

Vitiligo Patogenezi

The Pathogenesis of Vitiligo

¹İbrahim Halil Yavuz, ¹Göknur Özaydın Yavuz

¹Sivas Numune Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Sivas

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. İbrahim Halil
Yavuz,
Sivas Numune Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Sivas
e-mail:
ihalilyavuz@gmail.com
Telefon: 05054753361

Özet

Vitiligo, akkiz, idiyopatik, net sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır. Genel populasyonun % 1'ini etkiler ve erkek ile kadında eşit sıklıktadır. Vitiligo her yaşta görülebilir. Ancak vakaların %50'si 20 yaşından önce görülür. Vitiligo hastanın psikolojik sağlık ve özellikle kişiler arası ilişki gibi sosyal fonksiyonlarını önemli derecede etkilemektedir. Sebebi bilinmemektedir fakat otoimmünite, genetik, nöral ve viral sebeplerden kaynaklandığını araştırmalar ileri sürmektedir. Vitiligonun etyolojisi, hastalığın nedenlerini ortaya koymaya çalışan klasik teoriler ve birçok yeni teorinin varlığına rağmen hala tartışma konusudur. Bu makalede vitiligonun etyopatogenezi ile ilgili güncel literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo, patogenezi

Abstract

Vitiligo is an idiopathic, acquired, well-demarcated disorder characterized by depigmented macules. It affects 1% of the general population and vitiligo is equally common in men and women. Vitiligo can appear at any age. However may 50 % of the patient with vitiligo, the is seen before 20 years of age. Vitiligo significantly effected on social function such as the patient's psychological health and especially interpersonal relationships. The cause of it's is unknown, but research suggests that it may arise from autoimmune, genetic, oxidative stress, neural or viral causes. Despite the presence of many new theories and classical ones that try to define the reasons of the disease, the etiology of vitiligo is still a subject of discussion. In present article, we reviewed actual literature on the etiopathogenesis of vitiligo

Key words: Vitiligo, pathogenesis

Giriş

Vitiligo, akkiz, idiyopatik, net sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır (1). Vitiligo tüm dünyada lökodermanın en sık nedenidir (2). Prevalansı dünya çapında %0.1 ile %8 oranında değişmektedir. Hastaların yarısının bulguları 20 yaşından önce başlamaktadır (3). Kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve çoğu hastanın kendisini damgalanmış hissetmesine yol açan bir cilt hastalığıdır (4). Her iki cinste eşit görüldüğü bildirilmiştir. Ancak Dermatoloji polikliniklerine başvuran bayan hasta sayısı daha fazladır. Bunun tedavi arayan kadın hastaların sayısının fazla olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (5). Tetikleyici faktörlerle korele olarak remisyonlar ve alevlenmelerle seyreder. Bazen birkaç aylık peryotta hızlı olarak ilerler ve daha sonra birkaç yıl sessiz bir şekilde kalır (6). Hastalığın sebebi kesin olarak bilinmemesine rağmen etyopatopenezinde birçok neden suçlanmaktadır. Otoümminite, nöral hipotez, genetik, otositotoksik teori önemli sebeplerindedir (3). Vitiligo etyolojisindeki tüm hipotezlerin üzerinde fikir birliğine vardığı konu hastalıklı deride foksionel melanositlerin bulunmamasıdır (6). Bu makalede vitiligonun etyopatogenezinde yeni bir bakış açıldık.

Genetik

Vitiligo sporadik hastalık olmasına rağmen ailesel geçiş bildirilmiştir (7,8). Vitiligonun genetik aktarımının basit bir genetik geçişe uymayan, en az dört veya daha fazla sayıda resesif yapıda olduğu söylenmektedir (9). Yapılan bir çalışmada, birinci dereceden akrabalarda vitiligo görülme sıklığı %42.5 bulunmuştur. Vitiligolu anne ya da babadan doğan çocuklarda vitiligo gelişme oranı %5 olarak saptanmıştır. Buna karşın genel popülasyonda bu oran %1 nispetindedir. Bir ailede iki çocuğun birden vitiligo olması oldukça istisna bir durumdur (5). Monozigot ve dizigot ikizlerde de hastalık tespit edilmiştir (10). Monozigot ikizlerde DNA konkordansı %23 olarak tespit edilmiştir (7). Epidemiyolojik çalışmalarda vitiligonun nonmendelyen, multifaktöryel ve poligenik kalıtım paterni gösterdiği bildirilmiştir (11). Güney Çin'de yapılan çalışmada, Zhejigangda bir hastanenin ayaktan takip edilen 815 vitiligolu hasta incelemeye alınmış. Bunların 3 nesil soyağacı çıkarılmıştır. İstatistiksel analizlerde kalıtım birinci derece akrabalarında %59,6 ve ikinci derece akrabalarında %55,2 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu modele dayanarak dominant genetik geçişi öne sürmüşlerdir (6,11). Belirli etnisitelerde gerçekleştirilen araştırmalara dayanılarak vitiligo farklı insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkili bulunmuştur. En sık ilişkisi olanlar A2, DR4, DR7, CW6'dır (Tablo 1) (12,13).

Tablo 1. Etnik grup ve HLA ilişkisi

Yazarlar	Yıl	Etnik grup	Hasta	Kontrol	HLA ilişkisi
Metzker ve ark.	1980	Fas	18	462	B13
Dunston ve ark.	1990	Amerika	24	143	DR4
Furico ve ark.	1991	Macaristan	87	388	A30
Orrechie ve ark.	1992	Kuzey İtalya	93	378	A30
Vennekar ve ark.	1992	Hollanda	42	17	DR4
AlFouzane ve ark.	1995	Kuveyt	40	40	B21
Buc ve ark.	1996	Slovakya	67	7	A2

Ülkemizde yapılan çalışmada HLA DRB1*03, DRB1*04 ve DRB1*07 alleleri ile ilişki saptanmıştır (14). COMT geni, CAT geni ve VIT1 geni bozukluğu da vitiligoda bildirilmiştir (15,16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda en önemli olanların HLA DR4, HLA-A*02 olduğu bildirilmiştir (2,17). Bazı çalışmalarda vitiligo yatkınlık geninin 17p kromozomunda olduğu gösterilmiştir. Burada NACHT leucine rich repeat proteinini kodlayan NALP1 aynı zamanda SLEV1 olarak da bilinir. Bu protein kaspaz aktivasyonunu regüle eden ve inflamozlar

olarak adlandırılan sitozlamik komplekslerin komponentidir. NALP1 gen mutasyonları vitiligo ve ilişkili otoimmün hastalıklı ailelerde saptanmıştır (18). Yapılan diğer bir çalışmada X box bindig protein 1 (XBP1) vitiligo hastalarda önemli olduğu görülmüştür. Çin toplumunda yapılan çalışmada vitiligolu lezyonlarda XBP1 seviyelerinin artığı görülmüştür (3). Melanokortin 1 reseptör geni (MC1R) geni insan deri pigmantasyonunda önemli olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda MC1R geni polimorfizminin vitiligoya neden olduğu saptanmıştır (19).

Otoimmün hipotez, humoral ve hücresele İmmun Yanıt

Vitiligo en popüler olan otoimmün teoridir (18,20). Bu teori melanosit yıkımının humoral ve hücresele immünitelerdeki değişimler sonucunda oluştuğu bilinmektedir (18). Vitiligonun otoimmün hastalıklarla birlikteliği iyi bilinmektedir (21). Vitiligo, Addison hastalığı, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları özellikle de Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığıyla birliktelik gösterir. (Tablo-2) (22).

Tablo 2. Vitiligo ile birlikte görülen hastalıklar

Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 1
Pernisioz Anemi
Addison Hastalığı
Alopesi Areata
Romatoid Artrit
Myastenia Gravis
Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 2
Tip 1 Diabetes Mellitus
Graves Hastalığı
Sistemik Lupus Eritematozus
Psoriasis

Otoimmün patogeneze ait en önemli kanıt vitiligolu hastalarda dolanan otoantikorların gösterilmesidir. (Tablo-3) (2). Vitiligo antikorlarının, pigment hücrelerinin yıkımı sonucu mu ortaya

çıkacağı yoksa bu antikorların mı pigment hücrelerinin yıkımına neden olduğu sorusu bilinmemektedir (12). Bu antikorların hastalığın ilerlemesinde önemli olduğu düşünülmektedir, çünkü bunların invitro şartlar altında melanositlere sitotoksik etkili olduğu bulunmuştur (23,24). Anti-melanosit antikorların varlığının depigmente derinin aktivitesi ile birlikte olduğu saptanmıştır (25,26). Yapılan çalışmalar vitiligoda melanositlere karşı spesifik antikorların saptanmasına odaklanmıştır. Dikkat çeken melanositler için spesifik proteinler ile reaksiyon veren antikorlardır (27). Bu bağlamda araştırmalar tirozinaza karşı antikorların saptanması ve tirozinaz ilişkili proteinler 1 ve 2'ye odaklanmıştır (TRP-1 ve TRP-2). Tirozinaz proteolitik sindirime karşı son derece dayanıklı bir glikoprotein olduğu için, immün yanıtın ortaya çıkarılmasında iyi bir aday olarak görülmektedir (28). Ayrıca tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2'nin melanozomlara spesifik olarak kabul edilmesinin yanı sıra pigmentasyon oluşumunun kontrolünde anahtar proteinler olduğu görülmüştür (21,29).

Tablo3. Saptanan antikorlar ve yöntem

Antikor	Tespit edildiği yöntem
Tirozinaz	İmmunoblotting
Tirozinaz	ELISA
Tirozinaz	Radiobinding assay
TRP-2	Radiobinding assay
TRP-2	ELISA
TRP-1	Radiobinding assay
Pmel17	Radiobinding assay
40-45 kDa	İmmunopresipitasyon
75 kDa	İmmunopresipitasyon
90 kDa	İmmunopresipitasyon
65 kDa	İmmunoblotting
35 kDa	İmmunopresipitasyon
150 kDa	İmmunopresipitasyon
SOX10	İmmunopresipitasyon

Nonsitotoksik, antikeratinosit intraselüller antikorlar hastalığın aktivitesi ve şiddeti ile korelasyon gösterir. Artmış antikör titresi direk olarak yapısal olarak bağlantılı bileşik olan benzenlere karşıdır ve bu depigmentasyona neden olur (30). Kemik iliği transplantasyonu veya lenfoma ve lösemi tedavisinde kullanılan lenfosit infüzyonlarından sonra vitiligo gelişimi görülmüştür. Bu ise otoimmün teoriyi desteklemektedir (3). Vitiligo lezyonlarının aktif kenarından alınan biopsilerde immünolojik süreci destekleyen lenfositik infiltrat gösterilmiştir (10). Vitiligonun patogenezinde hücrel immün süreçlere işaret eden güçlü kanıtlar vardır. Melanositler doğrudan otoreaktif sitotoksik T hücreleri tarafından yıkılmaktadır (28). Glikoprotein 100 ve tirozinaza karşı reaktivite gösteren çok sayıda dolanan CD8+ sitotoksik lenfositler bildirilmiştir (18,30). Hastalarda hem humoral hem de hücrel immünitede değişiklikler olur. İmmünohistokimyasal çalışmalar jeneralize vitiligoda (CD3+, CD4+ ve CD8+ Th hücreleri ile CD68+ makrofajlar dahil) immünositlerin tutulmuş derinin çevresin devarlığını göstermektedir. Bu T hücre infiltrasyonu içinde önemli oranda CD8+ T hücreleri izlenmektedir. Periferik kanda T helper/ T supressör oranı azalmış olup naturel killer hücrelerinde artma mevcuttur (10). Vitiligoda yüksek frekansta fonksiyonu bilinmeyen spesifik protein (Melan A) CD8+ hücreler bulunur ve bu hastalığın yayılımı ve progresyonu ile korelasyon gösteriyor gibi görünmektedir (18,289). İnterlökin reseptör 2 (IL-2R)'nin serum seviyeleri invivo immün aktivasyonun moniterize etmek için kullanılabilir ve artmış seviyeler T hücre aracılı immün hastalıklarla korelasyon gösterir. Vitiligo hastalarındaki çözünabilir IL-2R seviyesi kontrol grubuna göre

belirgin artmıştır, bu durum T hücrelerinin aktivasyonunun vitiligo patogenezinin bir komponenti olabileceğini gösterir. Ayrıca melanositlerdeki intraselüler adezyon moleküllü (ICAM-1) ve vasküler adezyon moleküllü VCAM-1 üretimini, Mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi T hücreleri üzerinden melanosit kaybına neden olduğu görülmüştür (2,6,12). Bu daha sonra lökosit melanosit etkileşimini kolaylaştırır ve pigment hücrelerinin immünolojik hasarlanmasına yol açar (2,6,12,21).

Hayvan modelleri kullanılarak vitiligo patogenezindeki otoimmün süreçler çalışılmıştır. Mutant Smyth türü tavuklar otoimmün vitiligo için üzerinde iyi çalışılmış hayvan modelidir (12).

Kuşların tüylerinde ve oküler dokularında gelişen hipomelanoz insanlardaki vitiligoya benzerdir. Ayrıca vitiligolu kedi, köpek ve atlarda 85 kd'luk pigment yüzey antijenlerine karşı antimelanosit antikörler tespit edilmesi otoimmün hipotezi destekleyen önemli kanıtlardır (30).

Nöral Hipotez

Nöral hipotez, ilk defa Lerner daha sonra Cuchi tarafından tanımlanmıştır.^{31,32} Melanositlerin ve nöral hücrelerin aynı embriyonik kresten gelmesi bu teoriyi desteklemektedir. Nöral hipotez sinir uçlarından salgılanan nörokimyasal mediatörlerin pigment hücrelerini tahrip ettiği görüşü savunmaktadır (33). Vitiligolu hastaların %30'unda nöral faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir (33).

Deride serbest sinir sonlanmaları ile melanositlerin ilişkisi ve bu ilişkideki olası araçlar iyi tanımlanmamış sadece bazı dokularda farklılıklar olduğu bilinmektedir.⁶ Bununla birlikte dokuda nöromediatörler yoluyla yönetilen

fizyolojik olaylar gösterilmiştir. Bu hipotezi destekleyen biyokimyasal bulgular ise; asetilkolinin depigmentasyona neden olması ve lezyon kenarındaki melanositlerde dopa oksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır. Asetilkolin esteraz aktivitesi repigmente deride görülürken, depigmente deride görülmemektedir (30). Artan asetikolin direk hücreler sitotoksik olabilir ve indirek olarak lokal vazokonstrüksiyon sonucu hipoksiye neden olabilir (3). 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 (33). Progresif ve yeni başlangıçlı vitiligolu hastalarda epinefrin ve norepinefrin metabolizma ürünleri olan homovalinilik asit ve vanilmandelik asit idrar seviyelerinde artış saptanmıştır.

İmmunohistolojik çalışmalarla vitiligo lezyonlarının kenarında, nöropeptid Y (NY) immunoreaktivitesinin arttığı görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada antikonvülzan olarak kullanılan fenitoinin serbest sinir uçlarından norepinefrin seviyesini azaltarak pigmentasyona neden olduğu bildirilmiştir (30,35). NY'de saptanan bu artışın melanosit tahribine neden olduğu görülmüştür (36). Yapılan başka bir çalışmada antikonvülzan olarak kullanılan fenitoinin serbest sinir uçlarından norepinefrin seviyesini azaltarak pigmentasyona neden olduğu bildirilmiştir (36). Vitiligo lezyonlarının paralizili ekstremiteler üzerinde yayılması, viral ensefalit, multipl skleroz, emosyonel stres sonrası başlaması ve segmental

tutulunun olması da nöral teoriyi desteklemektedir.⁹

Otositotoksik teori ve Oksidatif stres

Otositotoksik olayların vitiligonun patogeneğinde rolü olduğu ilk olarak Lerner tarafından ileri sürülmüştür (2,37). Melanin sentezi sırasında ortaya çıkan tirozin analogları ve ara ürünler melanositler için oldukça toksiktir (9). Bu ara ürünlerden indol ve serbest radikaller melanositlerde birikerek hücre hasarına neden olur (21). Melanin sentezinde aminoasit olan fenilalaninden oluşan tirozinin, tirozinaz ile dopa'ya, dopa'nda dopakinon'a dönüşümü ile oluşmaktadır. Bu sentez sırasında oluşan tirozin analogları ve aynı zamanda dopa, dopakrom gibi ara ürünler melanositlere toksik etki eder. Normal melanositler bu ara ürünleri kendi koruma mekanizmalarıyla uzaklaştırır (34). Vitiligolu hastalarda bu koruyucu mekanizmaların bozuk olduğu ileri sürülmektedir (21,37,38). Oksidatif stresin de vitiligoda önemli patojenik rolü vardır. Bazı çalışmalarda melanositlere toksik etkili serbest radikal birikiminin, melanositlerde yıkıma yol açması iddia edilen oksidatif stres teorisini destekler (2,39). Stres işareti olarak da melanositlerdeki düz endoplazmik retikulum genişlemesi dahil olmak üzere tüm epidermal hücrelerde çeşitli derecelerde vakuolizasyon olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres, katalaz gibi antioksidan enzimlerle korunmadıkça invitro şartlar altındaki melanositlerin ölümüne neden olmaktadır (40).

Vitiligoda oksidatif stresin kanıtlanması depigmente epidermiste direkt olarak hidrojen peroksidin invivo ölçümü ile başarılır. İnvivo olarak

noninvaziv Fourier transform spektroskopu ile depigmente epidermiste hidrojen peroksidin direk olarak ölçülerek vitiligoda oksidatif stresin olduğu kanıtlanmıştır. Topikal olarak psödokatalaz krem tedavisi alan hastaların %95'inde hastalığın ilerleyişi durdurulmuş ve yaklaşık %60'ında repigmentasyonun başladığı saptanmıştır (34). Vitiligolu hastalarda hidrojen peroksit birikiminin biyokimyasal nedeni birçok araştırmanın hedefi olmuştur. İlk önce bu hastaların tüm epidermisinde düşük katalaz seviyesi olduğu gösterilmiştir (21,41). Bununla beraber bu hastalarda katalaz seviyeleri düşmüş olsa da katalaz mRNA'sının 9 ekspresyonu değişmemiştir. İn vitro olarak N-asetil sistein eklenerek hidrojen peroksidin etkisi engellenebilir (34). Wood ışığı ile muayenede, vitiligolu beyaz, sarı/yeşil veya mavimsi floresans gösterir. Bu klinik gözlemlerden yola çıkarak iki farklı oksidatif pteridin birikiminin bu duruma yol açacağı düşünülmekte olup bunlardan 6-biopterin mavimsi floresansa, izomeri 7-biopterinin sarı/yeşil floresansa neden olmaktadır. Fazla miktarda 6 ve 7 biopterin üretimi vitiligolu hastalarda tetrahidrobiopterinin hemostazında bir metabolik defekti düşündürmektedir. Böylece hidrojen peroksit seviyelerinde artış olmaktadır (18). Vitiligoda süperoksit dismutaz, nitrik oksit, glutatyon peroksidaz, malondialdehit, ferritin, selenyum, retinol seviyelerinin değişmesi oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir. Fakat bunun aksini belirten çalışmalarda mevcuttur. Son yıllarda antioksidan maddeler vitiligolu deride seviyeleri değişmesine rağmen vitiligodaki etkisi için yeterince kanıt yoktur (42).

Melanosit büyüme faktör eksikliği

Vitiligolu deride c kit reseptör ekspresyonunda azalma ve keratinosit derivesi sitokinlerin seviyesinde azalma tespit edilmiştir. Bu ise melanositlerin büyüme faktörlerini inhibe etmektedir. Sonuçta akla uygun görülen bu teorinin reseptör düzeyinde etkileşimi net olarak gösterilememiştir (6,43).

Melanositoraji hipotezi

Son yapılan in vivo morfolojik çalışmalarda genelleştirilmiş vitiligolu hastalarda melanositlerde kronik ayrılma ve trans epidermal kayıp belirlenmiştir. Ayrılmadan sonra mekanik stresle indüklenen hasarlı melanositler pasif transepidermal göç yoluyla elimine edilir (10). Bu hipotez köbner fenomeni olarak açıklanır (44). Buna göre travma, bası, tekrarlayan friksiyon sonrası melanosit adezyon defektlerinin ortaya çıkışı görülmüştür. Vitiligolu deride ekstraselüler matriks proteininin olan tenaksin miktarının artışı saptanmıştır. Tenaksin ise melanositlerin fibronektin adezyonunu engellereyerek yıkımına neden olur. Bu yaklaşım kanıtlanmamış teori olarak kalmaktadır (3,10,45).

Vitiligo ve apoptozis

Melanositlerin apoptozisi vitiligoya neden olabilir (46). Apoptozis regüle moleküllerinden Bcl-2 ve Bax proteinlerinin seviyelerinin değişmesi bu teoriyi desteklemektedir (46,47). Bcl-2 farelerde saç pigmentasyonu ilk kıl folikülü siklusunu sırasında normaldir. Saç folikül melanositlerin progresif kaybı ikinci fazda başlar ve progresif beyazlaşma ile grileşmeye yol açar. Depigmente saçların histolojik analizi baz alındığında hızlandırılmış melanosit kaybının

çoğunlukla erken apoptozis sonucunda olduğu düşünülmektedir (18). C-kit reseptörlerinin perilezyonel melanositlerde azaldığı ve apoptozis tetikleyerek vitiligoya neden olduğu görülmüştür (48). Bir başka çalışmada nitrik oksitini indüklediği apoptozisin melanosit sayısında azalmanın nedeni olabileceği gösterilmiştir (10). Bunlarla birlikte apoptozis düzenleyici moleküllerinde değerlendirildiği sonraki çalışmalarda, vitiligolu melanositlerin normal kontrol pigment hücreleri ile göreceli apoptozis yakınlığı karşıtılır bulunmuştur, melanosit erken kaybının apoptozis düzenleyici moleküllerin disregülasyonu ile nedensel olarak ilişki olmayabileceği ileri sürmüştür (18,46).

Homosistein metabolizma bozukluğu ve vitaminler

Homosistein metabolizması hem folik asit hemde vitamin B12 bağlıdır. Yaygın vitiligolu hastalarda homosistein seviyelerinde artış folik asit hemde vitamin B12 seviyelerinde azalış tespit edilmiştir (49). Yapılan bir çalışmada; vitamin eksikliği olmayan vitiligolu hastalarda günde 2 defa B12 ve 1 defa folik asit verilmiş ve 3-6 ay tedaviye devam edilmiştir. Hastaların önemli kısmında vitiligonun yayılımı durmuştur (6). Tjioe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dar band ultraviyole B (UVB) ile folik asit ve vitamin B12 tedavisi karşılaştırılmış ve vitaminlerin etkisiz olduğu görülmüştür (50).

Vitiligoda Virusler

Grimes ve arkadaşları vitiligo için viral etyolojiyi öne sürmüşlerdir. Hayvan modellerinde T hücre alt gruplarını aktive

eden viral peptid dizilimlerinin moleküler benzerliğinden dolayı virüs enfeksiyonunun otoimmün cevabı tetiklediği gösterilmiştir (34). Vitiligolu hastaların epidermisinde PCR tekniği kullanılarak sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr virusü (EBV) saptanmıştır (51,52). Bu hipotez melanositlerin virüslerle indüklenmiş T hücrelerinin hedefi olduğunu desteklemektedir (34). Human immunodeficiency virus (HIV)'li hastalarda vitiligonun daha yaygın seyrettiğini belirten çalışmalar mevcuttur (53).

Vitiligo ve çinko metabolizması

Vitiligo ile çinko metabolizması arasında yakın ilişki mevcuttur.

Bunu destekleyen bulgular

- 1-Çinko potansiyel olarak antiapoptotiktir
- 2-Reaktif oksijen radikallerine karşı antioksidan eser elementir.
- 3-Melanogenez sürecinde çok önemli eser elementir.
- 4-Çinko eksikliği hücre aracılığıyla immünette bozukluğa neden olur
- 5-Melanosit sitimüle hormon salgılamada ve sentezinde rol oynar
- 6-Zinc alfa 2 glikoprotein (ZAG) normal ve maling melanositlerde melanin üretimini regüle eder. Bu nedenlerle çinkonun vitiligo da etkili olduğu düşünülmektedir (54).

Psikolojik stres ve vitiligo

Psikiyatrik komorbidite vitiligoda hastalığı başlatıcı mı yoksa sekonder bir sonuç olarak mı ortaya çıktığı sorusunun cevabı hala tam netliğe kavuşmamıştır. Vitiligoda stresin, başlatıcı olmaktan çok hastalığa sebep olduğu görüntüsüdür. Yapılan bir çalışmada 73 vitiligolu hasta

değerlendirilmiş. Bu hastalardaki stresli yaşam koşullarının, stresle ilgisi olmayan başka deri hastalığına sahip eşleştirilmiş hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır (55). Vitiligolu hastalarda yapılan çalışmada % 40 vakada depresif ve benlik saygılarının düşük olduğu saptanmıştır (55,56).

Presipite edici ajanlar

Isı, ultraviyole ışını ve basınç gibi fiziksel travmalar sonrasında lezyonların başlaması veya yeni lezyonların gelişimi vitiligoda sık görülen bir olaydır. Hastaların 1/3'ünde Koebner fenomeni pozitif saptanmıştır (2,12). Mesleki vitiligo, fenolik bileşiklere maruz kalan plastik endüstrisi çalışanları ile tiyoller, katekol deriveleri, merkaptaminler ve hidrokinonun monobenzileteri gibi maddelerle temas eden işçilerde görülür. Mesleki vitiligo, erişkin insanlarda oluşması, önceden vitiligo hikayesinin olmaması, el gibi temas bölgelerinde gelişmesi ile diğer vitiligo tiplerinden ayrılmaktadır. Nikele bağlı gelişen allerjik kontakt dermatit alanlarında da vitiligo lezyonları görülmüştür (2,10,35).

Konverjans Teorisi

Beraber değerlendirildiğinde mevcut veriler, vitiligonun multifaktöryel bir hastalık olduğuna ve farklı patolojik olayların sonucu olabileceğine işaret etmektedir. Uzmanlar vitiligonun tek bir hastalıktan ziyade bir sendrom olabileceği görüşünde birleşmiştir (2,12).

Kaynaklar

1. Arıcan Ö. Vitiligo Patogenezinde immünitinin rolü. *Dermatose*. 2006;1:33-7.
2. Denli Y, Acar A, Maraklı SS, Yücel A. *Dermatoloji Kitabı*; Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2008: 2;1465-1490.
3. Ali Alikhan, Lesley M. Felsten, Meaghan Daly and Vesna Petronic-Rosic. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65, Number 3.
4. Sukan M, Maner F. Vitiligo ve kronik ürtiker hastalarında yaşam kalitesi. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2006;7:76-81.
5. İşçimen A. Genetik ve gelişimsel pigmentasyon bozuklukları. *Pediatric dermatoloji kitabı*; Nobel Kitapevi: İstanbul 2005: Sayfa 318-358.
6. Aktaş E. *Türkiye Klinikleri Dermatol- Special Topics*. 2009;2;1-19.
7. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseasesin Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16:208-14.
8. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiologyofvitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet*. 1994;55:981-990.
9. Kovasc SO. Vitiligo . *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:647-666.
10. Bahadır S, Yaylı S, Çocuklarda vitiligo: Epidemiyoloji ve etyoloji. *Türkderm*. 2006;40:81-6.
11. Sun X, Xu A, Wei X, Ouyang J, Lu L, Chen M, et al. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families

- from south China. *Int J Dermatol.* 2006;45:1176-81.
12. Rebat M.H, Sumayah J, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh Edition The McGraw-Hill Companies 2008; 616-622.
 13. Virendra N. Sehgal MD, Srivastava G, Vitiligo: auto-immunity and immune responses. *Int Journal Dermatol.* 2006;45;583-90.
 14. Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E and İnal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a turkish population. *Pigment Cell Res.* 2004;17;181-4.
 15. Casp CB, She JX, and McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res.* 2002;15;62-6.
 16. Liu JB, Li M, Yang S et al. Clinical profiles of vitiligo in china: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:327-31.
 17. Liu JB, Li M, Chen H, Zhong SQ, Yang S, Du WD. Association of vitiligo with HLA-A2: A meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:205–13.
 18. Sarıcaoğlu H, Bülbül Başkan E. *Dermatoji Çeviri Kitabı; Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.* 2012:1-913-20.
 19. Acar E, Bozkurt G, Görgülü A. *Balkan Med J* 2012; 29: 26-31.
 20. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: Zinc can be effective in treatment of vitiligo indian journal of dermatology 2011; 56;5:480-484.
 21. Westerhof W, Wand M. The Authors, Journal Compilation; 2007 Blackwell Munksgaard *Pigment Cell Res* 2007; 20: 345-359.
 22. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH, Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *JEADV.* 2007;21:865-76.
 23. Le Poole, IC, Das, PK, Van Den Wijngaard, RM, Bos, JD, Andwesterhof, W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol.* 1993;2:145-53.
 24. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol.* 1997;109:495-500.
 25. Naughton GK, Reggiardo MD, Bystryń JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:978-81.
 26. Harning R, Cui J, Bystryń J-C. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;97:1078-80.
 27. Cui J, R Harning, Mhenn, J-C Bystryń. Identification of pigment cells antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 162-165.
 28. Lang, K.S., Caroli, C.C., Muhm, A., Wernet, D., Moris, A., Schitteck, B. et al. 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: 891-897.
29. Jimbow K, Chen H, Park JS, Thomas P. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 144: 55-65.
 30. Karıncaoğlu Y, Doğan G, Vitiligo etiopathogenesis, clinic and treatment, *T Klin J Med Sci* 2001; 21:2001-209.
 31. Lerner, A.B. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959; 32: 285-310.
 32. Cucchi, M.L, Frattini P, Santagostino G, and Orecchia G. Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13: 28-32.
 33. Orecchia GE. Neural pathogenesis. In: Hann S, Nordlund J, editors. *Vitiligo*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000.
 34. Schallreuter KU. Vitiligo. In Hertl M, Ed. *Autoimmune diseases of the skin. pathogenesis, diagnosis, Management*. Wien: Springer 2005; 367-384.
 35. Namazi MR. Phenytoin as a novel anti-vitiligo weapon; *Journal of Autoimmune Diseases* 2005, 2:11.
 36. Yaylı S, Bahadır S, Orhan D, Cimsit G, Alpay K. Vitiligo etyolojisinde nöropeptid Y'nin rolü Var mı? *Türkderm* 2005; 39: (1): 41-45.
 37. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* Ed. Freedberg im, Eisen Az, Wolf K et al. Usa.Mcgraw-Hill 2003; 836-881.
 38. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke R, Lepoole C, Westerhof W. Production of catecholamines in the human epidermis. *biochem. Biophys Res. Commun* 1992; 189: 72-78.
 39. Maresca V, Roccella F, Camera E, Del Porto G: Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 310-313.
 40. Schallreuter KU et al, Vitiligo. Blackwell Munksgaard, *Experimental Dermatology* 2008; 17, 139-160.
 41. Schallreuter KU, Behrens Williams S, Khaliq TP et al. Increased epidermal functioning wild-type p53 expression in vitiligo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 268-277.
 42. Kutlubay Z, Kevser Uzunçakmak T, Engin B, Tüzün Y. Vitiligo and Oxidative Stress; *J Turk Acad Dermatol* 2011; 5 (4): 1154r1.
 43. Ramrath K, Stolz W. Vitiligo. *Braun-Falco's Dermatology'de*. 3. Baskı. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M.Springer, Heidelberg, 2009: 974-978.
 44. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A.Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol* 2003;148:95-101.
 45. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK.Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits

- melanocyte adhesion. *Br J Dermatol* 1997;137:171-178.
46. Kumar R, Parsad D. Melanocytorrhagy and apoptosis in vitiligo: Connecting jigsaw pieces. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:19-23.
47. Porter AG. Protein translocation in apoptosis. *Trends Cell Biol* 1999;9:394-401.
48. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, Shimizu A, Shimada S, Kobayashi T, et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol* 2004;202:463-475.
49. Silverberg JI, Silverberg NB. Serum homocysteine as a biomarker of vitiligo vulgaris severity: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:445-447.
50. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 369-372.
51. Akar A, Yapar M, Aksakal AB. Vitiligo: Cytomegalovirus associated? *Pigment Cell Res* 2002; 15:134.
52. Castanet J, Ortonne J. Pathophysiology of vitiligo. *Clin in Dermatol* 1997; 15: 845-851.
53. Antony FC, Marsden RA. Vitiligo in association with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17: 456-468.
54. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: Zinc can be effective in treatment of vitiligo indian journal of dermatology 2011; 56; 5 :480-484.
55. Ürün M, Görgülü A, Pişkin S, Arıcan Ö. Vitiligolu Hastaların Psikiyatrik Durumları: *Dermatoz* 2013; 4(1): 7-11.
56. Devrim Balaban Ö, Atagün Mİ, Devrimci Özgüven H, Özsan HH. Vitiligolu Hastalarda Psikiyatrik morbidite. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*: 2011;24:306-313.