de ayrıntılı anamnezleri alındı.

Değerlendirmeye alınan hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri aynı kişi (GS) tarafından yapıldı ve Wood ışığı muayenesi ile vitiligo tanısı kesinleştirildi. Dermatolojik muayenede şu alanlara bakıldı: Baş boyun (%), kollar (%), bacaklar (%), gövde (%) ve toplam vitiligolu alan yüzdeleri hesaplandı. Yapılan fizik muayene sonucunda kliniğe göre hastalar lokal, segmental, akrofasyal, jeneralize, üniversal olmak üzere beş farklı şekilde gruplandırıldı. Lezyonların kapladığı alan dokuzlar kuralına göre insan figürü üzerinde işaretlenerek kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen bilgiler bu araştırma için hazırlanmış olan formlara aktarıldı. Bu forma ana hatları ile hastalara ait demografik bilgiler, klinik prezantasyon ile vitiligonun tutulumunu yüzde olarak gösteren şematik şekil, kullandığı ilaç, hastalık, stres durumu ve laboratuvar bilgilerine ilişkin verileri kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundaki hastalar gece saat 24.00'dan sonra aç bırakıldı. Sabah saat 08.00'da plazma kortizol ve ayrıca bazı otoimmün hastalıklar için tiroid antikorları ve vitamin B12 değerlerinin tespiti için kan örnekleri venöz yoldan alındı. Hastalara tiroid otoantikorları olarak anti tiroid peroksidaz (anti TPO) ve anti

tiroglobulin (anti TG) bakıldı. Bu antikorlardan birinin pozitif olması durumunda o hastada tiroid otoantikor pozitif olarak kabul edildi.

Kortizol, diğer biyokimya ve antikor için alınan tüm kanların serumları ayrıldıktan sonra çalışma yapıncaya kadar -20 °C'da derin dondurucuda saklandı. Biyokimya, antikor tayini ve hormon tayinleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Sökmen Tıp Fakültesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Adrenal yetmezlik tanısı için serum bazal kortizol düzeyinin 3 µg/dl'ye eşit ve/veya düşük olması kriter olarak kullanıldı.

Kortizol, TSH, vitamin B12, chemiluminescence assay ticari kiti ile (Beckman Coulter Uni Cel Dxl 800 Access Immunoassay System Inc. USA) çalışıldı.

Anti TPO ve Anti-TG antikorları Eliza yöntemi ile Anti TPO Cobas ticari kiti (Elecsys 2010 / Hitachi) kullanıldı.

Biyokimyasal testler RIA (radio immunoassay) yöntemi ile spektrofotometrik olarak Beckman Coulter ticari kiti ile (Beckman Coulter Synchron LX20 Clinical System) çalışıldı. BUN için 5–25 mg /dl, kreatinin için 0,5–1,4 mg/dl, SGOT için 10–42 IU/L, SGPT için 10–45 IU/L normal referans aralığı olarak kabul edildi.

Çalışma verileri SPSS 13 programına aktarıldı. İstatiksel verilerin değerlendirilmesinde kesin ki-kare, Mann Withney U testi, Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma ile ifade edildi. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 2008–2009 yılları arasında İç hastalıkları Endokrinoloji ve Dermatoloji polikliniğine başvuran yaşları 17 ile 67 arasında değişen 11 erkek (% 40.7), 16 kadın (% 59.3) toplam 27 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süresi ve vücut kitle indeksleri değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama/%	Erkek/Ortalama/%	Kadın/Ortalama /%
Yaş	35.1 ± 13.9	37.9 ± 10.6	33.3 ± 15.8
Hastalık Süresi	12.3 ± 10.9	16.1 ± 14.6	9.6 ± 6.6
Vücut Kitle İndeksi	25.5 ± 4.9	26.2 ± 3.5	25.1 ± 5.7
Aile Öyküsü Var	8 hasta (%29.6)	5 hasta (%18.5)	3 hasta (%11.1)
Cinsiyet	27 hasta (%100)	11 hasta (%40.7)	16 hasta (%59.3)

Vitiligolu hastaların ortalama yaş 35.1 ± 13.9 idi. erkek/kadın oranı 0.6 olarak bulundu. Her iki cinsten de hastalar en çok (4. dekat) 30–39 yaş grubunda toplanmıştı. Hastaların %29.6'sında aile öyküsü varken %70.4'ünde aile öyküsü yoktu. Aile öyküsü olan ve olmayanların oranı 1/3 idi. Çalışmaya alınan hastaların 22'sinde (% 81) vitiligo, jeneralize (yaygın) şekildeyken, 5'inde (% 19) hastalık lokal şekildeydi.

Bu hastalarda bakılan tiroid otoantikörleri 10 hastada pozitif (% 37), 17 hastada negatif (% 63) olarak saptandı. Tiroid otoantikörleri pozitif olanların, tiroid otoantikörleri negatif olanlara oranı 1/3 idi.

Tiroid otoantikörleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Tiroid otoantikörleri ile cinsiyet arasındaki ilişki şekil 1'de gösterilmiştir. Kadınların (16 hastanın 8'inde) %50'sinde, erkeklerinse (11 hastanın 2'sinde) %18'inde tiroid otoantikörleri pozitifti.

Vitiligolu hastaların hastalık süresi incelendiğinde ortalama süre 12.2 ± 10.8 yıl olarak bulundu. Hastalığın süresi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Erkeklerde ortalama hastalık süresi 16.1 ± 14.6 , kadınlarda ortalama hastalık süresi 9.6 ± 6.6 yıl olarak saptandı.

Vitiligolu hastalarda hastalığın tutulumu ile aile öyküsü mukayese edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Jeneralize hastalığı olanların %31'inde, lokal hastalığı olanların %20'sinde aile öyküsü vardı.

Vitiligolu hastalarda hastalığın tutulumu ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Hastalığın tutulumu ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki şekil 2'de gösterilmiştir. Jeneralize hastalığı olanlarda tiroid otoantikörü (22 hastanın 8'inde) hastaların % 36'sında pozitif iken lokal hastalığı olanlarda tiroid otoantikörü (5 hastanın 2'sinde) hastaların % 40'ında pozitif olarak bulundu.

Vitiligolu hastaların yalnızca birinde serum vitamin B12 düzeyinde düşüklük tespit edildi. Hastalığın tutulum tipi ile vitamin B12 eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Vitiligolu hastalarda hastalığın tutulum tipi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Jeneralize hastalığı olanların % 36'sı erkek (22 hastanın 8'i), % 64'ü kadın (22 hastanın 14'ü) iken lokal hastalığı olanların % 60'ı erkek (5 hastanın 3'ü), % 40'ı kadın (5 hastanın 2'si) olarak tespit edildi.

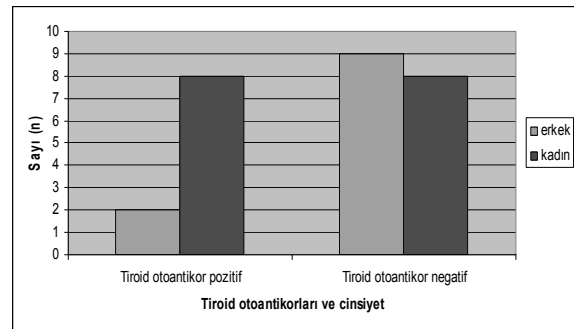
Vitiligolu hastalarda ortalama serum kortizol düzeyi 10.1 ± 3.51 $\mu\text{g/dl}$ olarak hesaplandı. Vitiligolu hastalarda ortalama serum bazal kortizol değerleri ile erkek ($11.4 \pm$

3.6 $\mu\text{g/dl}$) ve kadın (9.3 ± 3.2 $\mu\text{g/dl}$) cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

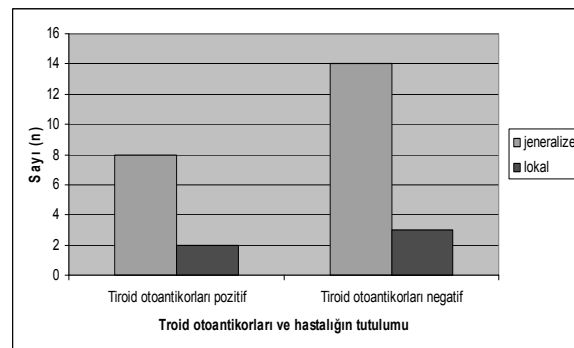
Vitiligolu hastalarda bakılan serum kortizol düzeyi ile hastalık süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kortizol değeri ile hastalık süresi arasındaki ilişki şekil 4'de gösterilmiştir. Hastalık süresi 10 yıl ve üzerinde olan hastalarda ortalama serum kortizol düzeyi 9.7 ± 3.1 $\mu\text{g/dl}$ bulundu. Hastalık süresi 10 yıldan az olan hastalarda ortalama serum kortizol düzeyi 10.6 ± 3.9 $\mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. Vitiligolu hastalarda bakılan serum kortizol düzeyleri ile hastalığın jeneralize (10.0 ± 3.4 $\mu\text{g/dl}$) ve lokal (10.7 ± 4.5 $\mu\text{g/dl}$) tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Kortizol değeri ile hastalığın tutulumu arasındaki analiz şekil 8'de gösterilmiştir.

Vitiligolu hastalarda serum kortizol düzeyleri ile tiroid otoantikörleri pozitif (8.6 ± 2.5 $\mu\text{g/dl}$) olan hastalar ile tiroid otoantikörleri negatif olan hastalar (11.0 ± 3.7 $\mu\text{g/dl}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

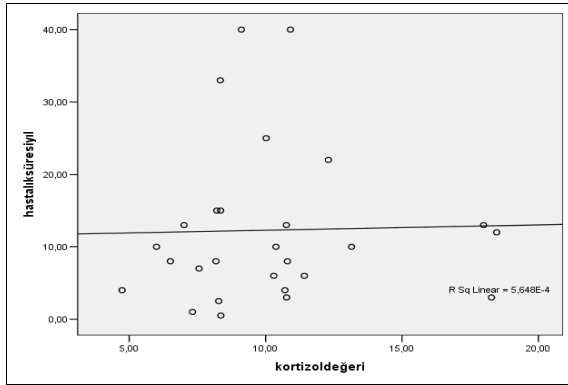
Vitiligolu hastalarda bakılan serum kortizol düzeylerinin hastalık süresi ile olan ilişkisinin korele olmadığı saptandı ($p=0.90$, $r =0.24$). Kortizol değerlerinin hastalık süresi ile olan ilişkisi şekil 3'da gösterilmiştir.



Şekil 1. Tiroid otoantikörleri ile cinsiyet arasındaki ilişki



Şekil 2. Hastalığın tutulumu ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki



Şekil 3. Kortizol düzeylerinin hastalık süresi ile olan ilişki

TARTIŞMA

Viteligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış, ilerleyici deri ve saç folikülünü tutan bir hastalıktır. Nadiren de olsa konjenital olabilir (8-10).

Viteligonun patogenezi ve genetiği hakkında az şey bilinmekte, ülkemizde sıklığı % 0.15 – 0.32 arasında değişmektedir. Ailesel yatkınlığı 1933'den beri bildirilmiş olup, hastalığın altta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve genetik faktörlerin viteligo gelişiminde önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür (8). Bizim çalışmamızda hastaların %29,6'sında aile öyküsü varken, %70,4'ünde aile öyküsünün olmadığı görüldü. Hastalık vücutta tutulum şekline göre klinik olarak jeneralize, segmental, lokal, üniversal ve karma olarak sınıflandırılmıştır (8,9). Biz çalışmamızda hastaların % 81'nin jeneralize, %19'nun lokal formda olduğunu gördük. Bu nedenden dolayı hastalığın tutulumu ile aile öyküsü arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmediğinden çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bu hipotezler çok sayıda olup, hastalıkla ilgili olarak ileri sürülen hipotezlerden en güçlü olanlarından biri otoimmün hipotezdir. Buna göre, bazal tabakada normal yaşam döngüsü olan melanositlere karşı hümmoral veya sellüler immünite sonucu otoimmün reaksiyon gelişebilir. Böylece melanositlere karşı gelişen sitotoksik antijenler yıkıma yol açar (9, 11). Jeneralize viteligoda otoimmün temel bulunmakla birlikte genetik geçişi, multifaktöriyel poligenik özellik gösterir (12). Ancak bizim çalışmamızda hastalığın tutulumu (jeneralize-lokal) ile tiroid otoantikor pozitifliği ve vitamin B12 eksikliği arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Hastalıkta genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği vardır. Hümmoral immünitenin disfonksiyonu sonucu viteligo ile birlikte otoimmün endokrinopatiler örneğin hipo ve hipertiroidizm ve daha az sıklıkta olarak pernisiyöz

anemi, Addison hastalığı veya poliglandüler yetmezlik (hipoparatiroidizmle birlikte) görülebilmektedir (9). Jin Y ve ark.'nın 2007'de İngiltere'de multiple otoimmün hastalıklarla ilişkili viteligo adlı 656 hasta ile yaptıkları çalışmada jeneralize viteligo tanısı almış hastalarda özellikle Graves ve otoimmün hipotiroidizm, romatoid artrit, psöriazis, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, latent otoimmün diyabet ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklara daha sık rastlanmıştır (13). Mart 2008 de Birlea SA ve ark.'nın Romanya'dan yaptıkları bir çalışmada, çalışmaya alınan 51 viteligolu hastanın 29'unda otoimmün hastalığa rastlanmıştır (14). Tanioka M ve ark.'nın 2008'de Japonya'da yaptıkları çalışmada ise 144 viteligolu hastada dominant komplikasyon olarak % 43 oranında otoimmün hastalıklar saptanmıştır (15). Nancy AL ve ark.'nın 2009 yılında yayınladıkları diğer bir yayında ise yine viteligo sistemik lupus eritematozus, pemfigus, dermatitis herpetiformis ve psöriazisle birlikte otoimmün deri hastalığı olarak nitelendirilmiştir (16). Rashtaks S ve ark.'nın 2008 yılındaki yayınında ise viteligodan otoimmün hastalıkların cilt bulgusu olarak bahsedilmektedir (17). Spritz RA'nın 2007 yılındaki yayınında jeneralize viteligoda melanosit kaybının otoimmün temeli olduğu vurgulanmış, diğer otoimmün hastalıklarla ortak olan genetik defektlere atıfta bulunulmuştur (18). Sedighe M ve ark.'nın 2008 yılında 109 viteligolu hasta ile yaptıkları bir çalışmada %17.4 oranında TSH anormal olarak saptanmış, anti TPO ve anti TG antikor pozitifliği %36.7 oranında bulunmuştur (19). Hindistan'dan 2003 yılında Dave S ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise viteligolu hastalarda anti TPO pozitifliği %31.4 olarak bulunmuştur (20). Yine İngiltere'den Vandepump MP ve ark.'nın 2003'de 40 hasta ile yaptıkları çalışmada viteligo ile birlikte tiroid otoantikor pozitifliği %34 oranında bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda viteligonun otoimmün bir hastalık olması nedeni ile baktığımız tiroid otoantikorlarının varlığı literatürdeki bu çalışmalarla benzer olarak %37 oranında (10 hasta) pozitif olarak tespit edildi. Otoimmün hastalık yönünden alınan ayrıntılı anamnezlerde otoimmün hastalık hikâyesine rastlanılmadı. Bu durum, hastaları hariç tutma kriterleri arasında bulunmaktaydı. Bu kararın verilmesinde en önemli etken otoimmün hastalıklarda HPA aksın etkilenmiş olabileceği gerçeğidir. Nitekim Ünühizarcı K ve ark.'nın 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada hipotiroidide HPA aksın etkilendiği görülmüştür (22). Mishra SK ve ark.'nın 2007 yılında 49 hipertiroidili hastayla 250 ve 1 µg ACTH ile serum kortizol cevabına baktıkları bir çalışmada HPA aksın etkilendiği gösterilmiştir (23). Ayrıca Demir H ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da romatoid artritli hastalarda aktif hastalığı olanlarda HPA aksda bozukluk saptanmıştır (24). Yine Demir F ve ark.'nın yaptığı otoimmün faktörlerin rol aldığı romatolojik bir diğer hastalık olan polimiyaljiya romatikali

hastalarda HPA aksın etkilendiği gösterilmiştir (25). 2000 yılında Tsatsoulis A ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada hipertroidisi olan (6'sı Graves, toplam 10 hasta) hastalarda 1 µg ACTH testine cevabı ötroidik hastalar göre daha düşük saptamış, HPA aksta etkilenmeyi tespit etmiştir (26). Bu bilimsel verilerin ışığı altında yapılan araştırmaya başka otoimmün hastalığı olmayan hastalar dahil edildi. Aksi takdirde, örneğin; vitiligosu ve romatoid artritli olan bir hastada her iki hastalık da aksa ayrı ayrı etki edebilmekte, bu da çalışmanın sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Yine bu amaçla baktığımız vitamin B12 eksikliği % 3,7 oranında (1hasta) saptandı.

Asıl görevi canlıyı ultraviyole ışınlarından korumak olan melanositler, major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas 1 ve 2 moleküllerini, intrasellüler adezyon kuvvet molekülü (ICAM) 1 ve vasküler adezyon kuvvet molekülü (VCAM) 1 gibi adezyon kuvvet moleküllerini, ayrıca da (interlökin) IL -1, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve transforming growth faktör (TGF) – β'yi de salgılamaktadır. Melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanı sıra ayrıca T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev alıyor olabilecekleri düşünülmektedir. Bu yeni bulgular melanositleri de immün sistem içerisine çekmekte ve vitiligonun immün sistemle bağlantısına daha çok ağırlık verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hastalarda hem hümmoral hem de hücrel immünitede değişiklikler olur (8). Bu grup hastalıklar bazı dolaşan antikörlerle birlikte. Vitiligolu hastaların serumunda melanositleri tanıyan antikörler tanımlanmıştır. Bu antikörler direk olarak bazı melanosit antijenlerine karşıdır. Örneğin; tirozinaz ve tirozinaz aracılı protein 1 ve 2 (TYRP 1ve TYRP2). Son zamanlarda erişkin cilt melanositlerinden eksprese edilen iki transkripsiyon faktörü (SOX9 ve SOX 10) ve melanin toplayıcı reseptör 1, idiopatik vitiligo veya otoimmün poliendokrin sendrom 1 olan hastalarda otoantijen olarak tanımlanmıştır.

Vitiligoda diğer öne sürülen hipotezler; nöral hipotez, kendini yıkma hipotezi, azalmış melanosit ömrü, melanosit büyüme faktörü eksikliği, melanin reseptör aktivasyonu, viral mekanizmalar, melanositleri uyarıcı ve inhibe edici faktörlerin rolüdür (8,9). Etyopatogeneizde öne sürülen çok sayıda hipoteze rağmen bunların hiç birisi açıklayıcı değildir (8). Ancak tüm bu bilgiler ve literatürlerin bizlere yansıttığı verilerin ışığı altında otoimmün hipotezin desteklenen yönlerinin daha ağır bastığını görmekteyiz.

Özellikle otoimmün poliglandüler sendrom (APS) olarak adlandırılan ve otoimmün hastalıkla ilişkili birden fazla endokrin organda yetmezlik olarak tanımlanan durumlarda da vitiligonun eşlik edebildiğini görmekteyiz. Neufeld ve Blizzard 1980'de APS'nin klasifikasyonunu klinik ölçütleri temel alarak yapmışlar, başlıca dört tip tanımlamışlardır (7).

Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde böyle bir birlikteliği gösteren klinik ve laboratuvar bulgusuna rastlanılmadı.

Primer adrenal yetmezlikte, Addison tarafından ilk tanımlandığında tüberküloz en sık nedeni iken, tüberkülozun etkin tedavisi ile bu gün, tüberküloz vakaların % 7-20'sinden sorumludur. Buna karşılık otoimmün adrenalit batı dünyasında %70-90 oranı ile en sık karşılaşılan neden olarak rapor edilmektedir (27). Buna rağmen ülkemizde tüberküloz hala önemli bir adrenal yetmezlik nedeni olarak görülmektedir (28).

Çalışmamıza aldığımız 11'i erkek (%40.7) 16'sı kadın (%59.3) toplam 27 hastanın serum kortizol düzeyi tayinine göre ortalama kortizol düzeyi $10,1 \pm 3,51$ µg/dl olarak bulundu. Hiçbir hastanın bazal kortizol düzeyi adrenal yetmezlik tanısı için ön görülen 3 µg/dl'nin altında bulunmadı. Özellikle subklinik adrenal yetmezlik tanısı için 1µgr ACTH (düşük doz ACTH stümlasyonu) testi ve/veya metirapon testi gerekmektedir. Hastalara İTT planlanması sürecinde, hipoglisemi gelişimi ve risklerinden dolayı onam formu almak zorunluluğu da göz önünde tutulduğunda bundan dolayı hipoglisemi ile yaratacağı semptom, sıkıntılar anlatıldı. Ancak birçok hastanın bu durumu istemediğini belirtmesi üzerine bu testin altın standart, endojen, fizyolojik bir test olmasına rağmen yapılması düşünülmüdü.

Çalışmaya alınan hastaların bazal kortizol düzeyleri ile cinsiyet, hastalığın süresi ve hastalığın tutulumu karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Oysa jeneralize formdaki vitiligolu hastalarla yapılan Jin Y ve ark.'nın yaptığı çalışmada eşlik eden otoimmün hastalıklara daha sık rastlanmıştır. Bu çalışmada toplam 656 jeneralize vitiligolu hasta incelenmiştir (13). Bu çalışmada sadece jeneralize formda olan vitiligolu hastaların alınması dikkat çekmektedir. Yine Tanioka M ve ark.'nın diğer yaptığı bir çalışmada 23 vitiligolu hastanın 10'ununda (%43) otoimmün hastalık saptanmıştır. Burada da vitiligonun formu %98 oranında jeneralize formdur (15). Hastalığın jeneralize formunda otoimmünite ön planda yer almaktadır. Bizim çalışmamızda özellikle otoimmün tiroid hastalığı ile hastalığın tutulumu (jeneralize, lokal) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni hasta sayısının yetersizliği olarak düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmaya aldığımız vitiligolu hastaların büyük kısmı jeneralize (%81'i jeneralize, %19'u lokal) formdaydı.

Yine çalışmamızda hastalık süresinin serum kortizolü ile olan korelasyonu anlamsız olarak bulundu. Oysa otoimmün hastalıklarda artan yaşla birlikte hastalıkların ortaya çıkışında bir artış beklenmektedir. Bu bağlamda, yaş arttıkça serum kortizol düzeylerindeki azalmayla birlikte hastalık süresi ile serum kortizol düzeyleri arasında ne-

gatif bir korelasyon beklenmektedir. Biz, çalışmamızda bulunan bu sonucun vaka sayısının artırılması ile değişebileceğine inanmaktayız. Çünkü bulunan bu sonucun rastlantısal olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada vitiligo hastaların serum bazal kortizol düzeyleri ile HPA aksın incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma bize göstermiştir ki, vitiligonun otoimmün hipotez ağırlıklı olduğu jeneralize formunda subklinik adrenal yetmezliğin tanısında serum bazal kortizol düzeyi yetersiz kalmaktadır. Bu durumda fizyolojik olan 1 µg ACTH testi, Metirapon testi veya İTT'nin

yapılması gerekmektedir. Bu hastalarda HPA aksın incelendiği çok nadir çalışmalar olduğundan dolayı gelecek çalışmalarda vitiligo ile HPA aks araştırmasında özellikle subklinik adrenal yetmezliğin tanınması amacıyla bu testler yapılmalıdır. Şu unutulmamalıdır ki, subklinik adrenal yetmezliği olan vakalar, majör stres durumlarında adrenal yetmezlik bulguları verebilirler. Bundan dolayı, mutlaka bu klinik durumun hayati riskler taşıması nedeni ile hastalarda aşikar adrenal yetmezlik bulguları gelişmeden subklinik adrenal yetmezliğin önceden tanınması hayati önem arzedebilir.

KAYNAKLAR

1. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds), Williams Textbook of Endocrinology. 9th Edition W.B Saunders Company Philadelphia 1998; 517–520.
2. Aron DC, Findling JW, Tyreel B. Hypothalamus and pituitary. In: Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th Edition United States 2007; 113–114.
3. Canda MS. Temel Patoloji II. Endokrin (2. baskı) SKSD yayın No 5, Sivas: Dilek Basımevi, 1988.
4. Güvener N. Adrenal Korteksin Hipofonksiyonu. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 30–38.
5. Akarsu E, Atmaca H, Balcı MK, Bolu E, Çolak R, Emral R, Ertürk E, Keleştimur F, İzol AN, Özışık G, Tanrıverdi F, Tarkun İ, Ünlühizarcı K. Hipotalamo- hipofizer- adrenal aks klavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği 2009.
6. Dökmetaş HS, Korkmaz S. Adrenokortikotropik hormon ve hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 37–44.
7. Betterle C, Zanchetta R. Update on polyendocrine syndromes (APS). Acta Biomedica 2003; 9–33.
8. Denli Y, Acar MA, Maraklı Sönmezolu S, Yücel A. Vitiligo. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V (editörler), Dermatoloji. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 2008; 1465–1475.
9. Bologna JL, Lorzio JL, Rapini RP. Dermatology. 2th Edition. Mosby, London, 2008; 913–919.
10. Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. Semin Cutan Med Surg.1997; 3–14.
11. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. Dermatol Venereol Leprol. 2007; 73–75.
12. Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W. Disorders of depigmentation. Dermatology 2 th Edition Springer- Verlag Berlin. 2000; 1033–1037.
13. Jin Y, Mailloux C.M, Gowan K, Riccardi SL, La Berge G, Bennet DC, Fain PR, Spritz AR. NAPL-I in vitiligo associated autoimmune disorders. N Engl J Med. 2007; 1216–1225.
14. Birlea SA, Fain P.R, Spritz RA. A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. Arch Dermatol 2008; 310–316.
15. Tanioka M, Yamamoto Y, Katoh M, Takahashi K, Miyachi Y. Vitiligo vulgaris and autoimmune disease in Japan. Dermatology. 2009; 43–45.
16. Nancy AL, Yehuda S. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. Arch Dermatol Res 2009; 57–64.
17. Rashtak S, Pittelkow M. Dermatologic immunity. Curr Dir Autoimmun. 2008; 344–358.
18. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. Pigment Cell Res. 2007; 271–278.
19. Sedighe M, Gholamhossein G. Thyroid dysfunction and thyroid antibodies in Iranian patients with vitiligo. Indian J Dermatol. 2008; 8–10.
20. Dave S, D'souza M, Thapp DM, Reddy KS, Bobby Z. High frequency of thyroid dysfunction in Indian patients with vitiligo. Indian J Dermatol. 2003; 68–72.
21. Vanderpump, MP, Tunbridge, WM. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman, LE, Utiger RD (eds), The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th Edition Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000; 487–473.
22. Ünlühizarcı K, Bayram F, Güven M, Kula M, Colak R, Keleştimur F. Cortisol responses to low (1 microg) and standard (250 microg) dose ACTH stimulation tests in patients with primary hypothyroidism. Clin Endocrinol. 2001;700–702.
23. Mishra SK, Gupta N, Goswami R. Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1µg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 1693–1696.
24. Demir H, Keleştimur F, Tunç M, Kirnap M, Özoğul Y. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1999; 41–46.

25. Demir H, Tanrıverdi F, Ozođul N, Calış M, Kirnap M, Durak AC, Keleştimur F. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in untreated patients with polymyalgia rheumatica and healthy controls. Scand J Rheumatol. 2006; 217–223.
26. Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K and Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. European J Endocrinol. 2000; 231–235.
27. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition W.B Saunders Company Philadelphia 1998; 549–559.
28. Keleştimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. J Endocrinol Invest. 2004; 380–386.

İLETİŐİM

Yrd. Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tayfur Sökmen Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniđi
Antakya / HATAY
Tel : +90 505 2282673
Fax : +90 326 2276367
E-posta : iustun@yahoo.com