



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VİTİLİGOLU HASTALARDA
DAR BAND UVB TEDAVİSİNİN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Neslihan KARSLI
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI**

Ocak-2010

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VİTİLİGOLU HASTALARDA
DAR BAND UVB TEDAVİSİNİN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Neslihan KARSLI
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI**

Ocak-2010

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin planlanması ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, benden her türlü ilgisini, yardımını esirgemeyen, sabır ve titizlikle yanımda olan değerli tez hocam Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI'na,

Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. Zülal ERBAĞCI'ya, Prof. Dr. H Serhat İNALÖZ'e, Doç. Dr. Necmettin KIRTAK'a, Doç.Dr. Cenk AKÇALI'ya,

Tezimle ilgili hastaların laboratuvar incelemelerini sağlayan Biyokimya AD. öğretim üyesi Doç.Dr. Seyithan TAYSI'ye ve araştırma görevlisi Dr. Edibe SARIÇİÇEK'e ve laboratuvar çalışanlarına,

Verilerin değerlendirilmesindeki yardımları için Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Dr. Eda İÇBAY'a,

İhtisas sürem boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Tülin KARA'ya, Dr. Aslıhan GÜLEL'e, Dr. Nuriye KAYIRAN'a, Dr. Hatice KOÇLUK'a ve Dr. Kenan TURHAN'a

Her zaman yanımda olan sevgili dostum Dr. Özlem ÖZBİÇKİ AKBABA'ya,

Bugünlere gelmemde sonsuz sevgi ve inançları ile yanımda olan, yürümek istediğim yolda yorulmadan ışık tutan sevgili annem, babam, kardeşime,

Çalışmalarım boyunca hoşgörü ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve beni sabırla bekleyen kızım İpek Naz'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neslihan KARSLI

Gaziantep, 2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vitiligo	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Genetik	3
2.1.5. Etyopatogenez	4
2.1.5.1. Otoimmün Teori	5
2.1.5.2. Nöral Teori	7
2.1.5.3. Ototoksik Teori	8
2.1.6. Klinik Bulgular	10
2.1.7. Klinik Varyantlar	10
2.1.8. Vitiligonun Sınıflandırılması	11
2.1.9. Vitiligo İle İlişkili Hastalıklar	11
2.1.10. Histopatoloji	12
2.1.11. Tanı-Ayırıcı Tanı	13
2.1.12. Tedavi	15
2.1.12.1. Medikal Tedavi	16

2.1.12.1.1. Kortikosteroidler	16
2.1.12.1.2. İmmünomodülatörler	16
2.1.12.1.3. Ultraviyole Radyasyon	17
2.1.12.1.4. Diğer Tedavi Ajanları	19
2.1.12.1.5. Depigmentasyon	21
2.1.12.1.6. Psikolojik Destek Ve Kamuflaj	21
2.1.12.2. Cerrahi Tedavi	21
2.1.13. Prognoz	22
2.2. Oksidatif Stres	22
2.2.1. Serbest Radikaller	22
2.2.2. Serbest Radikallerin Kaynakları	22
2.2.3. Lipid Peroksidasyonu	23
2.2.4. Malondialdehit	24
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	24
2.3.1. Doğal (Endojen) Antioksidanlar	24
2.3.1.1. Enzimler	24
2.3.1.2. Enzim Olmayanlar	24
2.3.2. Eksojen Antioksidanlar	25
2.3.2.1. İlaçlar	25
2.3.2.2. Gıda Antioksidanları	26
2.3.3. Antioksidan Etki Şekilleri	26
2.3.4. Süperoksid Dismutaz (SOD)	26
2.3.5. Glutatyon Peroksidaz	27
2.4. Dar Band UVB	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48

III. ÖZET

VİTİLİGOLU HASTALARDA DAR BAND UVB TEDAVİSİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Neslihan KARSLI

Uzmanlık Tezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof.Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI

Ocak 2010, 61 Sayfa

Vitiligo deri ve mukozalardaki melanositlerin selektif harabiyeti ile seyreden ve sık görülen bir pigmentasyon bozukluğudur. Vitiligo patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Vitiligo patogenezinde öne sürülen ana hipotezlerden biri de oksidatif stres hipotezidir. Bu çalışmada oksidan sistem parametrelerinden malondialdehit (MDA) düzeyi ile antioksidan sistem parametrelerinden süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin vitiligolu ve sağlam kişilerdeki değerlerini ortaya koyarak oksidatif stresin patogenezdaki olası rolünü gösterebilmeyi planladık. Ayrıca dar band ultraviyole (UVB) tedavisi alan hastalarda bu parametrelerin tedaviden etkilenip etkilenmediğini belirlemeyi de amaçladık.

Çalışmamıza 24 jeneralize vitiligolu hasta ve 27 sağlıklı birey alındı. Hasta ve kontrol gruplarından alınan kanlarda eritrosit MDA düzeyine, eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitelerine bakıldı. Hasta grubuna haftada 3 gün toplam 6 ay dar band UVB tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi sonrasında kanları alınarak aynı parametreler tekrar ölçüldü. Kontrol grubuna göre tedavi öncesi hastalarda eritrosit MDA düzeyinde anlamlı derecede artış ($p=0.001$), eritrosit SOD ($p=0.045$) ve GSH-Px ($p=0.001$) aktivitelerinde anlamlı derecede düşme saptandı. Hasta grubunda tedavi sonrasında eritrosit MDA düzeyinde anlamlı derecede azalma ($p=0.001$) ve eritrosit GSH-Px aktivitesinde anlamlı derecede artma ($p=0.024$) görülürken eritrosit SOD aktivitesinde anlamlı değişme saptanmadı ($p=0.808$).

Sonuç olarak, oksidatif stresin jeneralize vitiligo patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği, dar band UVB nin ise vitiligo tedavisinde bilinen etkileri yanında bu stresi de azaltarak faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle bu etkiyi daha da artırmak için dar band UVB tedavisine lokal ve/veya sistemik antioksidanların eklenmesi yararlı olabilir. Ancak bunun gösterilebilmesi için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Malondialdehit (MDA), Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), Dar band UVB, Oksidatif stres, Vitiligo

IV. ABSTRACT

THE EFFECT OF NARROW BAND UVB TREATMENT ON OXIDATIVE STRESS IN VITILIGO PATIENTS

Dr. Neslihan KARSLI

Residency Thesis; Department of Dermatology

Supervisor: Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI

January 2010, 61 pages

Vitiligo is a common acquired pigmentary disorder of the skin and mucosae with selective destruction of melanocytes. The pathogenetic mechanisms of vitiligo have not yet been completely clarified. One of the major hypotheses in the pathogenesis of vitiligo is the oxidative stress hypothesis. In this study we aimed to evaluate the possible role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo by measuring the values of erythrocyte malondialdehyde (MDA) levels, and erythrocyte activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in generalized vitiligo patients and healthy control subjects. Also we purposed to find out if these parameters are affected or not in the patients after narrow band ultraviolet B (UVB) treatment.

Twenty-four patients with generalized vitiligo and twenty-seven healthy controls were enrolled in this study. We assessed erythrocyte levels of MDA as well as erythrocyte activities of SOD and GSH-Px. We applied narrow band UVB treatment to the patient group three days in a week for six months. After the end of the treatment we measured the same parameters again. We found significantly higher levels of MDA ($p=0.001$), and a significantly lower erythrocytes SOD and GSH-Px ($p=0.045$ and $p=0.001$) activities in patients with vitiligo compared with the control subjects. We also found significantly decreased levels of MDA ($p=0.001$), and significantly increased erythrocyte GSH-Px activities ($p=0.024$) after narrow band UVB treatment. However, the decreases in the erythrocytes activities of SOD ($p=0.808$) were insignificant.

In conclusion, our findings suggest that oxidative stress may have an important role in the pathogenesis of vitiligo. In vitiligo treatment narrow band UVB therapy may be useful by affecting the oxidative stress in addition to its other therapeutic effects. Furthermore, it may be speculated that additional topical or/and systemic antioxidants can provide more clinical benefits. However, further controlled studies with larger study population are needed to demonstrate this hypothesis.

Key Words: Malondialdehyde (MDA), Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione peroxidase (GSH-Px), Narrow band UVB, Oxidative stress, Vitiligo.

V. KISALTMALAR

5-FU	: 5-florourasil
8-MOP	: 8-metoksipsoralen
BH4	: Tetrahidrobiopterin
C3	: Kompleman 3
DOPA	: 3.4. Dihidroksifenilalanin
DHİ	: 5.6 Dihidroksiindol
DHPR	: Dihidropteridin Redüktaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GSH-PX	: Glutasyon Peroksidaz
GTP	: Guanozin Trifosfat
GTP-CH I	: GTP-siklohidrolaz I
GFRP	: GTP-CH I Feedback Regulator Protein
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HLA	: Human Lökosit Antijenleri
Ig G	: İmmünglobülin G
IL	: İnterlökin
ICAM-1	: İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
kDa	: Kilo Dalton
MED	: Minimal Eritem Dozu
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MDA	: Malondialdehit
Melan A	: Melanosit Spesifik Protein A
NADH	: Nikotinamid Dehidrogenaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NBT	: Nitrobluetetrazolyum
NO	: Nitrik Oksit
PAH	: Fenilalanin Hidroksilaz

PCD	: Pterin-4 α Karbinolamin Dehidrataz
PUVA	: Psöralen ve Ultraviyole A
PC-KUS	: Psödokatalaz
PUVASOL	: Psöralen ve Solar UVA
qBH2	: Kininoid Dihidropterin
Rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TH	: Tirozin Hidroksilaz
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TRP-1	: Tirozin İlişkili Protein
UVB	: Ultraviyole B
UVA	: Ultraviyole A
XO	: Ksantin Oksidaz

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasına göre karşılaştırılması.

Tablo 3. Hastaların dar band UVB tedavisi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ortalama MDA, SOD, GSH-Px değerleri.

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama MDA değerleri.

Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama SOD değerleri.

Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama GSH-Px değerleri.

Şekil 4. Melanogenezis ve katekolamin sentezinde substrat olan L-tirozin üretiminde 6BH4'ün de novo sentez, dđngü ve regülâsyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo herhangi bir yaşta ve her iki cinste eşit sıklıkta ortaya çıkan epidermal melanosit kaybı ile karakterize, bir veya birden fazla, çoğunlukla süt beyazı renkte ve iyi sınırlı makül ve/veya peçerle seyreden, etyopatogenezi tam bilinmeyen edinsel bir deri hastalığıdır (1).

Vitiligo patogenezinde 3 ana hipotez öne sürülmektedir; otoimmün, nöral ve ototoksik (2). Otoimmün hipoteze göre, melanositlere ve çeşitli melanositik protein komponentlerine karşı oluşan antikorlar bazı hastalarda tespit edilebilir; ancak çoğu araştırmacı bu immün cevabın primer nedenden çok melanosit harabiyetine bağlı olduğunu düşünmektedir (3). Nöral hipoteze göre, sinir sonlanmalarından salınan nörokimyasal mediyatörler melanositler üzerinde toksik etki göstermektedir (4). Ototoksik (oto yıkım=oksidatif stres) hipotezine göre ise melanositler, melanogenezis yolundaki oksidasyon ara ürünlerini veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu bir mekanizmayı kaybetmişlerdir ve elimine edilemeyen bu ara ürünler melanositlerin yıkımını sağlamaktadır (5).

Melanosit yıkımında tetikleyici rol oynadığı düşünülen oksidatif stres, son yıllarda etyopatogenezi en çok araştırılan konulardan biri olmuştur. Oksidatif stresin antioksidan korumadaki yetersizlikten veya reaktif oksijen türleri ve diğer radikallerin üretiminin artmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (5). Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminin ise deride antioksidan seviyesinin düşüşü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6).

Vitiligo tedavisinde çeşitli tedaviler uygulanmakla birlikte son yıllarda öne çıkan tedavilerden biri de dar band UVB tedavisidir. Dar band UVB uygulaması kolay, yan etkileri düşük ve etkin bir tedavi metodudur. Dar band UVB'nin melanosit mitogenezi, melanogenez ve melanosit migrasyonunda önemli rol oynayan bazı sitokinleri artırdığı gösterilmekle birlikte repigmentasyonun nasıl sağlandığı konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (4,7).

Bu çalışmada sağlıklı bireylere göre vitiligolu hastaların kanlarında oksidan sistem parametrelerinden malondialdehit (MDA) düzeyi ile antioksidan sistem parametrelerinden süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin değişimlerini ortaya koyarak oksidatif stresin patogenezdaki olası rolünü gösterebilmeyi planladık. Ayrıca dar band UVB tedavisi alan hastalarda bu parametrelerin tedaviden etkilenip etkilenmediğini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitiligo

2.1.1. Tanım

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, çeşitli büyüklükte bir veya birden fazla, iyi sınırlı, süt beyazı renkte makül veya peçler şeklinde görülen, epidermiste melanosit yıkımı ile karakterize edinsel bir deri hastalığıdır (4).

Vitiligonun diğer önemli bir özelliği de hastalığın psikososyal etkileridir. Depigmente lezyonların görünümü kişilerin kendine güveninde azalma, sosyal anksiyete, depresyon gibi sosyal ve emosyonel sonuçlara neden olabilir (7). Fiziksel morbiditeye etki etmemesine rağmen özellikle koyu deri rengine sahip kişilerde yüksek psikiyatrik morbidite ile ilişkili görünmektedir (4,8).

2.1.2. Tarihçe

'Vitiligo' kelimesinin kökenine ait bir çok hipotez bulunmaktadır. Latince leke ya da hata anlamına gelen vitium veya benekli dana anlamına gelen vitellus kelimelerinden gelişmiş olabilir.

Vitiligo kelimesinin ilk geçtiği döküman, milattan sonra 1. yüzyılda Romalı Fizikçi Celsus tarafından yazılan De Medicina'dır. Vitiligo birçok eski yazıtlarda kilas, palita, svitra, baras gibi isimler almıştır (9).

2.1.3. Epidemiyoloji

İrk ve cinsiyet ayrımı yapmadan tüm dünyada olası sıklığı %0.1-%2 arasındadır (2). Ülkemizde sıklığı ise %0.15-%0.32 olarak bildirilmektedir (10).

Vitiligo genellikle çocukluk veya genç erişkin yaşta başlar. Hastaların yaklaşık yarısında başlangıç yaşı 20'nin altındadır ve insidansı yaşla birlikte azalmaktadır (9).

Hastalık tüm ırkları etkileyebilir. Her iki cinsiyet de eşit olarak etkilenir (1).

2.1.4. Genetik

Vitiligonun ailesel yatkınlığı 1933 yılının başlarından beri bilinmektedir. Bir çok ülkede, çeşitli etnik popülasyonlarda yapılan çalışmalarda vitiligo etyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı öne sürülmüştür. Vitiligonun aktarımı melanın biosentezi, oksidatif stres cevabı, otoimmünite regülasyonu ile ilgili genlerle olabilir. (1)

Vitiligonun genetiği basit Mendelian modelle açıklanamamıştır; olasılıkla inkomplet penetrans, çoklu lokus hassasiyeti ve genetik heterojenite ile karakterizedir (1,11).

Vitiligonun poligenik bir hastalık olabilmesi fikrinden yola çıkıp şüpheli bazı genler tanımlanmıştır. Bunlardan biri de katalaz genidir. Katalaz, hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürerek hücreyi serbest radikallerden koruyan bir enzimdir. Vitiligolu hastalarının epidermisinde katalaz aktivitesinin azlığı ve eş zamanlı hidrojen peroksit fazlalığı katalaz geninin vitiligo patogeneğinde sorumlu genlerden biri olduğunu düşündürmektedir (12).

Human lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma değişik bulgular göstermiştir (1). HLA-A2, A31, B13, B27, B56, B60, Cw6, DR4, DR5, DR7, DR53 VE DQ3 ile pozitif, HLA-A9, A24, B35, B52, Cw7 ile negatif ilişki bulunmuştur (11).

Vitiligolu bireylerin yakın akrabalarında hastalık prevalansında artışlar gözlenmiştir (2). Jeneralize vitiligo patogeneğinde genetik faktörlerin olmasının en güçlü kanıtı, yakın akrabalar ile yapılan çalışmalardır (3). Beyaz ırka mensup hastaların kardeşlerindeki risk %6.1 olup bu beyaz ırka mensup popülasyondaki jeneralize vitiligonun %0.38'lik sıklığı üzerinden yaklaşık 16 kat artmış rölatif riski gösterir. Kardeşlerin yanısıra hastaların birinci derece akrabalarında da jeneralize vitiligo için risk beyaz ırka mensup kişilerde %7.1, Pakistanlılarda %6.1 ve İspanyollarda %6.8 olup daha uzak akrabalarda riskler daha düşüktür. Beyaz ırka mensup vitiligolu hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 24.2 yıl iken, çok sayıda aile bireyinin vitiligodan etkilendiği hastalarda, hastalığın ortalama başlangıç yaşı daha erken olup ortalama 21.5 yıldır (3,13,14).

Yapılan en geniş vitiligolu ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerde jeneralize vitiligo sıklığı %23 olarak bulunmuştur (13). Bu oran genel popülasyondaki riskten ve vitiligo hastalarının kardeşlerindeki riskten çok büyüktür. Monozigotik ikizlerdeki bu %23'lük sınırlı birliktelik, genetik faktörlerin dışında muhtemelen çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığını gösterir (3).

2.1.3. Etyopatogeneze

Vitiligoda epidermiste melanosit kaybı vardır (15). Melanositler canlıları ultraviyolenin zararlı etkilerinden koruyan nöral krest orjinli hücrelerdir.

Embriyogenez sırasında epidermise ve kıl foliküllerine, ayrıca gözün uveal traktına, leptomeninklere ve iç kulağa göç ederler. Epidermiste bazal keratinositler arasına yerleşmişlerdir. Yaklaşık olarak her 10 bazal keratinosite 1 melanosit düşer (16). Melanin molekülü, melanosit sitoplazmasında bulunan spesifik bir organel olan melanozomlarda tirozin veya fenilalaninden tirozinaz enziminin anahtar rol oynadığı Raper-Mason yolu olarak bilinen bir dizi reaksiyon ile oluşur. Melanositler, dentritik uzantıları ile ürettikleri melanini bitişik keratinositlere transfer ederler (17).

Sağlıklı bir erişkinde epidermal hücre topluluğunun yaklaşık %3-5'i melanositlerden oluşur ve güneş gören yerlerde sayı iki kat daha fazladır. Deri rengindeki irksal fark, melanosit sayısı ile değil, sitoplazmadaki melanozom sayısı ve melanozomdaki melanin içeriği ile ilişkilidir (18).

Vitiligo patogenezinde 3 ana teori öne sürülmektedir; bunlar otoimmün, nöral ve ototoksik teorilerdir (2,9).

- a. Otoimmün teori; genetik verilere ve vitiligonun diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğine dayanır.
- b. Nöral teori; nöron sonlanmalarından salınan bazı mediyatörlerin melanin üretiminde azalmaya yol açması ve segmental vitiligo nedeniyle gündeme gelmiştir.
- c. Otoyıkım (otositotoksik=oksidatif stres) teorisi; melanosit yıkımına sebep olan toksik maddeleri uzaklaştıran doğal korunma mekanizmasında defekt olduğunu savunur.

Etyolojide; melanosit büyüme faktörlerinde defekt, melanositlerde yapısal/fonksiyonel bir defekt ya da genetik faktörler de suçlanmaktadır. Tüm bu teoriler güçlü delillere dayanır, ancak hiç biri tam olarak kanıtlanamamıştır (19).

Sonuç olarak; farklı etyolojik faktörlerin değişik yollardan melanosit yıkımında bulunduğunu ileri süren bir teori geliştirilmiş ve 'konverjans teori' olarak adlandırılmıştır (20).

2.1.5.1. Otoimmün Teori

Vitiligonun, çok sayıda otoimmün olduğu düşünülen hastalık ile klinik ilişkisi üzerine dayalı bir teoridir (21). Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class 2 HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir tabanın olabileceğine dair dolaylı bir kanıt olabilir. HLA DR4 aleli ile vitiligonun belirgin ilişkisi birkaç değişik popülasyonda rapor edilmiştir (22).

Hastalarda hem hümoral hem de hücrel immünitede değişiklikler olur (23). Jeneralize vitiligolu hastaların perilezyonel derilerinde CD3+, CD4+, CD8+T hücreleri ile CD68+ makrofajların varlığı gösterilmiştir (22). Özellikle CD8+T hücreleri, infiltrasyonun önemli bir kısmını oluşturmaktadır (24).

Vitiligoda sıklıkla fonksiyonu bilinmeyen melanosit spesifik protein (Melan A) içeren CD8+ hücreler bulunur (24). Bu bulgu, lezyon etrafından alınan deri biyopsilerinde de gözlenmiştir (25). CD8+T lenfositlerinin HLA uyumlu melanositlere karşı sitotoksitesi de gösterilmiştir (26). Ayrıca HLA DR, interlökin 2 (IL-2) reseptör ve interferon gama reseptör ekspresyonunun arttığına dair de kanıtlar vardır (22).

Mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi de vitiligolu hastalarda yükselmiştir (27). Bu sitokin melanositlerdeki intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) üretimini indükleyebilir, bu daha sonra lökosit melanosit etkileşimini kolaylaştırır ve pigment hücresinin immünolojik hasarlanmasına yol açar (22). IL-8 düzeyleri de hastalarda yüksek bulunmaktadır ve bunun vitiligo lezyonlarına nötrofil göçüne neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nötrofil göçü inflamatuvar reaksiyonlara ve melanositlerin hasarlanmasında artışa yol açabilir. Mononükleer hücreler tarafından üretilen granüosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) seviyesinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aktif vitiligo hastalarında azaldığı ve bu sitokinin melanositler için büyüme faktörü olarak rol oynadığı bulunmuştur (27). Üretimindeki bu azalma vitiligo lezyonundaki melanositlerin profilerasyonunu yavaşlatabilir. Öte yandan otoimmün hastalıklarda önemli bir patojenik gösterge olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın vitiligoda düşük bulunduğu rapor edilmektedir (22). Başka bir çalışmada, inflamatuvar vitiligo lezyonlarında T hücreleri ve makrofajlar bulunurken, aktif vitiligo lezyonlarında ise CD4/CD8 oranında azalma gösterilmiştir (28). Langerhans hücrelerinin sayılarının artmasının da melanosit hasarındaki immünolojik sürece katkısı olduğu düşünülmektedir (29).

Vitiligo lezyonlarında yapılan çalışmalarda keratinositlerde ve bazal membran bölgesinde immünglobülin G (IgG) ve kompleman 3 (C3) birikimlerine rastlanmıştır (30). Fakat bu birikimler melanositlerde değil keratinositlerde dir. Antikeratinosit intersellüler antikorlarının, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (31).

Özellikle jeneralize hastalığı olanlarda IgG antimelanosit antikorların varlığı ve melanositlerde HLA-DR, ICAM-1 ile IL-8 ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Hücre kültürlerinde, bu antikorların normal melanositlere ve melanoma hücrelerine de sitotoksik olduğu gösterilmiştir (32,33). Antikorların serum düzeyi, hastalığın aktivitesi, depigmentasyonun şiddeti ve diğer otoimmün hastalıkların birlikteliğiyle ilişkili bulunmuştur (34). Ayrıca bu hasta gruplarının yaklaşık %80'inde 40-45 kilo Dalton (kDa) ve 75 kDa genel doku antijenleri ile, 65 kDa ve 90 kDa pigment hücrelerine spesifik antijenlere karşı da antikorlar saptanmıştır (9,35). Tirozinaz ile 65-75 kDa antijenler arasında ilişki gösterilmiş, hem lokal hem de jeneralize vitiligolu hastalarda 'antitirozinaz antikorlar' saptanmıştır (36).

Melanosit ve melanoma hücrelerinde gp-100, MART-1/ Melan-A gibi antijenler sentez edilir. Bu antijenlere spesifik CD8 + T hücreleri melanosit yıkımına ve sonuçta vitiligo benzeri lezyonlara neden olur (37). Yani melanosit yıkımında humoral ve hücrel immünite birlikte rol oynamaktadır. B hücre yüzdesinin hastalığın başlangıcı ile eş zamanlı artış göstermesi, humoral immünitinin rolünü desteklemektedir. Dolaşımda melanosit spesifik sitotoksik T hücrelerinin yüksek oranda saptanması ve depigmente lezyonun histokimyasal analizinde görülen T hücre infiltrasyonu ise hücrel immünitinin ana mekanizma olduğunu düşündürmektedir (38).

2.1.5.2. Nöral Teori

Nöral teori, sinir uçlarından salınan nörokimyasal mediyatörlerin pigment hücrelerinde hasarlanmaya neden olması esasına dayanmaktadır. Melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik orijini ve segmental vitiligonun dermatomal yayılımı bu bakış açısını destekleyen kanıtlardır (1,9).

Sinir hücreleri gibi nöral krestten köken alan melanositlerin depigmente derideki sinir sonları ile ilişkide olduğu gösterilmiştir. Ayrıca depigmente peçlerin merkezinde ve çevresinde dejeneratif, rejeneratif otonomik sinirler ve kalınlaşmış Schwann hücre bazal membranı gözlenmiştir (9).

Vitiligolu hastalarda nöronal değişiklikleri yansıtan lokal fizyolojik anormallikler rapor edilmiştir ve yeni mediatörlerin keşfi bunların vitiligonun patogenezindeki olası rolü üzerine çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (39).

Vitiligolu deride nöropeptidlerin dengesinde değişim söz konusudur, beta endorfin ve metenkefalin salınımında da bozukluklar rapor edilmiştir (20).

Erken dönemde aktif vitiligolu hastalarda idrarda bir dopamin metaboliti olan homovalinik asit, bir norepinefrin ve epinefrin metaboliti olan vanilmandelik asit atılımında artış gösterilmiştir (40).

Derideki nöropeptidlerin yaygın dağılımının keşfi ve onların bir kısmının melanosit farklılaşmasını düzenleme kabiliyeti olduğunun ortaya konulması nöral hipotezi daha da güçlendirmiştir. Vitiligolu hastaların derisinde, nöropeptid Y'nin immün reaktivitesinde artış ve sinir büyüme faktörü reseptörleri ile kalsitonin geni ile ilişkili peptidin dengesinde değişme olduğu gözlemlenmiştir. Vitiligolu deride katekolamin yolunda değişikliklerle birlikte katekol-O-etil transferaz, monoaminoksidaz aktivitelerinde ve beta 2 reseptörlerin üretiminde artış tanımlanmıştır (4).

2.1.5.3. Ototoksik Teori

Ototoksik teoriye göre melanositler melanogenezis yolundaki toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu mekanizmayı kaybetmişlerdir (4). Bu hipoteze göre melanin sentez metabolitleri veya ara ürünleri toplanıp melanositleri tahrip ederler (17). Hastalıktan etkilenmiş bireylerin, melanositlerin hasarına neden olan serbest radikaller gibi toksik prekürsörlerin elimine edilemediği intrinsik bir defekte sahip oldukları düşünülmektedir (41).

Melanin oluşumunda anahtar aminoasitler tirozin veya hidroksifenilalanindir. Melanozomlarda tirozin bakır içeren bir enzim olan tirozinaz ile önce 3.4 dihidroksifenilalanine (DOPA)'ya dönüşür sonra DOPA-kinon'a okside olur. Bu sırada oluşan ara ürünler melanositlere toksik etki ederler. Normal melanositler bu ürünleri kendi koruma mekanizmalarıyla elimine ederlerken, vitiligolu hastalarda bu metabolitlerin elimine edileceği koruyucu mekanizmanın kaybolduğu ileri sürülmüştür (4). Yapısal olarak tirozine benzeyen yüksek konsantrasyondaki fenolik bileşiklere maruz kalan bazı işçilerde, vitiligodan ayırt edilemeyen lökoderma gelişmesi de bu hipotezi destekler niteliktedir (18).

Vitiligolu hastalarda artmış oksidatif strese yönelik kanıtlar vardır. Vitiligoda yüksek epidermal hidrojen peroksit (H_2O_2) seviyelerinin varlığı ortaya konulmuştur. Hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalayan katalaz enziminin, vitiligolu hastaların derisinde azalıp hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (42,43).

Bu bulgular, vitiligoda artmış epidermal H_2O_2 üretiminden kaynaklanan major bir stres varlığını göstermektedir. Oluşan hidroksil radikali, melanini etkilemekte ve lipid peroksidasyon reaksiyonları yolu ile membran hasarına neden olmaktadır. Vitiligoda H_2O_2 'nin fazla üretimini birkaç yol sağlıyor olabilir. Fenilalanin hidroksilaz reaksiyonundaki bozulmuş tetrahidrobiopterin (BH4) döngüsü de etyopatogeneizde sorumlu tutulabilir (44).

Vitiligoda otositotoksisitenin oluşumunu destekleyen başka bir bulgu da, melanosit membranında bulunan serbest radikal temizleyen bir enzim olan tiyoredoksin redüktaz enziminin inhibisyonudur. Bu enzim kalsiyum ile inhibe olur. Yüksek kalsiyum seviyeleri süperoksit radikallerinin oluşumuna neden olup, epidermiste okside ve redükte tiyoredoksin dengesini bozup tirozinaz enzimini inhibe ederek hücre ölümüne neden olmaktadır (9).

Bu 3 ana teori dışında, vitiligo patogenezinde etkili olabileceği öne sürülen farklı teoriler de vardır. Bunlar; melanositleri uyarıcı ve inhibe edici faktörlerin rolü, melatonin reseptör aktivasyonu, viral mekanizmalar, melanosit büyüme faktörü eksikliği, melanositlerin endoplazmik retikulumunun fonksiyon ve yapısında bir defekt bulunması ile ilgili teorilerdir (19,45-48).

In vitro olarak lezyonsuz ya da perilezyonel deriden alınan örneklerde, vitiligo melanositlerinde büyüme defektleri gösterilmiştir. Fetal akciğer fibroblast kökenli büyüme faktörlerinin eklenmesiyle vitiligo melanositlerindeki büyüme defektleri kısmen düzeltilmiştir. Ayrıca, tekrar pigmente olan vitiligo maküllerinden alınan melanositlerin normal büyüme gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle, melanosit büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarındaki azalmanın vitiligo patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (32). Kaba endoplazmik retikulumun dilatasyonu veya sirküler profilleri ve melanozomlarda membrana bağlı bölmeler gibi çeşitli anormallikler gösterilmiştir. Bu durum, melanositlerin doğuştan defektli olduğunu düşündürmektedir (32).

Virüslerin de vitiligo etyopatogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Grimes ve arkadaşları (45), 29 vitiligolu hastanın deri biyopsilerinin %38'inde *Cytomegalovirüs*'a ait DNA varlığını göstermiş, kontrol grubunda ise rastlamadıklarını bildirmişlerdir. *Cytomegalovirüs*'ün bazı vitiligo hastalarında tetikleyici olarak rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Vitiligodaki epidermal ve folliküler melanositlerin kaybı, olasılıkla çok sayıda değişik patojenik mekanizmanın sonucu olabilir. Konverjans teorisine göre, genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, enfeksiyonlar, otoimmünite, değişmiş hücre ortamı, bozulmuş melanosit göçü ve proliferasyonunun tamamının vitiligo hastalığına yol açabileceği öne sürülmüştür (20).

2.1.6. Klinik Bulgular

Vitiligolu hastalar bir veya birden fazla sayıda süt beyazı renkte amelanotik makül veya peçlere sahiptirler. Lezyonlar genellikle iyi sınırlıdır, fakat sınırları fırçamsı olabilir. Lezyonlar merkezden genişleyerek önceden tahmin edilmeyen büyüklüklere ulaşabilirler. Mukozalar dahil herhangi bir bölgede bulunabilirler. Bununla beraber başlangıç lezyonları sıklıkla el, önkol, ayak ve yüzedir. Yüzde öncelikle perioral veya perioküler yerleşimlidirler (1). Tekrarlayan sürtünme ve travma, el sırtları, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine neden olabilir.

Vitiligo genellikle asemptomatiktir ancak bazen tutulan deride kaşıntı olabilir (20). Vitiligolu alanlar üzerindeki kıllar da genellikle beyazlaşır (lökotrişi), bazen deri normal iken sadece kıllar beyazlaşabilir (17,49). Lökotrişi hastaların %10-60'ında görülebilir. Lökotrişi hastalığın aktivitesi ile paralellik göstermez. Vitiligoda epidermal ve folliküler melanositler farklı davranışta olabilir (20).

Saçlı deri tutulumunda, genellikle saçta beyaz ya da gri bir lokalize yama bulunur (poliosis). Tüm saçta total depigmentasyon da görülebilir veya dağınık beyaz saçların oluşumuna neden olan sadece birkaç follikül tutulabilir. Otuz yaşından önce izole erken saç grileşmesi ya da beyazlaşmasının vitiligonun bir klinik tipini temsil ettiği öne sürülmüştür. Vitiligodaki depigmente saçlarda spontan repigmentasyon görülmez (20).

Köbner fenomeni vitiligonun hem unilaterale hem de bilateral formlarında sıklıkla görülen bir bulgudur. Lezyonlar kesi, yanık ve abrazyon gibi fiziksel yaralanmayı takiben gelişebilir. Köbner fenomeninin progresif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür (1,20).

2.1.7. Klinik Varyantlar

Punktat vitiligo: Çok küçük, birbirinden ayrı, hipomelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterizedir.

İnflamatuvar vitiligo: Vitiligo makülünün sınırında eritem vardır.

Trikrom vitiligo: Erken dönemde özellikle siyah ırkta ve koyu deri rengi olan bireylerde görülür. Normal deri ile depigmente lezyon arasında hipopigmente bir alan bulunur (17).

Kuadrikrom vitiligo: Koyu deri tipi olanlarda perifoliküler repigmentasyon alanları ve lezyon sınırlarında hiperpigmente dördüncü bir alan vardır (1,20).

2.1.8. Vitiligonun Sınıflandırılması

Vitiligo yaygınlığına ve yerleşim yerine göre 4 grupta sınıflandırılır (17). Lokalize, jeneralize, üniversal ve akrofasiyal tip. Lokalize tip, fokal veya segmental olabilir. Fokal tipte izole bir alanda bir veya birkaç adet makül bulunur. Çocukluk çağı vitiligosunun %20'si bu tiptedir (49). Segmental vitiligo, dermatomal olarak yayılan ünilateral maküllerle karakterizedir. Belirli bir büyüklüğe ulaştıktan sonra stabil kalır. Erken yaşta başlar ve diğer tiplerden farklı olarak otoimmün hastalıklarla ilişki saptanmamıştır. Medikal tedaviye dirençlidir (47,49). Trigeminal alan en sık tutulan bölgedir, sonra sırasıyla boyun ve gövde gelir. Segmental vitiligolu hastaların yaklaşık yarısında poliosis görülür(1).

Jeneralize vitiligo en sık görülen tiptir. Vitiligo vulgaris olarak da isimlendirilen bu tipte lezyonlar genellikle simetrik olarak yayılmıştır. Sadece periungual tutulum veya dudaklar, glans penis, meme uçları gibi belirli mukozal yüzeylerin tutulumu ile birlikte görülebilir ki buna lip tip vitiligo denir (1).

Üniversal vitiligo, normal pigmentli birkaç alan dışında tüm vücudun tutulmasıdır. Bu vitiligo tipi çoklu endokrinopati sendromu ile ilişkili olabilir (1).

Akrofasiyal tipte, perioral yerleşime ek olarak, el ve ayak parmaklarının distal kısımları tutulur. Ayrıca meme başları, genital bölge ve anüs de tutulabilir (1).

2.1.9. Vitiligo İle İlişkili Hastalıklar

Vitiligolu hastalarda deri dışında melanositlerin bulunduğu iç kulak, kıl, retina gibi diğer yerlerde de lezyonlar ortaya çıkabilir (1). Prematür grileşme, vitiligo hastalarında ve yakın akrabalarında bildirilen bir diğer bulgudur. Vitiligolu hastalarda normalde herhangi bir oftalmolojik komplikasyon görülmemesine rağmen, bazen iris ve retinada pigmenter anomalilere rastlanabilir. Görme normalde etkilenmemiştir (1). Üveit, santral sinir sistemi tutulumu ve kılların prematür grileşmesi, disakuzi, alopesi ile vitiligo birlikteliği Vogt-Koyanagi-Harada sendromunda görülür (21).

Bazı vitiligolu hastalarda, kohlear melanositlerde bozukluğu düşündüren anormal sensöriyal duyma kaybı tanımlanmış olsa da otik anomalilerle ilgili açık bir tanım yoktur (20).

Vitiligolularda görülen halo nevüs sıklıkla hastalığın başlangıcı ile eş zamanlıdır(21).

Alopesi areata, vitiligolu hastaların %16'sında bildirilmiştir (1).

Malign melanomada vitiligo benzeri depigmentasyon rapor edilmiştir ve iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Bunun, antijenik melanoma hücrelerine karşı oluşan T hücre aracılı bir yanıt olduğuna inanılmaktadır (50). Aynı depigmentasyon, otolog T hücre immünoterapisinden sonra da görülmüştür (51).

Vitiligolu hastalarda aktinik hasar ve deri kanserleri insidansı düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeninin, hastaların güneşten koruyucu kullanmaları olduğu düşünülmektedir (52).

Vitiligo ile psöriasis birlikteliği rapor edilmiş fakat bunların arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı, ikisinin de sık görülen dermatozlar olduğundan dolayı bu beraberliğin beklenebilir olduğu belirtilmiştir (53). Vitiligonun liken skleroatrofikus ile birlikteliği de bildirilmiştir (54). Bir çalışmada, vitiligo hastalarının %3.4 ile %41'inde atopik dermatit rapor edilmiştir (55). Lepramatöz lepra, pemfigus vulgaris ve dermatitis herpetiformis ile nadir birliktelikler de bildirilmiştir (56).

Vitiligonun sıklıkla ilişkili olduğu endokrinopati tiroid disfonksiyonudur. Bu hipotiroidi veya hipertiroidi şeklinde olabilir. Ayrıca Addison hastalığı, pernisiyöz anemi ve diyabetes mellitus vitiligolu hastalarda artmış sıklıkta bulunabilirler (1).

2.1.10. Histopatoloji

Vitiligo lezyonları, dopa reaksiyonu ve gümüş boyama yöntemi ile değerlendirildiğinde melanositlerden tamamıyla yoksundur. Depigmente lezyonların periferindeki melanositlerde dejenerasyonun kanıtı olarak sitoplazmik vakuolizasyon, melanozomların agregasyonu, otofajik vakuoller, yağlı dejenerasyon ve piknoz gözlenmiştir. Bununla beraber bu melanositler yavaş büyüme ve prematür ölüme yatkındırlar. Lezyon dış sınırında, melanositler melanin granülleri ile dolu uzun dendritik yapılar gösterir (9,57). Bazal membran zonunda keratinositlerde de intrasellüler ödem, vakuoler dejenerasyon ve dejenere olan keratinositlerden açığa çıkan ekstrasellüler granüler materyal gözlenmiştir (58).

Üst dermal perifoliküler ve perivasküler bölgede lenfositik infiltrat gözlenebilir. Masson-Fontana boyası ve immünohistokimyasal yöntemlerle epidermiste pigment ve melanosit kaybı belirlenebilir (59).

Vitiligo maküllerinde çeşitli histokimyasal ve monoklonal antikörlerle çalışıldığında Langerhans hücrelerinde fonksiyonel bozukluk saptanmıştır (1,20). Trikrome vitiligoda değişik alanlarda epidermal Langerhans hücre dansitesindeki farklılıklar hastalığın patogenezinde Langerhans hücrelerinin de rol aldığını düşündürmektedir.

Tüm bu gözlemler, vitiligoda keratinosit-Langerhans hücresi ve melanin ünitesinin tamamının etkilendiğini düşündürmektedir (20). Elektron mikroskopisinde uzun zamandır var olan lezyonlarda melanositler saptanmamıştır (60). Vitiliginöz lezyonlardaki kıl foliküllerinin dış kök kılıfında DOPA (-) inaktif melanositler saptanmıştır. Vitiligo tedavisi ile, dış kök kılıfı hücrelerinin orta ve alt kısmındaki bu inaktif melanositlerin proliferasyonu ve derinin dermoepidermal bölgesine göçü stimüle edilir (1,57).

2.1.11. Tanı-Ayırıcı Tanı

Tanı genellikle öykü ve fizik muayene ile konur. Deri tipi 1-3 arası olan hastalarda hastalığın yaygınlığının tespiti açısından tüm vücut Wood ışığı muayenesine gerek duyulur. Pernisiyöz anemi, diabet, tiroid hastalıkları gibi bazı otoimmün hastalıklarla olan ilişkisinden dolayı tam kan sayımı yapılmalı, vitamin B12, tiroid stimulan hormon, kan şekeri seviyesine bakılmalı; poliüri, polidipsi, polifaji hikayesi alınmalıdır. Ayrıca bu hastaların oftalmolojik muayeneleri de yapılmalıdır (9).

Tutulan derinin histopatolojik incelemesi genellikle sarkoidoz, mikozis fungoides, lupus eritematosus ve lepra gibi hastalıklardaki hipomelanozisin ayırıcı tanısında faydalıdır (20). Ancak histopatolojik inceleme vitiligo makülünü kimyasal lökoderma, Waardenburg sendromu, piebaldizmden ayırt edemez. Biyopside melaninin veya melanositlerin varlığı, vitiligo tanısını ekarte etmek için kullanılamaz, çünkü trikrome vitiligoda, vitiligo lezyonlarının kenarında ve vitiligonun repigmente maküllerinde de melanositler görülebilir (1).

Fonksiyonel damar bozukluğuna bağlı olarak geliştiği düşünülen nevüs anemikus lezyonlarına lam ile baskı uygulandığında, normal deri ile lezyonlu deri arasındaki renk farklılığının ortadan kaybolduğu görülür (61).

Nevüs anemikus lezyonları sert bir cisimle çizilip friksiyon uygulandığında lezyonda eritem oluşmaması önemli bir özelliktir (62).

Wood ışığı ile hipopigmente veya depigmete hafif skuamlı lezyonların sarımsı veya yeşilimsi-sarı bir floresans oluşturması pityriasis versikoloru destekleyen bir bulgudur. Bu lezyonlardan alınan materyalin potasyum hidroksitle hazırlanmış preparatlarının mikroskopta incelenmesiyle mantar elemanlarının saptanması pityriasis versikolor tanısını koydurur (61).

Nevüs depigmentozus, doğuştan genellikle gövde ve ekstremitelerde proksimalinde tek taraflı dermatomal yerleşimli beyazlıklarla karakterizedir. Lezyon sayısı sıklıkla tektir ve hipomelanotiktir. Özellikle segmental vitiligo ile ayırıcı tanıya girer. Hastalar genellikle diğer yönlerden sağlıklıdır. Çok nadiren epilepsi ve lezyonla aynı tarafta ekstremitelerde hipertrofi görülebilmektedir (1,61).

İnkontinensiye pigmenti akromiyans olarak da adlandırılan Ito'nun hipomelanozu hipopigmente maküller, nörolojik ve kas-iskelet sistemi anormallikleriyle seyredilen nörokutanöz bir hastalıktır. Hipopigmente maküller; gövde ve ekstremitelerde uni veya bilateral yerleşimli, değişik büyüklük ve şekillerde gözlenmektedir. Bu lezyonlar deri çizgilerine paralel olarak halkalar şeklinde dizilmişlerdir. Mental retardasyon, epilepsi, strabismus, hipertelorizm, konuşmada gecikme, kulaklarda malformasyon, kol-bacak uzunluklarında orantısızlık, eozinofili ve terleme tabloya eşlik edebilen diğer bulgulardır. Ayırıcı tanısında düşünülebilen inkontinensiya pigmentide hipopigmentasyon hastalığının geç dönemlerinde ortaya çıkar (61).

Otozomal dominant olarak geçen tüberoz sklerozun deri bulguları içerisinde hipopigmente maküller çoğunlukla doğuştan bulunabilmekte ve hastalığın ilk bulgusunu oluşturmaktadır. Hipopigmente lezyonlar konfeti, poligonal, dermatomal, yuvarlak veya diş-budak ağacı yaprağı (ashy leaf) görünümünde olabilirler. Ancak ashy leaf makülleri tüberoz skleroz için daha spesifiktir. Diğer deri bulguları adenoma sebaceum, shagreen peçeri, fibromlar (periungual, subungual, oral), diffüz bronzlaşma ve kafeola makülleridir. Epilepsi ve mental retardasyon, fakomalar, optik atrofi, beyinde tümör ve kalsifikasyonlar, rabdomyomalar, kistik kemik defektleri, renal fibroadenomalar ve çeşitli iç organ hamartomları tabloya eşlik edebilirler (61).

Piebaldizmdeki vitiligo benzeri maküller, piebaldik patern olarak isimlendirilen genellikle normal veya hiperpigmente adacıklar içerirler. Lezyonlar baş, gövde, kol ve bacaklarda orta hatta yerleşim gösterirler. Piebaldizmdeki hiperpigmente maküller, beyazlıkların içinde ve normal deride gözlenebilirler. Heterokromi ve sağırılık eşlik edebilir. Vitiligonun genellikle daha ileri yaşlarda başlaması, akral ve perioral tutulumun ön planda olması ve hiperpigmente lezyonların olmaması ayırt edici özelliklerdir (61).

Amelanotik maküller ve beyaz perçem gibi deri lezyonlarına, hipertelorizm, heterokromi, burun kökünde genişleme gibi diğer sistem bulgularının eşlik ettiği otozomal dominant geçişli Waardenburg sendromunda maküller yüz, boyun, gövde ve el sırtlarında görülür. Sağırılık, santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi anormallikleri tabloya eşlik edebilir (61).

Bazı fenolik germisidlere maruz kalma hikayesi ve konfeti maküllerin varlığı durumunda kimyasal lökoderma düşünülebilir. Pityriazis albada lezyon sınırları belirsiz olup grimsi beyaz renk üzerinde ince skuamlar vardır. Mikozis fungoides peçleri düzensiz kenarlı olup koyu beyazdan süt beyazına değişen renktedir ve biyopsi ile tanı konur (61). İdiyopatik guttat hipomelanozis oval ve hafifçe deprese porselen beyazı maküllerdir. Melanosit sayısında azalma ve dendritlerinde kısalık vardır. Sistemik sklerozun erken lezyonları vitiligo benzeridir, fakat çok sayıda konfeti benzeri lezyonlar sıklıkla folikül çevresindedir. Benzer şekilde liken skleroatrofikusta da hipopigmente peçler olabilir. Sifilitik lökoderma ve liken striatusta da postinflamatuvar değişikliklere bağlı lökoderma gelişebilir. Ayırıcı tanıda, melanoma ilişkili lökoderma ve postinflamatuvar hipomelanozis de düşünülmelidir (1,61).

2.1.12. Tedavi

Vitiligo tedavisi zor ve uzundur. Bununla beraber patogenezi üzerinde yapılan birçok çalışma ile repigmentasyon gelişimi için yeni stratejiler geliştirilmiştir. Tedavi edilecek olgularda yaş ve vitiligonun tipi tedavi seçimini etkileyecek ilk iki etkidir. Vitiligo tedavisinde ulaşılabilecek başarı, hastalığın yaygınlığına, deri rengine, hastanın yaşına, seçilecek tedaviye ve tedavi sürelerine bağlı olarak değişebilmektedir (9).

Vitiligoda depigmentasyon öncelikle medikal olarak tedavi edilmelidir. Tedavide başarısızlık durumunda seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir (63).

2.1.12.1. Medikal Tedavi

Vücut yüzeyinin %10-20'sinden daha azında depigmentasyon varsa genelde öncelikle topikal tedaviler tercih edilmelidir. Topikal tedaviler başarısız olduğunda veya %10-20'den daha fazla vücut yüzeyi tutulduğunda ise sistemik tedaviler uygulanmalıdır (63).

Başlıca medikal tedavi yöntemleri: kortikosteroidler, immünomodülatörler, ultraviyole radyasyonu, lazer, diğer tedavi ajanları, depigmentasyon, psikolojik destek ve kamuflajolarak sıralanabilir.

2.1.12.1.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler topikal veya sistemik olarak kullanılabilirler. Topikal kortikosteroidler hastalığın başlangıç döneminde, lokalize vitiligoda ve çocuklarda öncelikle tercih edilen ilaçlardır (1,63). Hastalığın süresine, lezyonların lokalizasyonuna ve yaygınlık derecesine göre zayıf, orta etkili veya güçlü preparatlar seçilebilir (17). Özellikle yüz bölgesinde cevap en iyidir ve repigmentasyon diffüzdür (1). Yapılan bir meta-analizde lokalize vitiligoda güçlü steroidlerin hidrokortizona göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (64). Tedaviye cevap Wood lambası muayenesi ile değerlendirilir. Üç ay sonunda yanıt alınamadıysa atrofi, telenjektazi, stria gibi lokal yan etkiler göz önünde bulundurularak tedaviye devam edilmemelidir (1).

Sistemik kortikosteroidler aktif hastalıkta hızlı depigmentasyonun önlenmesi amaçlı kullanılabilirler (1). Düşük dozlarda kortikosteroidler repigmentasyon sağlama amacıyla da kullanılabilirler. Vitiligolu 81 hastada yapılan bir çalışmada 0.3 mg/kg/gün prednizolon %70.4 oranında repigmentasyon sağlamıştır (65).

2.1.12.1.2. İmmünomodülatörler

Takrolimus ve Pimekrolimus T hücre aktivasyonunu baskılayarak ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, alfa interferon, TNF- α ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek etki gösterirler (66). Topikal formlarda özellikle çocuklarda steroid atrofisinin kortikosteroid kullanımını sınırladığı olgularda kullanılabilirler. Diğer tedavi seçeneklerinde de olduğu gibi en iyi sonuçlar yüz ve boyun bölgelerinde kullanıldığında alınmıştır. Kollajen sentezi ve keratinosit proliferasyonuna etki etmediğinden uzun süreli kullanımında deride atrofiye yol açmazlar.

Bu nedenle göz kapakları gibi derinin daha ince olduğu alanlarda kullanılabilirler. Pimekrolimusun takrolimustan farkı etkisinin takrolimusa göre daha zayıf, yan etkisinin de daha az olmasıdır (67).

2.1.12.1.3. Ultraviyole Radyasyon

Vücut yüzeyinin %10-20'sinden fazlası tutulduğunda düşünülecek tedavi seçeneklerinin başında gelir. Ultraviyole radyasyonun immünoşüpresyona yol açarak melanosit destrüksiyonunu durdurduğu ve melanosit migrasyonunu stimüle ederek sayısının artmasına etki ettiği ileri sürülmektedir (63).

Sistemik PUVA (Psoralen + UVA) tedavisinde, 8-metoksipsoralen (8-MOP) 0.4-0.6 mg/kg oral olarak alındıktan 1.5-2 saat sonra UVA uygulaması yapılır. Vitiligolu hastalar için başlangıç dozu 0.5-1.0 j/cm²'dir. Amerikan protokolünde ilk tedavi dozu deri tipine göredir, haftada 2-3 kez tedavi verilir. Avrupa protokolüne göre ise ilk tedavi minimal eritem dozuna göredir, haftada 4 kez verilir, doz artımı bir önceki doza göre %50, %40, %30 gibi oranlarda yapılır (20). Hastalar ultraviyole absorbe eden gözlükler ile korunmaları yönünde uyarılmalı ve tedaviden sonraki 24 saat boyunca direkt veya filtre güneş ışığından uzak durmalılardır (9).

PUVA'ya en iyi yanıt deri tipi 3 ve 4 olan koyu tenli kişilerde alınır. Maksimum repigmentasyon elde edebilmek için hastaların 100 seans üzerinde tedavi görmeleri gerekebilir. Genellikle 16-24. seansta pigment oluşumu gözlenmekle birlikte bazı hastalarda daha erken yanıt alınabilir (66). Vitiligolu olgularda PUVA tedavisiyle ilk 30 seansta repigmentasyon başlamamışsa farklı tedavi metodlarına geçilmesi önerilmektedir. Tam repigmentasyon olan olgularda ise nüks sık değildir ancak parsiyel repigmentasyon gelişmiş lezyonlarda birkaç ay içinde lezyonda pigment kaybına sıkça rastlanmaktadır (68).

Lokal PUVA'da etkilenmiş alana %0.05-0.1 8-MOP sürülür, 30 dakika sonra hasta uygun bir uzaklıktan artifisyel UVA kaynağına maruz bırakılır. İlk maruziyetin süresi yaklaşık 30 saniye olup, bu aşamalı olarak her seansta 15-30 sn artırılarak 10 dakikalık bir süreye ulaşılır. Bu uygulama haftada 2-3 kez yapılır. Lokal büll oluşumu, eritem, kaşıntı, perilezyonel hiperpigmentasyon ve ağrı görülebilen başlıca yan etkilerdir (20).

Solar UVA ile psoralen (PUVASOL) tedavisinde Trioksalen 0.6 mg/kg veya 5-MOP 1.2 mg/kg'den güneş ışığına maruziyetten 2-4 saat önce verilirler (9).

PUVASOL tedavisi 8-MOP ile de uygulanabilir. Başlangıçta 5 dakika gün ortası güneşinde (sabah 10, öğleden sonra 15 saatleri arası) kalan hastalar için bu süre 5'er dakika artırılarak 30 dakikaya tamamlanır. Haftada 3 kereden fazla uygulanmamalıdır ve hastaların hep aynı saatte güneşe çıkmaları gerekmektedir. Tedaviden önce ve takipte karaciğer fonksiyon test ölçümleri yapılmalıdır (17). Önlem olarak güneş gözlüğü ve güneşten koruyucu krem kullanılmalıdır.

Dar band UVB'nin melanosit mitogenezi, melanogenez ve melanosit migrasyonunda önemli rol oynayan İnterlökin -1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa), lökotrien C4 gibi sitokinleri artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmekle birlikte, repigmentasyonun nasıl sağlandığı konusu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (4). Vitiligoda darband UVB kullanımı ile ilgili ilk çalışma 1997 yılında yapılmıştır. Haftada 2 gün dar band UVB alan hastaların 1 yıllık tedavi sonunda %63 ünde %75 veya daha fazla repigmentasyon geliştiği gözlemlenmiştir (69). Yapılan başka bir çalışmada, haftada 3 gün daha yüksek başlangıç dozunda dar band UVB'nin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (70). Dar band UVB'nin aynı zamanda çocukluk çağı vitiligo hastalarında da güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (71). PUVA'ya göre daha az eritem ve kserozis gelişimi, normal deri bölgelerindeki pigmentasyonun çok belirgin olmaması, perilezyonel hiperpigmentasyon gelişmemesi, gebelerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilir olması ve topikal tedavi alan hastalara göre daha az tedavi süresi gerektirmesi dar band UVB'nin belirgin üstünlükleridir. Ayrıca dar band UVB fototerapisinin karsinojenik etkisi daha düşüktür ve oral tedavi gerektirmemektedir (72).

Başka bir çalışmada, 6 aylık bir tedaviden sonra hastalarda %42.9 repigmentasyon sağlandığı ve en iyi cevabın gövdede ve ekstremitelerin akrall kısımları dışında olan lezyonlarda olduğu bildirilmiştir (73).

Odaklanmış mikrofototerapide UVB ışını 280-315 nm'lik spektrum içinde sadece lezyonlu deriye haftada 2-3 kez verilir. Lokalize vitiligoda PUVA ve dar band UVB'ye alternatif olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (63). 734 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 510 hastada %75'den fazla repigmentasyon (112'sinde tam) bildirilmiştir. Geri kalan hastaların 155 inde %50-75, 69'unda %50'den az repigmentasyon gözlenmiştir (74).

Geniş band UVB tedavisi de etkindir, ancak eritem ve deride aktinik hasar oluşturmaları ve özellikle karsinojenik olması kullanımını kısıtlamıştır (75).

Yapılan bir çalışmada düşük enerjili Helium Neon lazerin (632.8 nm) mitogen salınımını uyararak belirgin şekilde melanosit göçü ve proliferasyonunu stimüle ettiği bulunmuştur (76).

308-nm excimer lazerin lokalize vitiligoda etkin ve iyi tolere edilebilir olduğu, dar band UVB'ye göre ekstremiteler ve kemik çıkıntılar üzeri hariç repigmentasyonun daha hızlı başladığı bildirilmiştir (77).

2.1.12.1.4. Diğer Tedavi Ajanları

Fenilalanin: Oral formda 50 mg/kg dozunda kullanılır. Hasta ilacı aldıktan 30-45 dakika sonra doğal güneş ışığına veya UVA'ya maruz bırakılır. Alternatif olarak vitiligo makülleri üzerine topikal %10'luk fenilalanin jel sürülüp ve 15 dakika sonra gün ışığına maruz bırakılması ile de iyi sonuçlar alınmış ve buna ilaveten oral tedavi verildiğinde daha da gelişme kaydedilmiştir (78).

Kalsipotriol: Depigmente deride bozulmuş kalsiyum homeostazı nedeniyle topikal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Melanositlerde 1.25 dihidroksi vitamin D3 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. 1.25 dihidroksi vitamin D3'ün melanin sentezi düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Topikal kalsipotriolün tek başına ve PUVA ile birlikte kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada topikal kalsipotriolün güvenli ve iyi tolere edilir olduğu ve PUVA tedavisi ile birlikte güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (79). Dar band UVB'ye kalsipotriol kremin eklenmesi ile repigmentasyonda artış olduğu gösterilmiştir (80). Hastalar kalsipotriolü fototerapiden sonra kullanmaları konusunda mutlaka uyarılmalıdır. Bu önlem kalsipotriolün UV ışının iletimini bozmasını engeller ve kalsipotriolün UV ışını ile yıkımını önler (79,80).

Polypodium leucotomas ekstresi: İmmünomodülatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Topikal ve oral kullanılan *Polypodium leucotomas* ekstresinin serbest radikalleri, reaktif oksijen türlerini ve lipid peroksidasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Oral olarak *Polypodium leucotomas* ekstresi ve dar band UVB'nin birlikte verildiği bir çalışmada, baş boyun bölgesinde repigmentasyonun arttığı bildirilmiştir (81).

Khellin: Bir furokumarin olan khellin, geçmişte koroner vazodilatör olarak kullanılmıştır (63). Kimyasal yapısı psoralene benzer biçimde pigmentasyonu uyarır.

Mutajenik ve karsinojenik etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda oldukça etkili ve güvenliği olduğu gösterilmiştir (82). Oral veya topikal olarak UVA ile birlikte kullanılabilir (66).

5-florourasil: Yapılan çeşitli çalışmalarda 5-florourasilin (5-FU) dermabrazyonla kombine edildiğinde etkili olduğu görülmüştür. Vitiligolu alana dermabrazyon uygulandıktan sonraki 7-9 gün boyunca 5-FU günde 2 kez oklüzyon şeklinde uygulanır. En erken 1 ayda repigmentasyon görüldüğü bildirilmiştir (83).

Psödokatalaz: Vitiligo epidermisinde hidrojen peroksit birikimi ile birlikte düşük katalaz seviyeleri tespit edilmiştir (43). Oluşan bu birikimin oksidatif stres kaynağı olabileceği düşünülerek, psödokatalaz kullanılarak hidrojen peroksidin ortadan kaldırılıp repigmentasyon sağlanabileceği düşünülmüştür. Tek başına psödokatalaz krem ya da dar band UVB ile kombine kullanımının bu oksidatif stresi azaltması olası olup, böylece vitiligo repigmentasyonunu sağlaması mümkündür (84).

Katalaz ve süperoksit dismutaz: Kombinasyon olarak katalaz ve süperoksit dismutaz jeli ile %0.05 betametazon karşılaştırmalı bir çalışmada, 10 aylık bir tedavi ile her ikisinde de repigmentasyonun olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir (85).

Antioksidan tedavi: Dar band UVB tedavisine ek olarak vitamin B12 ve folik asit tedavileri verilerek yapılan çalışmalarda bu vitaminlerin dar band UVB'nin etkisini artırmadığı gözlenmiştir (63). Vitiligo patogenezinde oksidatif stresin rol oynayabileceği düşüncesinden ve dar band UVB'nin yaygın kullanımından yola çıkılarak, 35 hastaya dar band UVB ve oral alfa lipoik asit, vitamin C, vitamin E, poliansature yağ asitleri içeren antioksidan tedavi verilerek bu kombine tedavinin dar band UVB'nin etkisini artırdığı ve vitiligo ile ilişkili oksidatif stresi azalttığı rapor edilmiştir (86).

Plasental ekstre-Melagenina: Günde 3 kez kullanılır ve bir kez uygulamadan sonra 15 dakika süreyle güneş ışığı veya infraruj ışınına maruz bırakılır. Bu tedavi yöntemi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları değişken olmasına rağmen, etkin olduğundan söz edilmektedir. Uygulama esnasında herhangi bir lokal veya sistemik yan etkiye rastlanmamıştır (83). Bunların dışında topikal veya sistemik tirozin, sistein, bazı vitamin ve eser elementler, klofazimin ve çin bitkileri vitiligo tedavisinde kullanılmıştır. Ancak bu tedavilerle ilgili bilimsel destekler bulunmamaktadır (63).

2.1.12.1.5. Depigmentasyon

Yaygın vitiligoda vücut yüzey alanının %50'sinden fazla tutulum olduğunda çeşitli ajanlarla normal derinin depigmentasyonu denenebilir. Bu depigmentasyon devamlı ve geri dönüşümsüz olmasının yanı sıra güneş yanığı, erken yaşlanma, deri kanseri riskini de artırır. En sık %20 monobenzil eter hidrokinon topikal olarak uygulanır. Yanıt 4-12 ayda görülebilir (87). Ayrıca Q-switched ruby lazer ve kriyoterapi de kalan pigmente alanların depigmentasyonu için kullanılabilir (63).

2.1.12.1.6. Psikolojik Destek ve Kamufraj

Psikolojik reaksiyonların şiddeti hastadan hastaya değişmektedir. Hafif semptomlarda hastayı dinlemek, önerilerde bulunmak gerekmele birlikte daha ciddi durumlarda psikiyatrik destek verilmelidir. Vücudun açık bölgelerindeki lezyonların giysi ve kozmetiklerle kapatılması bu hastalar için önemlidir (63).

2.1.12.2. Cerrahi Tedavi

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

- Medikal tedavinin daha fazla pigmentasyon oluşturamadığı dirençli vitiligo lezyonları
- Son 2 yıl içerisinde yeni vitiligo lezyonu gelişmeyen hastalar
- Hem verici hem de alıcı bölgenin deri beslenmesinin iyi olduğu atrofi ve skarlaşma görülmeyen alanlar
- Kanama diyatezi, deri enfeksiyonu ve keloid oluşumuna eğilim öyküsü olmayan hastalar
- Köbner fenomeni negatif olan hastalar
- 12 yaşından büyük olan hastalar
- Mini greftleme testinin pozitif olduğu hastalar

Cerrahi teknikten bağımsız olarak segmental vitiligolu hasta cerrahi tedavi için en iyi adaydır. Kısmi (Split) kalınlıkta deri greftleri, otolog epidermal greft transplantasyonu, emme bülü greftleme, mini greftleme, kültüre edilmemiş melanosit/keratinosit greftlemesi, kültüre edilmiş melanosit süspansiyon greftlemesi, kültüre edilmiş epidermal greftleme, saç folikülü greftlemesi gibi cerrahi teknikler mevcuttur (1,4).

2.1.13. Prognoz

Hastaların çoğu bahar veya yaz aylarında özellikle güneşe maruz kalan alanlarda tutulan ve tutulmayan deri arasındaki kontrast artışı sonucu depigmente lezyonlarının farkına varırlar (20). Genel olarak daha erken yaşta hastalığın başladığı kişilerde daha geniş lezyonlar olma eğilimi vardır (13). Atopik dermatitli hastalarda vitiligo dirençli ve şiddetlidir (17). Segmental vitiligo genellikle çok stabildir. Sıklıkla bir yıldan kısa bir sürede lezyonlar son şeklini alır ve anlamlı spontan repigmentasyon nadirdir. Fokal vitiligo bir süre stabil olmasına rağmen, jeneralize vitiligo öncüsü de olabilir (1). Vitiligoda kötü prognostik faktörler; erken başlangıç yaşı, lezyonların yaygın veya segmental olması, mukozal tutulum olması, el ve ayak parmaklarında ve kemik çıkıntıları üzerinde lezyonların görülmesidir (88).

2.2. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türlerinin biyomoleküllerle tepkimeye girmesi sonucunda oluşan toksik etkiler nedeniyle gelişen patolojik duruma 'oksidatif stres' denir. Sağlıklı bireylerde normal metabolizma ile reaktif oksijen türleri oluşturulur ve bunlar antioksidan sistem ile uzaklaştırılır. Denge halinde çalışan bu sistem radikaller lehine bozulursa oksidatif stres ortaya çıkar (89).

2.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla serbest elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Her türlü kimyasal ve biyokimyasal tepkime atomların dış yörüngelerindeki elektronlar seviyesinde gerçekleşir. Dış yörüngelerinde paylaşılmamış elektronları bulunan bu radikallerin reaktivitesi çok yüksektir (90,91).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında rol oynayan maddeler; oksijenin kendisi, süperoksid, hidrojen peroksid, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Hidrojen peroksid bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Süperoksid ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir (90,91).

2.2.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

- Aktive olmuş fagositler
- Antineoplastik ajanlar (nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin, adriamisin)

- Radyasyon
- Alkol ve uyuşturucular
- Çevresel ajanlar (solventler, sigara dumanı, pestisidler, anestezipler)
- Stres (artan katekolamin düzeyi ve oksidasyonu ile serbest radikal üretimi artar.)
- Küçük moleküllerin otooksidasyonu (tioller, hidrokinonlar, antibiyotikler vs.)
- Enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin)
- Mitokondrial elektron transportu
- Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom P-450 vs.)
- Peroksizomlar (oksidazlar, flavoproteinler)
- Plazma membranı (lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz, lipid peroksidasyonu)
- Oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma, intoksikasyon)

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Proteaz, fosfolipaz, lipooksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi enzimleri aktifleştirirken, alfa-1 antitripsin gibi bazı savunma sistemlerini ise inaktive ederler (90,91).

2.2.3. Lipid Peroksidasyonu

Lipidler serbest radikallerden etkilenen en hassas biyomoleküllerdir. Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolaylıkla reaksiyona girip peroksidasyon ürünleri oluşturabilirler. Lipid peroksidasyonu poliansatüre yağ asitlerinin yıkımıdır ve oldukça zararlıdır. Zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür (90,91).

Lipid peroksidasyonunun, zar yapısı bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin çeşitli hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünlerin sitotoksik etkiler oluşturması gibi farklı yollarla hücre hasarına sebep olduğu düşünülmektedir (91).

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest radikalın etkisi sonucu poliansatüre yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece oluşan yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Bu radikal dayanıksızdır ve değişikliğe uğrar. Molekül içi bağlar değişir, sonra da moleküler oksijenle etkileşme sonucu lipid peroksil radikali oluşur.

Bu radikaller diğ er yağ asitlerini etkileyip yeni radikallerin oluşumuna neden olup kendileri de açığ a çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönü şürler (91).

2.2.4. Malondialdehit

Lipid peroksidasyonunun ürünü olan malondialdehit (MDA), doymamış yağ asitlerinin alil gurubundan bir hidrojen çıkararak lipid radikalini, bu da oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali ise tetik görevi görür ve diğ er lipidlerle zincirleme bir reaksiyon başlatarak lipid hidroperoksitleri oluşturur (91).

Üç karbonlu bir ketoaldehit olan MDA, normal metabolik şartlarda, önce asetat veya malonata kadar okside olur, daha sonra krebs siklusu ile karbondioksite indirgenerek atılır. Peroksidasyonla oluş an aşırı malondialdehit, lipid ve proteinler arasında çapraz köprüler oluşturarak hasara yol açar. Bunun sonucunda deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileş enlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değ iş tirir. Bu etkiler MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (91).

2.3. Antioksidan savunma sistemleri (91)

2.3.1. Doğ al (Endojen) Antioksidanlar

2.3.1.1. Enzimler

- Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
- Süperoksid dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon Peroksidaz
- Glutasyon –S-transferaz
- Hidroperoksidaz

2.3.1.2. Enzim Olmayanlar

A–Lipid fazda bulunanlar

α - tokoferol (E vitamini)

β -karoten

B–Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya kan plazmasında bulunanlar)

Askorbik asid

Miyoglobin

Melatonin

Hemoglobin

Ürat	Ferritin
Sistein	Metionin
Seruloplazmin	Albumin
Transferrin	Bilirubin
Laktoferrin	Glutatyon

2.3.2. Eksojen Antioksidanlar

2.3.2.1. İlaçlar

-Ksantin Oksidaz İnhibitörleri:

Tungsten

Allopürinol

Oksipürinol

Folik asit

Pterin aldehid

-Soya Fasülyesi İnhibitörleri:

Ksantin dehidrogenazin proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.

-NAPDH Oksidaz İnhibitörleri:

Adenozin

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

Lokal anestezipler

Cetiedil

Kalsiyum kanal blokerleri

Diphenyline Iodonium

-Rekombinant Süperoksid Dismutaz

-Trolox-C: E vitamini analogudur.

-Endojen Antioksidan Aktiviteyi Arttıran Maddeler:

Glutatyon Peroksidaz aktivitesini arttırmaları.

Ebselen

Asetilsistein

-Diğer Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcıları:

Mannitol, albumin, dimetil sülfoksit

-Demir Redoks Döngüsünün İnhibitörleri:

Desferroksamin, seruloplazmin

-Nötrofil Adezyon İnhibitörleri

-Sitokinler:

TNF ve IL-1

-Barbitüratlar

-Demir Şelatörleri

2.3.2.2. Gıda Antioksidanları

-Butylated hydroxytoluene

-Butylated hydroxyanisole

-Sodium benzoate

-Ethoxyquin

-Propylgalate

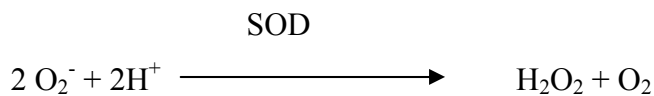
-Fe-superoxyde dismutase

2.3.3. Antioksidan Etki Şekilleri (91)

- Serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellerler.
- Oluşan serbest radikal ve reaktif oksijen türlerini yakalarlar.
- Daha az reaktif olan radikallerin, daha tehlikeli formlara dönüşümünü engellerler.
- Radikallerin sebep olduğu hasarın onarılmasını sağlarlar.
- Diğer antioksidanların görevlerini yerine getirmeleri için uygun ortam sağlarlar.

2.3.4. Süperoksid Dismutaz

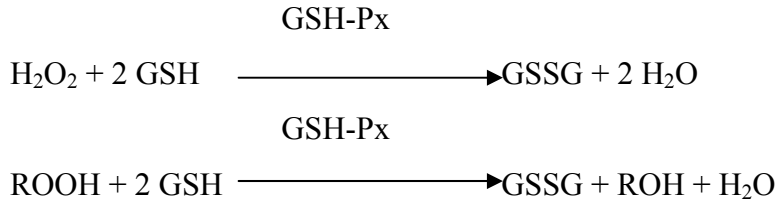
Süperoksid dismutaz (SOD) enzimi süperoksidin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden bir antioksidandır (91,92).



İnsanda SOD'ın iki tip izoenzimi mevcuttur. Sitolde dimerik, Cu ve Zn içeren izomeri (Cu-Zn SOD) ile mitokondride tetramerik, Mn içeren izomeri mevcuttur (Mn-SOD). Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dir (92). Hücreleri süperoksidin zararlı etkilerine karşı korurlar, lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku oksijen basıncı arttıkça artar (91).

2.3.5. Glutasyon Peroksidaz

Sitozolik enzim olan glutasyon peroksidaz (GSH-Px) hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur (91,92).



Enzim aktivitesinin en yoğun olduğu dokular eritrosit ve karaciğerdir. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (91).

2.4. Dar Band UVB

En büyük kaynağı güneş olan ultraviyole ışınları elektromanyetik ışık spektrumunun bir parçasını oluşturur. Biyolojik etkileri dalga boylarına göre değişiklik gösteren UV ışınları kısa (UVC 200-290 nm), orta (UVB 290-320nm), uzun (UVA 320-400nm) olarak üç bölüme ayrılır. UV ışınının dalga boyu arttıkça enerjisi düşer. UVC (200-290 nm) DNA, RNA ve hücrelerdeki proteinler tarafından absorbe edilir ve epidermin üst tabakasındaki hücreler için öldürücü olabilir. Antisepsi amacıyla da kullanılır ve germisidal ışın olarak adlandırılır. UVB (290-320nm) güneş ışığındaki biyolojik olarak en aktif dalga bandıdır. Güneşe maruziyet sonrası gelişen eritemin başlıca sorumlusudur. Normal pencere camından filtreye uğrar. UVA (320-400nm) dalga bandı kendi içinde UVA1 (340-400) ve UVA2 (320-340) olarak iki gruba ayrılır. UVA1 kendine ait bir takım özellikleri ile fototerapide kullanım alanı bulmuştur. UVA pencere camından geçer ve dermise kadar ulaşır. Derinlere ulaşması nedeniyle tedavi amaçlı en sık kullanılan dalga boyudur. Deride gelişen ani pigmentasyon, fototoksik, fotoallerjen olaylardan ve deri yaşlanmasından sorumludur (93,94).

Yapay olarak üretilen ışınlar dokular tarafından absorbe edilip, deride DNA, keratin, kollagen gibi kromoforları uyarırlar. Uyarılmış bu kromoforlar bazı fotoürünlerin oluşmasına neden olurlar. Bu fotoürünlerin proteinlerin fosforilasyonu, enzimatik onarımlar gibi biyokimyasal olaylara neden olmasıyla eritem ödem, hiperplazi, immünsüpresyon, tümör indüksiyonu gibi hücrel değişiklikler meydana gelir (95).

UVB dalga boyu içinde 313 nm'de pik yapan yapay kaynaklar kullanılarak dar band UVB olarak adlandırılan tedavi yöntemi geliştirilmiştir. İlk kez Van Weelden ve arkadaşları (96) tarafından geliştirilen, Philips TL 01 floresan lambaları adıyla üretilen 311±2 nm'de pik yapan dar band UVB lambaları son yıllarda fototerapi alternatifleri arasında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Dar band UVB ışınları deride DNA ve ürokanik asit tarafından absorbe edilir ve antijen sunan hücrelerin aktivitesini değiştirir. Hücrel immün sistemin majör komponentlerini baskılayarak birçok inflamatuvar deri hastalıklarındaki iyileştirici etkisini ortaya çıkarır (97). Yapılan bir çalışmada dar band UVB alan hastalarda yapılan histopatolojik incelemede dermis ve epidermiste T lenfosit sayılarında azalma bildirilmiştir. Geniş band UVB ile karşılaştırıldığında apoptozisi daha şiddetli uyardığı düşünülmektedir (98). Ayrıca polimorfik ışık erüpsiyonu, aktinik prurigo, hidroa vaksiniforme, kutanöz porfiriler gibi fotosensitif dermatozlarda cildi kalınlaştırıcı-sertleştirici etkisine bağlı olarak oluşan fotokoruyucu özelliğinden dolayı bahar aylarının başlangıcında 10-15 seans olarak profilaktik kullanımı önerilmektedir (97).

Haftalık uygulama sayısı 3-5 arasındadır. Uygulama sırasında sadece emolient kullanımı önerilmektedir. Başlangıç dozu belirlenirken kişinin minimal eritem dozu (MED) veya deri tipi baz alınmaktadır. Her seansta dozun %10-20 arasında arttırılması önerilmektedir. Eritem olduğunda aynı dozda devamı veya doz azaltılması önerilmektedir. Klinik düzelme sağlandıktan sonra bir süre idame tedavisi uygulanarak tedavi tamamlanmaktadır (99) Tedaviye bağlı olarak akut dönemde eritem, yanık, bül gelişimi, follikülit ve kaşıntı, kronik dönemde ise fotoyaşlanma ve PUVA'ya göre daha az oranda deri kanserleri görülebilir (7,94). Psöriasis, vitiligo, fotosensitizan dermatozlar, alopesi areata, atopik dermatit, kutanöz T hücreli lenfoma (sınırlı peç, plak dönem), yüzeysel perivasküler dermatit, pitriazis rozea, eozinofilik folikülit, graft versus host hastalığı, pitriazis likenoides kronika gibi pek çok dermatozda kullanılmaktadır (94).

UVB tedavisi katran (Göckerman rejimi), antralin(Ingram yöntemi), topikal steroidler, kalsipotriyol ve %10-30 konsantrasyonlarda tuzlu su (balneoterapi) ile kombine olarak kullanılabilir.

Sistemik olarak retinoidler (Re-dUVB), metotreksat veya siklosporinle birlikte uygulanabilmekle birlikte özellikle son iki ajanla eş zamanlı yapılan tedavilerde karsinogenezis riskini belirgin derecede artırdığından önerilmemektedir. Re-dUVB kombinasyonunda artan fototoksisite nedeniyle ultraviyole dozunun daha düşük tutulmasına dikkat edilmelidir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (19.02.2009 tarih, 02-2009/32 sayılı karar) Şubat 2009-Ağustos 2009 tarihleri arasında yapıldı. Hastalara ve ebeveynlerine çalışma hakkında, tedavinin yan etkileri, seyri ve tedavi boyunca uyacakları kurullarla ilgili sözlü ve yazılı bilgi verilip onamları alındı. Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran yaşları 14-67 arasında değişen 27 jeneralize vitiligolu hasta (14 erkek, 13 kadın) ve kontrol grubu olarak da 27 sağlıklı birey (15 erkek, 12 kadın) ile başlandı. Ancak erkek hastalardan birinde hepatit B, diğerinde diyabetes mellitus, kadın hastalardan birinde gebelik tespit edildi. Hasta grubumuzun sadece vitiligo hastalığı olan diğer yönlerden tamamen sağlıklı bireylerden oluşması gerektiğinden bu kişiler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubuna seçilen bireylerde tamamen sağlıklı olma şartı arandı. Çalışma hakkında bilgi verilip kontrol grubumuzdan da sözlü ve yazılı onay alındı.

Hastalar yaş, cinsiyet, ailede vitiligo öyküsü, eşlik eden otoimmün hastalık (tiroidit, pernisiyöz anemi, alopesi areata, Addison gibi) ve vitiligo tipi açısından değerlendirildi. Vitiligo tanısı klinik olarak konuldu. Wood lambası ile lezyonların dağılımı belirlenerek kabaca çizilmiş insan figürü üzerinde lezyonlar çapları ölçülerek işaretlendi. Hasta grubumuza haftada 3 gün toplam 6 ay dar band UVB tedavisi uygulandı. Fototerapi uygulamasında 24 adet Philips TL01/100W (310-315nm) tüpleri içeren UVB üniti (Waldmann UV7001K) kullanıldı.

Başlangıç dozu her hastada deri tipi esas alınıp dar band UVB cihazımızın bağlantılı olduğu bilgisayar programı kullanılarak belirlendi. Deri tipi 2 olan hastalarda 0.06 J/cm^2 başlangıç dozunda tedaviye başlanıp her seansta doz %10 artırılarak maksimum 2 J/cm^2 'ye çıkıldı. Deri tipi 3 olan hastalarda 0.1 J/cm^2 başlangıç dozunda tedaviye başlanıp her seansta doz %10 artırılarak maksimum 2.5 J/cm^2 'ye çıkıldı. Belirgin eritem durumunda doz azaltıldı veya tedaviye ara verildi. Tedavi süresince hastalar haftada bir kontrol edildi.

Kanlar hasta grubunda tedavinin başlangıcında ve sonunda, kontrol grubunda ise bir defaya mahsus olmak üzere sabah 08-10 saatleri arasında alındı. Gönüllülerin aktif bir enfeksiyona sahip olmamasına, sigara, alkol ve herhangi bir ilaç kullanmıyor olmalarına ve 12 saat öncesine kadar aç olmalarına dikkat edildi. Kübital venden 10 ml kadar kan alınıp heparinli tam kan tüpüne konuldu. Hemoglobülin 'SİSMEX(ROCHE)' otomatik kan sayım cihazında Siyanomethemoglobinin yöntemi ile okutularak tam kan sayımı yapıldı.

Hemolizat Hazırlanışı

Heparinli tam kan tüplerine alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazması atıldı. Eritrositlerin üzerine soğuk serum fizyolojik ilave edildi. Tüpün kapağı kapatılarak birkaç kez alt üst edildi. Sonra 1000 g'de +4°C'de 5 dakika santrifüj edilerek üstteki faz pipetle ayrılıp atıldı. Bu işlem üç kez tekrar edildi ve hazırlanan hücre paketinden 0.1 ml alınıp 4.9 ml steril distile su ile karıştırıldı ve karışım vortekslendikten sonra 1 saat 2-8°C buzdolabında bekletildi ve 3000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek üstteki süpernatant kısımdan alındı ve porsiyonlara ayrılarak analiz edinceye kadar -85°C de saklandı.

Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini

SOD enzim aktivitesi, Sun ve ark. (100) tarafından tanımlanan, Nitrobluetetrazolyum (NBT) indirgenmesi yöntemiyle çalışıldı. Reaktif içerisinde bulunan ksantin, ksantin oksidaz tarafından hipoksantine oksitlenirken ortaya çıkan süperoksit radikali numunede mevcut SOD için substrat görevi görür. Ortamda bulunan süperoksit radikali NBT'yi oksitlediği için mavi renkli formazan oluşur. Körün içerisinde SOD bulunmadığı için, tüm NBT oksitlenir. Bu nedenle körün absorbanısı, numunelerin absorbanlarından yüksektir. Numunede ne kadar çok SOD mevcutsa NBT oksidasyonu o kadar fazla engelleneceği için enzimatik reaksiyon sonucu ortaya çıkan renk de o kadar açık olur. Distile suya karşı körden başlanarak 560 nm dalga boyunda numuneler okundu. Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu %50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Veriler U/mg hemoglobin olarak ifade edildi.

Eritrosit Malondialdehid (MDA) Tayini

Eritrositlerde MDA tayini Jain ve ark. (101) tarafından tanımlanan tiyobarbitürik asid metodu esas alınarak yapıldı. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biridir. MDA içeriği ölçülmesinde MDA'in tiyobarbitürik asit (TBA) ile

reaksiyona girmesi esas alınır. Yöntem MDA ile TBA'nın oluşturduğu pembe renkli bileşiğin 532 nm dalga boyunda verdiği absorbansın ölçülmesine dayanır. Elde edilen absorbans değerleri ekstinksiyon katsayısı (1.56×10^5 /cm M) ile çarpıldı. Değerler nmol/gr Hb cinsinden ifade edildi.

Eritrosit Glutatyon Peroksidaz (GSH PX) Aktivitesinin Tayini

Eritrosit GSH-Px aktivitesi Pagli ve Valentina metoduna uygun olarak ölçüldü (102). Bu metod, ortamda bulunan GSH-Px enziminin kataliziyle H_2O_2 'nin H_2O ve oksijene çevrilmesi ve bunun da redükte GSH'ı okside GSH'a (GSSG) çevirmesi prensibine dayanmaktadır. GSSG'nin oluşum hızı deney ortamındaki NADPH'in NADP'ye çevrilmesi nedeni ile optik dansitede meydana gelen azalmanın 340 nm'de takibiyle hesaplanır. 1 Ünite: Bir dakikada okside edilen NADPH'in mikromol cinsinden miktarıdır. Veriler U/gr hemoglobin olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Verilerin istatistiksel analizlerinde Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon İşaretli Sıralar testleri kullanıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma sonunda, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran jeneralize vitiligolu toplam 24 hasta ve kontrol grubu olarak 27 sağlıklı bireye ait veriler değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarından alınan kanlarda eritrosit MDA düzeyine, eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitelerine bakıldı. Hasta grubuna haftada 3 gün toplam 6 ay dar band UVB tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi sonrasında kanları alınarak aynı parametreler tekrar ölçüldü.

Hastaların 12'si kadın (%50.00), 12'si erkek (%50.00), kontrol grubunun 12'si kadın (%44.44), 15'i erkekti (%55.56). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılmasında 'ki-kare' testi kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.69). Sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	Kadın	Erkek	Toplam
Hasta	12 (%50.00)	12 (%50.00)	24 (%100.00)
Kontrol	12 (%44.44)	15 (%55.56)	27 (%100.00)
Toplam	24 (%47.10)	27 (%52.90)	51 (%100.00)

$\chi^2=0.15$ p=0.69

Hasta ve kontrol grubunun yaşları 14-67 arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması 34.92 ± 16.69 , kontrol grubunun yaş ortalaması 32.22 ± 12.80 idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş açısından karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı.

Gruplar arasında yaş değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.85$). Sonuçlar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasına göre karşılaştırılması

Grup	n	Yaş ortalaması	Standart sapma	p
Hasta	24	34.92	16.69	0.85
Kontrol	27	32.22	12.80	

n: birey sayısı, p: gruplar arasındaki farkın anlamlılık derecesi.

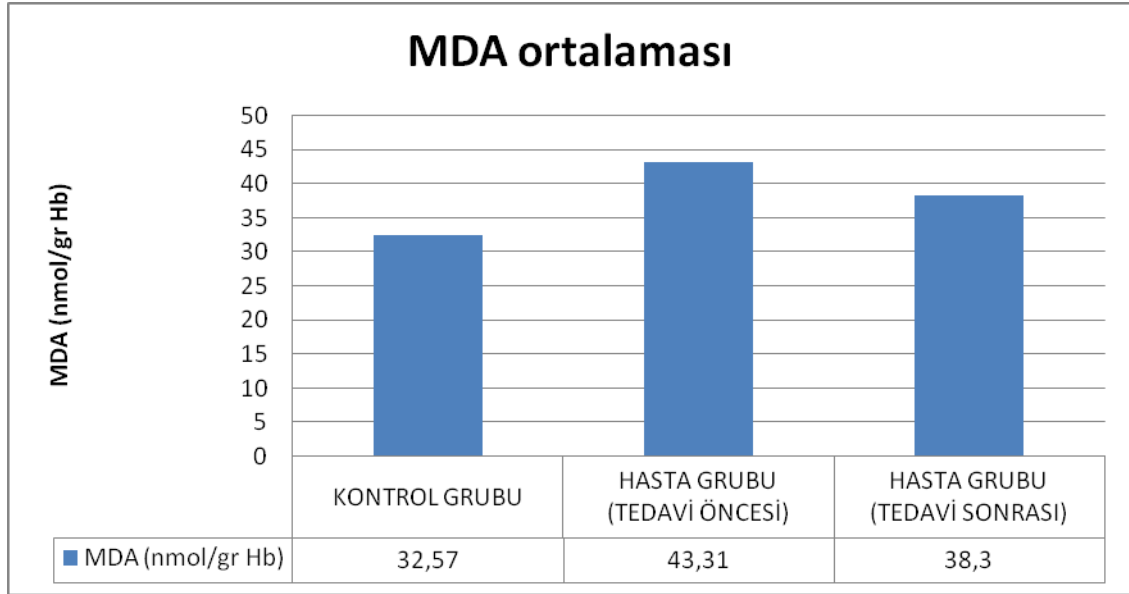
Hastaların dar band UVB tedavisi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ortalama MDA, SOD, GSH-Px değerleri Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. Hastaların dar band UVB tedavisi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ortalama MDA, SOD, GSH-Px değerleri

PARAMETRELER	KONTROL GRUBU	HASTA GRUBU (TEDAVİ ÖNCESİ)	HASTA GRUBU (TEDAVİ SONRASI)
MDA (nmol/gr Hb)	32.57 ± 7.59	43.31 ± 8.62	38.30 ± 8.09
SOD (U/mg Hb)	2.46 ± 0.48	2.19 ± 0.42	2.20 ± 0.58
GSH-Px (U/gr Hb)	18.87 ± 4.42	13.71 ± 3.85	15.33 ± 3.25

Eritrosit Malondialdehid (MDA) Sonuçları

Kontrol grubu, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası MDA değerleri ortalaması sırasıyla 32.57 ± 7.59 , 43.31 ± 8.62 ve 38.30 ± 8.09 nmol/gr Hb olarak bulundu. Gruplara ait ortalama MDA değerleri Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama MDA değerleri.

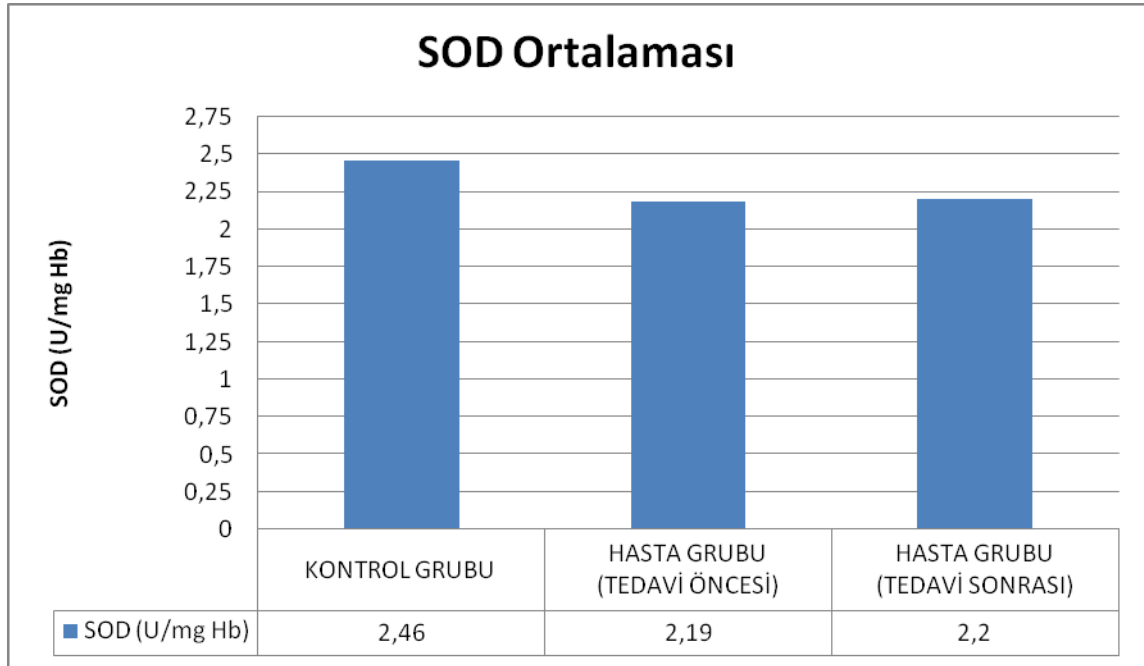
Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi MDA değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Tedavi öncesi hasta grubunun MDA değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p=0.001$).

Hastaların dar band UVB tedavisi öncesi ve sonrası MDA değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Wilcoxon işaretli sıralar’ testi kullanıldı. Tedavi sonrası hasta grubunun MDA ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi. ($p= 0.001$).

Kontrol grubu ile hastaların tedavi sonrası MDA değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Tedavi sonrası hasta grubunun MDA değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p=0.029$).

Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Sonuçları

Kontrol grubu, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası SOD değerleri sırasıyla 2.46 ± 0.48 , 2.19 ± 0.42 ve 2.20 ± 0.58 U/mg Hb olarak bulunmuştur. Gruplara ait ortalama SOD değerleri Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama SOD değerleri

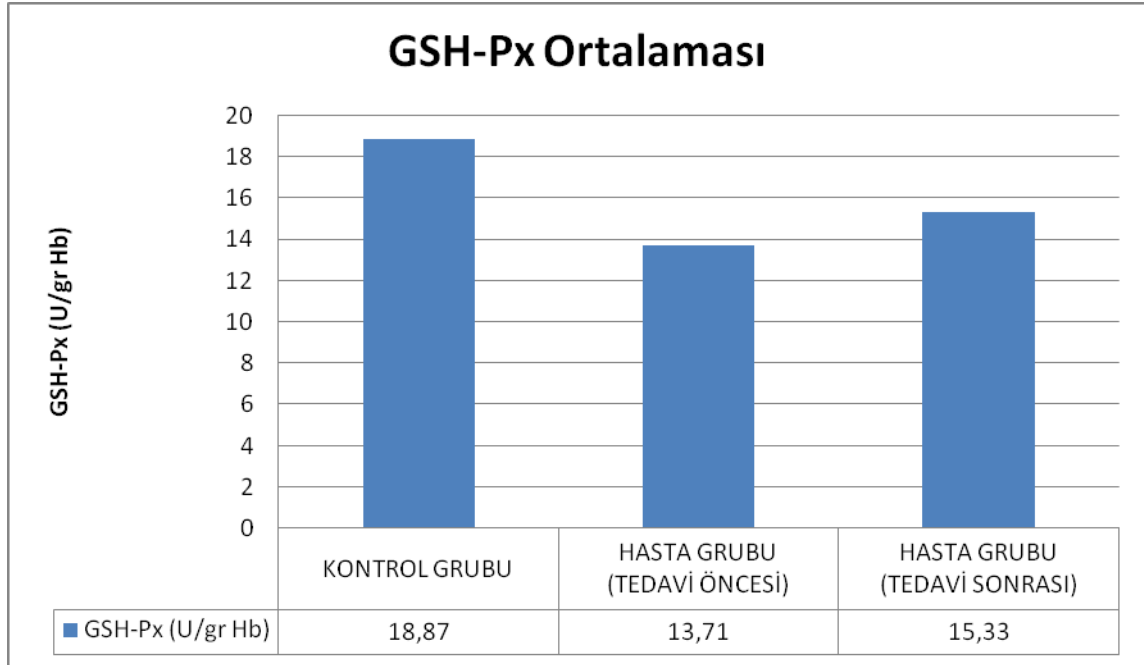
Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi SOD değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Tedavi öncesi hasta grubunun SOD ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ($p=0.045$).

Hastaların dar band UVB tedavisi öncesi ve sonrası SOD değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Wilcoxon işaretli sıralar’ testi kullanıldı. Tedavi sonrası hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.808$).

Kontrol grubu ile hastaların tedavi sonrası SOD değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Tedavi sonrası hasta grubunun SOD ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ($p=0.024$).

Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesinin Sonuçları

Kontrol grubu, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası GSH-Px değerleri sırasıyla 18.87 ± 4.42 , 13.71 ± 3.85 ve 15.33 ± 3.25 U/gr Hb olarak bulunmuştur. Gruplara ait ortalama GSH-Px değerleri Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama GSH-Px değerleri

Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi GSH-Px değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Tedavi öncesi hasta grubunun GSH-Px ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi. ($p=0.001$).

Hastaların dar band UVB tedavisi öncesi ve sonrası GSH-Px değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Wilcoxon işaretli sıralar’ testi kullanıldı. Tedavi sonrası hasta grubunun GSH-Px ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi. ($p=0.024$).

Kontrol grubu ile hastaların tedavi sonrası GSH-Px değerlerinin karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’ testi kullanıldı. Tedavi sonrası hasta grubunun GSH-Px ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p=0.003$).

5. TARTIŞMA

Vitiligo, epidermiste melanosit kaybıyla sonuçlanan depigmente makül ve/veya peçler ile karakterize akkiz bir pigmentasyon bozukluğudur (87). Vitiligonun etyolojisi henüz bilinmemekle beraber, üç ana teori üzerinde durulmaktadır. Birincisi, vitiligonun otoimmün hastalıklarla ilişkisi ve bazı hastalarda antimelanosit otoantikörlerinin varlığı ile desteklenen otoimmün teoridir. İkincisi, sinir uçlarından bazı kimyasal medyatörlerin salınmasıyla melanin üretiminin azaldığını öngören nöral teoridir. Üçüncü teori ise toksik melanin prekürsörlerini temizleyen doğal koruma mekanizmasında bir defekt olduğunu ileri süren ototoksik teoridir (9,19,93).

Oksidatif stres iyonize ve UV radyasyona maruziyet, inflamasyon vb. gibi çeşitli etkenlerle oluşur. Reaktif oksijen türleri (ROS), hipoksi ve özellikle reoksijenizasyon durumlarında ortaya çıkar. H_2O_2 ve süperoksit üretimi demir katalize fenton reaksiyonu gibi birçok hücrel reaksiyonda lipooksijenazlar, peroksidazlar, NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz gibi çeşitli enzimler aracılığı ile oluşur. Bunlar ve diğer serbest radikallerce hasarlanan ana hücrel komponentler; lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerdir. Hipoksi ile oluşan oksidatif stresin sonuçları dokuya ve/veya dokunun anoksiye olan toleransına, hücre membran özelliklerine, endojen antioksidan içeriğine ve hücrenin bunu kullanabilmesine bağlıdır (103).

Deride sürekli ROS üretimi olur. Bu üretim aktive nötrofiller ya da enzim aktivitesi sonucu oluşan radikaller gibi endojen kaynaklı ve prooksidatif uyarı olan UV ışınları gibi ekzojen kaynaklı olabilir. ROS aracılı oksidatif hasar çok sayıda biyomolekülü etkileyerek DNA modifikasyonu, lipid peroksidasyonu, inflamatuvar sitokin salınımı gibi etkiler oluşturur. Bu etkilerden korunmak için memeli derisi çok sayıda antioksidan savunma mekanizması geliştirmiş, enzimatik (glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz vb.) ve non-enzimatik (alfa tokoferol, ubikinon, beta karoten, askorbat ve glutatyon vb.) antioksidanlarla donatılmıştır. ROS oluşumu, antioksidan savunma mekanizması, peroksidatif membran hasarı ve inflamatuvar ya da dejeneratif patolojik süreçler arasında yakın bir ilişki olduğu varsayılmaktadır (104).

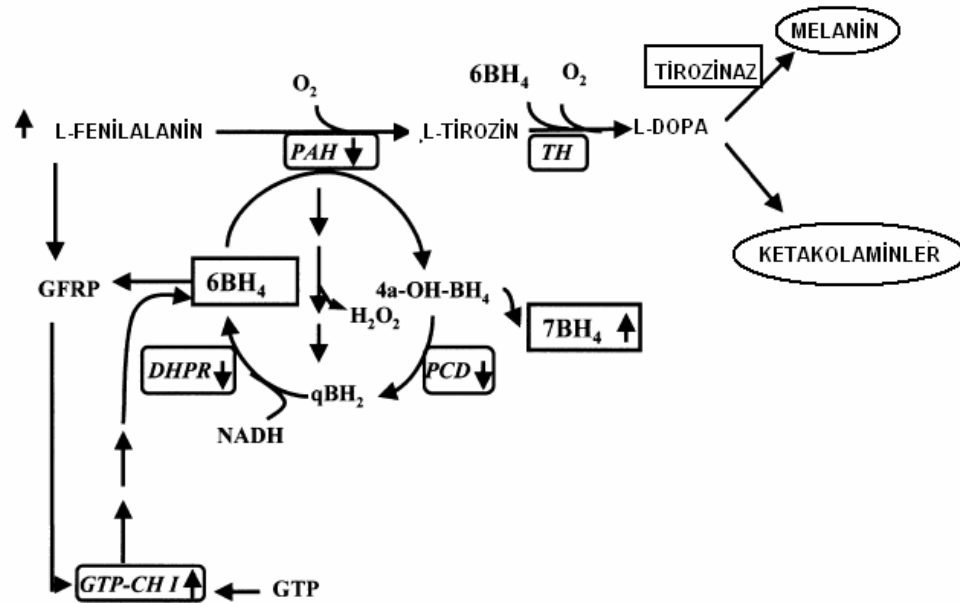
Vitiligo etyopatogenezinde yer alan oksidatif stresin melanosit yıkımında tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir (105).

Oksidatif stres hipotezi; melanin biyosentezi sırasında melanositlere toksik oldukları bilinen 3.4 dihidroksifenilalanin (DOPA), dopakrom, 5.6 dihidroksiindol (DHI) gibi aracı maddeler oluşumunu temel almıştır (106).

Vitiligolu hastalarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, hastaların epidermislerinde yüksek seviyelerde H_2O_2 akümülyasyonu gösterilmiştir (107,108).

Schallreuter ve arkadaşları (107) yaptıkları bir çalışmada, wood ışığı ile bakılan vitiligo lezyonlarında oluşan floresansı H_2O_2 'ye karşı oluşan pterin-6-karboksilik asit formasyonuna ve 6 ve 7 biopterin birikimine bağlamışlardır. Aynı zamanda, esansiyel bir kofaktör olan (6-tetrahidrobiopterin) 6BH4'ün vitiligoda epidermal sentez/geri dönüşümü/regulasyonunun bozulduğunu göstermişlerdir. 6BH4, L-fenilalanin, L-tirozin ve L-triptofan gibi aminoasitlerin hidroksilasyonu için gerekli elektron vericisidir. Tüm epidermal melanositler ve keratinositler, otokrin 6BH4 sentez/geri dönüşümü/regulasyonu için tüm donanıma sahiptirler. 6BH4'ün sentez/geri dönüşümü/regulasyonu ve vitiligoda metabolik basamakların bozulumu aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4). Bu döngüde, pterin-4 α karbinolamin dehidrataz (PCD) azalmasına bağlı olarak epidermal 6BH4'ün geri dönüşümü yavaşlamıştır. Aynı zamanda, fenilalanin hidroksilazın (PAH) güçlü bir inhibitörü olan 7BH4 miktarı artmasına bağlı olarak L-fenilalanin miktarı artmıştır. 7BH4 sadece PAH inhibitörü olmakla kalmaz, aynı zamanda L-tirozin yerine kininoid dihidropiterin ve H_2O_2 üretimini artırır. PCD enzim aktivitesi de H_2O_2 den etkilenir. Düşük doz dar band UVB ile aktive psödokatalaz (PC-KUS) verilerek epidermal H_2O_2 nin uzaklaştırılmasından sonra, 7BH4 seviyesi azalmasıyla uyumlu olarak PCD üretimi artmıştır. PAH aktivitesi ise etkilenmemiştir (107-109).

Hasse ve arkadaşları (110) yaptıkları bir çalışmada, dihidropitridinredüktaz (DHPR) enziminin, H_2O_2 'den etkilendiğini göstermişlerdir. Düşük doz dar band UVB ile aktive psödokatalaz (PC-KUS) verilerek epidermal H_2O_2 nin epidermisten uzaklaştırılmasından sonra, sistemik DHPR aktivitesi normale dönmüştür. Bu bilgiler ışığında, H_2O_2 'nin vitiligoda immün/otoimmün reaksiyonda major bir rol oynadığını düşünmüşlerdir.



Şekil 4. Melanogenezis ve katekolamin sentezinde substrat olan L-tirozin üretiminde 6BH₄'ün de novo sentez, döngü ve regülasyonu (110). (BH₄: tetrahidrobiopterin, DHPR: Dihidropteridin redüktaz, GFRP: GTP-CH I feedback regulator protein, GTP: Guanozine trifosfat, GTP-CH I: GTP-siklohidrolaz I, NADH: Nikotinamid dehidrogenaz, PAH: Fenilalanin hidroksilaz, PCD: Pterin-4a-carbinolamine dehidrataz, qBH₂: kininoid dihidropterin, TH: Tirozin hidroksilaz).

Jimbow ve arkadaşları (111) yaptıkları bir çalışmada, kültüre ettikleri vitiligo melanositlerine UVB radyasyonu uyguladıklarında, hücrelerin erken öldüğünü gözlemlemişler ve buna dayanarak vitiligolu melanositlerin, normal melanositlere göre daha hassas olduklarını yorumlamışlardır. Kültüre vitiligo melanositlerini, normal ve malign melanositlerle karşılaştırdıklarında, anormal hücre morfolojisi ve anormal TRP-1 artışı tespit etmişlerdir. Vitiligo melanositleri, TRP-1 polipeptitlerinin sarmal ve maturasyonunu değiştirdiğini düşünülen, melanogenez ilişkili bir şaperon olan kalneksin ile anormal protein-protein interaksyonları göstermiştir. Bunun nasıl ve ne etkisi ile oluştuğu bilinmemekle birlikte, anormal H₂O₂ birikimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (104,111).

Yapılan bir çalışmada, melanositlerin keratinositlere göre, keratinositlerin de fibroblastlara göre daha düşük antioksidan enzim aktivitelerine sahip oldukları

gösterilmiştir. Melanositler enerjilerinin çoğunu melanin üretimine harcarlar ve antioksidan üretimi için küçük bir rezerv kalır.

Ayrıca melanositler antioksidan üretimi yerine melaninin radikal toplayıcı özelliklerine güvenmiş olabilirler, bununla birlikte melanin, membrana bağımlı sitoplazmik veziküllerde depolanır ve serbestçe melanozom dışı toksik oksijen radikallerini temizleyemeyebilir. Aşırı miktarda akut oksidan maruziyetinde bu bir dezavantaj oluşturabilir (112).

Shalhaf ve arkadaşları (113) yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı kontrollerin epidermisleriyle karşılaştırıldığında, vitiligolu hastaların epidermisinde allantoinin varlığını göstermişlerdir. Allantoin pürin metabolizması ürünüdür ve idrarla atılır. Ürat oksidaz enzimi aracılığıyla ürik asit oksidasyonu ile oluşur. Hidrojen peroksidin ürik asidi oksidize edebilmesi nedeniyle, insanlarda allantoinin oluşmasının, oksidatif stresde bir belirteç olduğu düşünülebilir.

Schallreuter ve arkadaşları (43) vitiligo hastalarının lezyonlu ve normal derilerinde katalaz enziminin azaldığını bulmuşlardır.

Passi ve arkadaşları (114) aktif vitiligolu hastaların epidermisinde ubikinon, vitamin E, indirgenmiş glutatyon ve fosfolipidin poliansatüre yağ asitlerinin kontrol grubuna göre belirgin derecede azalmış olduğunu ve bunun sonucunda lipoperoksidatif olayın geliştiğini saptamışlardır. Bundan dolayı aktif vitiligolu hastalarda ubikinon, vitamin E, selenyum ve metionin gibi antioksidan kullanımının hem sirkülasyondaki hem de epidermal havuzdaki antioksidan konsantrasyonlarını arttırarak tedavi edici rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Vitiligo etyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik yapılan tüm bu çalışmaların ışığı altında, biz de oksidan sistem parametrelerinden malondialdehit (MDA) düzeyi ile antioksidan sistem parametrelerinden süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin vitiligolu ve sağlam kişilerdeki değerlerini ortaya koyarak oksidatif stresin patogenezdaki olası rolünü gösterebilmeyi planladık. Ayrıca dar band UVB tedavisi alan hastalarda bu parametrelerin tedaviden etkilenip etkilenmediğini belirlemeyi de amaçladık.

Ines ve arkadaşları (115) 18 aktif vitiligolu, 18 stabil vitiligolu hasta ve 40 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada serumda MDA, selenyum, vitamin E, vitamin A ve eritrositlerde GSH-Px, SOD, katalaz enzimlerinin aktivitelerini ölçmüşlerdir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktif vitiligolu hastalarda serum MDA ve selenyum düzeylerinde ve eritrosit SOD aktivitesinde önemli derecede artış, eritrosit GSH-Px aktivitesinde ise anlamlı derecede azalma gözlemlenmiştir. Bununla beraber eritrosit katalaz aktivitesi, plazma vitamin E ve vitamin A düzeylerinde fark bulunmamıştır. Aktif vitiligolu grupta stabil grupla karşılaştırıldığında SOD aktivitesini artmış olarak bulmuşlar ve bu durumu artmış oksidatif strese adaptasyon olabilir diye yorumlamışlardır.

Picardo ve arkadaşları (116) 62 aktif vitiligolu hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada ise kanda bakılan GSH-Px ve SOD aktivitesinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hazneci ve arkadaşları (117) tarafından 23 vitiligolu 25 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre vitiligolu hastalarda eritrosit GSH-Px ve katalaz aktivitelerinde fark saptanmazken eritrosit SOD aktivitesinde ve plazma nitrat seviyelerinde anlamlı yükselme bulunmuştur.

Agrawal ve arkadaşları (118) Hindistan’ da farklı yaş gruplarında vitiligolu ve aynı yaşlarda sağlıklı kontrollerle yaptıkları bir çalışmada, vitiligolu tüm yaş gruplarında eritrosit SOD aktivitesinde ve lipid peroksidasyonunda anlamlı derecede artış, kan glutatyon, eritrosit GSH-Px ve glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitelerinde azalma tespit etmişlerdir. Eritrosit katalaz aktivitesinde ve vitamin E seviyelerinde ise fark saptamamışlardır.

Beazley ve arkadaşlarının (119) 61 vitiligolu hasta ve kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre vitiligolu hastalarda serum selenyum seviyelerinde yükselme ve eritrosit GSH-Px aktivitelerinde azalma tespit edilmiştir. Vitiligolu hastaların tedavisine selenyum eklenmesini önermemişler hatta bunun selenyum toksisitesine neden olarak tehlikeli olabileceğini düşünmüşlerdir.

Garsaud ve arkadaşları (120) siyah ırkta 11 vitiligolu hastada yaptıkları bir başka çalışmada, kontrol grubuna göre vitiligolu hastaların kan antioksidan düzeylerinde Beazley ve arkadaşlarının bulduğu sonuca benzer şekilde selenyum seviyesinde artış tespit etmişler, fakat yorum yaparken hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Koca ve arkadaşları (5) 27 vitiligolu 24 kontrol grubu arasında yaptıkları bir çalışmada serum MDA, nitrik oksit, SOD aktivitesi, ksantin oksidaz (XO) aktivitelerini ölçmüşlerdir. Kontrol grubuna göre vitiligolu hastalarda serum MDA seviyelerinde, XO aktivitesinde önemli derecede yükselme, serum SOD aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir. Süperoksit ve hidroksil radikalleri lipid peroksidasyonunda önemli rol oynarlar. Bu nedenle MDA seviyesindeki artmayı ve SOD aktivitesinde azalmayı, artmış süperoksit radikallerine cevap olarak düşünmüşlerdir. SOD düzeylerinde çalışmalar arasında fark çıkmasını, örneklerin serumda ve eritrositlerde çalışılmasına, hastalığın aktivitesine ve süresine veya laboratuvar teknikleri arasındaki farklılıklara bağlamışlardır.

Yıldırım ve arkadaşlarının (121) 24 yaygın vitiligolu 20 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada eritrosit SOD ve GSH-Px aktiviteleri, eritrosit glutatyon seviyeleri, serum MDA ve NO seviyeleri ölçülmüştür. Vitiligolu hastalarda eritrosit SOD aktivitesinde, serum MDA ve NO seviyelerinde anlamlı artış saptarlarken, eritrosit GSH-Px aktivitesi ve glutatyon seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir. Melaninin kendisinin bir antioksidan aktivitesinin olduğu görüşünden yola çıkarak melaninin varlığı veya yokluğunun, azalmış veya artmış SOD ihtiyacına neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Bununla beraber aşırı süperoksit anyonunun oluşumu lezyonlu deride yüksek SOD aktivitesine de neden olmuş olabilir diye yorumlamışlardır.

Yine Yıldırım ve arkadaşları (122) yaptıkları başka bir çalışmada 25 jeneralize vitiligolu hastanın derilerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeylerde MDA, SOD ve GSH-Px aktiviteleri tespit etmişlerdir.

Dar band UVB' nin melanosit mitogenezi, melanogenez ve melanosit migrasyonunda önemli rol oynayan IL-1, TNF-alfa, lökotrien C4 gibi sitokinleri artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmekle birlikte, repigmentasyonun nasıl sağlandığı konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (4). Yapılan çalışmalarda dar band UVB'nin diğer ışın tedavilerine göre 6-12 ay sonunda %50-70 daha etkin olduğu gösterilmiştir (69,123,124).

Vitiligoda dar band UVB kullanımı ile ilgili ilk çalışma 1997 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada haftada 2 gün dar band UVB alan hastaların 1 yıllık tedavi sonunda %63 ünde %75 veya daha fazla repigmentasyon geliştiği gözlemlenmiştir (69).

Yapılan başka bir çalışmada, haftada 3 gün daha yüksek başlangıç dozunda dar band UVB'nin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (70). Dar band UVB'nin aynı zamanda çocukluk çağı vitiligo hastalarında da güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (71). PUVA'ya göre daha az eritem ve kserozis gelişimi, normal deri bölgelerindeki pigmentasyonun çok belirgin olmaması, perilezyonel hiperpigmentasyon gelişmemesi, gebelerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilir olması ve topikal tedavi alan hastalara göre daha az tedavi süresi gerektirmesi dar band UVB'nin belirgin üstünlükleridir. Ayrıca dar band UVB fototerapisinin karsinojenik etkisi daha düşüktür ve oral tedavi gerektirmemektedir (72).

Başka bir çalışmada, 6 aylık bir tedaviden sonra hastalarda %42.9 repigmentasyon sağlandığı ve en iyi cevabın gövdede ve ekstremitelerin akrall kısımları dışında olan lezyonlarda olduğu bildirilmiştir (73).

UV maruziyetinin süresini ve yan etkilerini azaltmak, melanositlerin yaşam sürelerini ve migrasyonlarını artırmak amaçlı çeşitli kombinasyon tedavileri başarılı sonuçlarla kullanılmıştır (80,125-127).

Dell'Anna ve arkadaşları (86), 35 vitiligolu hasta ile plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada hastalara dar band UVB tedavisi öncesi 2 ay, tedavi sırasında 6 ay süresince oral alfa lipoik asit, vitamin C ve E, poliansature yağ asitlerinden oluşan bir karışım vermişlerdir. Lezyonların yerleşim yerleri ve sayıları ve periferik kan mononükleer hücrelerinde oksidasyon-redüksiyon sisteminin bazı parametreleri 2. ayda ve tedavi sonunda ölçülmüştür. İki ay sonunda katalaz aktivitesinde artış, reaktif oksijen türlerinde azalma gözlenmiştir. Oral antioksidan destek verilen hastalarda repigmentasyonda plasebo grubuna göre belirgin artış olduğu gözlenmiştir.

Schallreuter ve arkadaşları (128), 33 vitiligolu hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada psödokatalaz tedavisi ile aktif vitiligoluların %95'inde progresyonun durduğunu gözlemlemişlerdir. Repigmentasyonun hastalığın süresinden bağımsız olduğunu hatta uzun süre hastalığa sahip olanlarda çok daha iyi bir iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir.

Kombinasyon olarak katalaz ve süperoksit dismutaz jeli ile %0.05 betametazonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, 10 aylık bir tedavi ile her ikisinde de

repigmentasyonun oluştuğu bildirilmiştir. Herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir (85).

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında jeneralize vitiligolu hastalarda oksidatif stres belirteçlerinden MDA düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik , buna karşılık antioksidan sistem parametrelerinden SOD ve GSH-Px düzeylerinde belirgin dūřüklük olduğunu tespit ettik. Bu bulgulara göre vitiligolu hastalarda oksidatif streste artış antioksidan sistemde ise bir yetersizlik olduğu söylenebilir. Dar band UVB tedavisi sonrasında kontrol grubuna göre yine MDA düzeyinde anlamlı derecede yüksekliğin ve SOD ve GSH-Px aktivitelerinde anlamlı derecede dūřüklüđün devam ettiği saptanmıştır. Dar band UVB tedavisi ile hasta grubunda MDA düzeylerinde anlamlı derecede dūřme ve GSH-Px aktivitesinde anlamlı düzeyde artış görülmekle birlikte, bu değerlerin kontrol grubundaki seviyelere ulaşamadığı gözlenmiştir. SOD düzeyinde ise tedavi sonrasında artış olmakla birlikte tedavi öncesine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak oksidatif stresin vitiligo patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği, dar band UVB nin ise vitiligo tedavisinde bilinen diğer etkileri yanında ayrıca oksidan-antioksidan sistemi deolumlu yönde etkileyerek faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu etkiyi artırmak için dar band UVB tedavisine topikal ve/veya sistemik antioksidanların eklenmesi yararlı olabilir. Ancak bunun gösterilebilmesi için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız, kliniğimizde jeneralize vitiligo tanısı alan 24 hasta ve 27 sağlıklı kontrol grubu ile yapıldı. Hasta grubuna haftada 3 gün toplam 6 ay dar band UVB tedavisi uygulandı. Çalışmamızın sonucunda:

- 1) Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.69$).
- 2) Hasta ve kontrol grubunun yaş açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.85$).
- 3) Tedavi öncesi hasta grubunun kontrol grubuna göre MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p=0.001$).
- 4) Tedavi öncesi hasta grubunun SOD ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ($p=0.045$).
- 5) Tedavi öncesi hasta grubunun GSH-Px ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ($p=0.001$).
- 6) Hastaların dar band UVB tedavi sonrası MDA ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ($p= 0.001$).
- 7) Hastaların dar band UVB tedavi sonrası GSH-Px ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p=0.024$).
- 8) Hastaların dar band UVB tedavi sonrası ve öncesi SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.808$).
- 9) Vitiligolu hastalarda artmış bir oksidatif stresin varlığı aynı zamanda antioksidan sistemin yetersizliği vardır.
- 10) Dar band UVB tedavisi sonrası hastalarda oksidan sistem parametrelerinden MDA düzeyinde düşme, antioksidan sistem parametrelerinden GSH-Px aktivitesinde yükselme saptanmıştır. Ancak parametrelerdeki bu değişiklik kontrol grubu değerlerine ulaşamamıştır.

11) Dar band UVB, vitiligo tedavisinde bilinen diğer etkileri yanında oksidatif stresi de olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle bu etkiyi daha da artırmak için dar band UVB tedavisine topikal ve/veya sistemik antioksidanların eklenmesi yararlı olabilir. Ancak bunun gösterilebilmesi için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (7th ed). USA: Mc Graw Hill, 2008:616-622.
- 2) Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. J Autoimmunity. 2005;25:63-68.
- 3) Spritz AR. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. J Derm Science. 2006;41:3-10.
- 4) Denli Y, Acar MA, M Sönmezoğlu S, Yücel A. Vitiligo. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji' de (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:1465-1486.
- 5) Koca R, Armutçu F, Altınyazar HC, Gürel A. Oxidant- antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. Clin Exp Dermatol. 2004;29:406-409.
- 6) Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. Pigment Cell Res. 1998;11:81-85.
- 7) Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri SI. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol. 2008;159:1051-1076.
- 8) Mattoo SK, Handa S, Kaur I, Gupta N, Malhotra R. Psychiatric morbidity in vitiligo:prevalance and correlates in India. JEADV. 2002;16:573-578.
- 9) Stephen O, Kovacs MD. Vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1998;38:647-666.

- 10) Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *Dermatoloji Dergisi*. 2003;13:4-10.
- 11) Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. *J Derma Sci*. 2005;39:137-146.
- 12) Casp CB, She JX, McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res*. 2002;15:62-66.
- 13) Alkhateeb A, Fain PR, Thody A. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16:208-214.
- 14) Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2005;18:300-305.
- 15) Hann SK, Nordlund J. Vitiligo. Oxford, Blackwell Sci. 2000;11:114-19.
- 16) Denli Y, Acar MA, M Sönmezoğlu S, Yücel A. Pigmentasyon bozuklukları. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji' de* (3.baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:1445-1450.
- 17) Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disorders of melanin pigmentation. *Dermatology* (2nd ed). Berlin, Springer, 2000:1013-42.
- 18) Bleehen SS. Disorders of skin colour. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Bruten JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of Dermatology* (6thed), London, Blackwell Sci. 1998:1753-815.
- 19) Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15:845–51.

- 20) Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al(eds). *Dermatology*. Edinburg, Mosby. 2003:947-955.
- 21) Bleehen SS, Anstey AV. Vitiligo. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology* (7thed). Oxford, Blackwell Sc. 2004:39-57.
- 22) Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med*. 2001;13:1-22.
- 23) Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC. Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol*. 2000;39:840-843.
- 24) Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*. 1998;188:1203-8.
- 25) Van der Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients: Destruction of melanocytes is associated with the predominant presence of CLA⁺ T cells at the perilesional site. *Lab Invest*. 2000;80:1299-309.
- 26) Le Poole IC, Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:68-72.
- 27) Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1997;108:527-529.
- 28) Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol*. 1996;148:1219-1228.

- 29) Riley PA. A study of the distribution of epidermal dendritic cells in pigmented and unpigmented skin. *J Invest Dermatol.* 1967;48:28-38.
- 30) Önarslan G, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda immunperoksidaz yöntemle IgG ve C3 birikiminin araştırılması. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi.* 1991;25:97-102.
- 31) Yu HS, Kao CH, Yu CL. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1993;100:823-828.
- 32) Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: where do we stand. *Pigment Cell Res.* 1993;6:61-72.
- 33) Yi YL, Yu CH, Yu HS. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo patients induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and increase in interlekin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2000;115:969-973.
- 34) Park YK, Kim NS, Hann SK, Im S. Identification of autoantibody to melanocytes and characterization of vitiligo antigen in vitiligo patient. *J Dermatol Sci.* 1996;11:111-120.
- 35) 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.
- 36) Hann SK, Shin HK, Park SH, Reynolds SR, Bystryn JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by western blotting. *Yonsei Med J.* 1996;37:365-370.
- 37) Cui J, Chen D, Misfeldt ML, Swinfand RW, Bystryn JC. Antimelanoma antibodies in swine with spontaneously regressing melanoma. *Pigment Cell Res.* 1995;8:60-66.
- 38) Orgenae K, Van Geel N, Naetaert JM. Evidence for an autoimmun pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2003;16:90-100.

- 39) Orecchia GE. Neural pathogenesis in vitiligo. In: SK Hann, JJ Nordlund (eds). Vitiligo. London, Blackwell Sci. 2000:142-49.
- 40) Morrone A, Picardo M, De Luca C. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1992;5:65-9.
- 41) Weedon D. Disorders of pigmentation. *Skin Pathology.* London, Churchill Livingstone, *J Invest Dermatol.* 2002:321-325.
- 42) Schallreuter K, Levenig C. Keratinocyte involvement in the pathophysiology of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;96:10-24.
- 43) Schallreuter K, Wood J, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;97:1081-5.
- 44) Maresca V, Roccella M, Roccella F. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997;109:310-313.
- 45) Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:21-6.
- 46) 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.
- 47) Grimes PE. Diseases of hypopigmentation. In: Sams Jr WM, Lynch Pj(eds). *Principles and Practice of Dermatology.* New York, Churchill & Livingstone Inc, 1999:843-859.
- 48) Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2000;13:41-47.

- 49) Odom RB, James WD, Berger TG. Disturbances of pigmentation. In: Odom RB, James WD, Berger TG (eds). *Andrews' Diseases of the Skin*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000:1065-1068.
- 50) Garbelli S. Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: The effective variant of melanoma immunity? *Pigment Cell Res*. 2005;18:23-27.
- 51) Morgan RA. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006;314:68-75.
- 52) Saarinen KA, Lestringant GG, Masouye I, Frossard PM. Actinic damage and squamous cell carcinoma in sun-exposed skin affected by vitiligo. *Br J Dermatol*. 2000;143:219-221.
- 53) Homan S, Yücel A, Denli YG. Psoriasis ve vitiligo birlikteliği. Ankara, XV. Prof. Dr. A Lütfü Tat, Sempozyumu kitabı, 2001:126-27.
- 54) Sayrak F, Derin T, Kutlar M. Vitiligo, lichen sclerosis et atroficus ve lipomatosis'in birlikte görüldüğü bir olgu. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyum Kitabı, Ankara, Ayrıntı Ofset, 1995:108-109.
- 55) Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *J Dermatol*. 2005;210:26-30.
- 56) Amato L, Gallerani I, Fuligni A. Dermatitis herpetiformis and vitiligo: report of a case and review of the literature. *J Dermatol*. 2000;27:462-466.
- 57) Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. *Lever's Histopathology of the Skin*. Editor in Chief, Elder D. Ed. Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson Jr B. Philadelphia, Lippincott Raven, 1997;619-623.

- 58) Bhawan J Bhutani LK. Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol.* 1983;10:207-212.
- 59) McKee PH, Calonje E, Granter SR. Disorder of hypopigmentation. *Pathology of The Skin.* Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005;993-997.
- 60) Galadari E, Mehregan AH, Hashimoto K. Ultrastructural study of vitiligo. *Int J Dermatol.* 1993;32:269-271.
- 61) Baba M, KarakaşM, Memişoğlu HR. Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. *Klinik Dermatoloji.* 2001;11:168-173.
- 62) Ahkami RN, Schwartz RA. Nevus anemicus. *Dermatol.* 1999;198:327-329.
- 63) Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;22:42-65.
- 64) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 1998;134:1532-1540.
- 65) Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low dose oral corticosteroides in the tretment of vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 1999;38:546-550.
- 66) Tüzün Y, Arzuhal N. Vitiligo tedavisi. *Dermatose.* 2004;3:108-116.
- 67) Plettenberg H, Asman T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: Immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 2003;139:651.
- 68). Morison WL. PUVA therapy. In: Seung-Kyung Hann, James J Nordlund (eds). *Vitiligo.* Oxford, Blackwell Sci., 2000:168-172.

- 69) Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with uv-b radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol.* 1997;133:1525-1528.
- 70) Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:999-1003.
- 71) Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:245-253.
- 72) Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:473-476.
- 73) Hamzavi I, Jain H, McLean D. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol.* 2004;140:677-683.
- 74) Menchini G, Tsourelli-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-b micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol.* 2003;17:171-177.
- 75) Orecchia GE. Alternative therapies for vitiligo. In: Hann SK, Nordlund J (eds). *Vitiligo.* Oxford, Blackwell Sci. 2000:223-224.
- 76) Yu HS, Wu CS, Yu CL. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2003;120:56-64.
- 77) Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol.* 2006;24:33-42.
- 78) Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatol Treat.* 2006;17:262-275.

- 79) Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotrol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2001;145:476-479.
- 80) Hartmann A, Lurz C, Hamm H. Narrow-band UVB311 nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2005;44:736-742.
- 81) Middelkamp- Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral *Polypodium leucotomos* extract: A randomized double-blind placebo-controlled study. *JEADV.* 2007;21:942-950.
- 82) Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol.* 2001;11:225-229.
- 83) Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997;15:907-919.
- 84) Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol.* 2002;41:482-487.
- 85) Sanclemente G, Garcia J, Zuleta J, Diehl C, Falabella R. A double-blind randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol.* 2008;22:1359-1364.
- 86) Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:631-636.
- 87) Lotti T, Gori A, Zaneri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: New and emerging treatment. *Dermatol Ther.* 2008;21:110-117.

- 88) Vivier AD. Hypopigmentation. Atlas of Clinical Dermatology. London, Times International Publishers Limited, 1997:8-11.
- 89) Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık,1. Baskı, Ankara, 2003:1-68.
- 90) Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002;33:110-118.
- 91) Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995, ss:22-31.
- 92) Murray RK, Granner DK, Mayes RA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. McGraw-Hill Medical, 1996. Pages: 133-141.
- 93) Özkan AŞ, Soyal C. Fototerapi Alternatifleri. IV. Dermatolojide Gelişmeler simpozyumu. İstanbul, 1999:152-62
- 94) Oğuz O, Özdemir M. Fototerapi ve Fotokemoterapi. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji' de (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:2251-58.
- 95) Özdemir E, Kundakçı N. Dar Bant UVB ve UVA1 Fototerapileri. Dermatoloji. 2002;12:44-51.
- 96) Grace DB, John YMK. Narrow-band ultraviolet B radiation:a review of the current literature. Int J Dermatol. 2004;43:555-561.
- 97) British photodermatology group. An appraisal of narrow band (TL-01) UVB phototherapy. British photodermatology group workshop report. Br J Dermatol. 1997;137:327-30.

- 98) Walter IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow band UVB is markedly more effective than conventional UVB in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:893-900.
- 99) Krutmann J, Morita A. Therapeutic Photomedicine:Phototherapy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (7th ed)*. USA: Mc Graw Hill, 2008:2243-49.
- 100) Sun Y, Oberley LW, Li YA. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988;34:497-500.
- 101) Jain SK, McVie R, Duett J, Herbst JJ. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes.* 1989;38:1539–1543.
- 102) Paglia DE, Valentina WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967;70:158-169.
- 103) Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: a Review. *Ann Bot Com.* 2003;91:179-194.
- 104) Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. *JEADV.* 2003;17:663-669.
- 105) Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M. Antioxidant Status in the Blood of Patients With Active Vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1994;7:110-115.
- 106) Hann SK. Autocytotoxic hypothesis for the destruction of melanocytes as the cause of vitiligo. Ed: Hann SK, Nordlund JJ. Blackwell, 2000, Oxford sf:137-141.

- 107) Schallreuter KU, Moore J, Wood JM. In Vivo and In Vitro Evidence for Hydrogen Peroxide (H₂O₂) Accumulation in the Epidermis of Patients with Vitiligo and its Successful Removal by a UVB-Activated Pseudocatalase. *J Invest Dermatol Simp Proc.* 1999;4:91-96.
- 108) Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD. Epidermal H₂O₂ Accumulation Alters Tetrahydrobiopterin (6BH₄) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all BH₄-dependent processes? *J Invest Dermatol.* 2001;116:167-174.
- 109) Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Gütlich M. Regulation of Melanin Biosynthesis in the Human Epidermis by Tetrahydrobiopterin. *Science.* 1994;263:1444-1446.
- 110) Hasse S, Gibbons NC, Rokos H, Marles LK, Schallreuter KU. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: more evidence for H₂O₂ stress. *J Invest Dermatol.* 2004;122:307-13.
- 111) Jimbow K, Chen H, Park JS, Thomas PD. Increased sensitivity of melanocytes of oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Bri J Dermatol.* 2001;144:55-65.
- 112) Yohn JJ, Norris DA; Yrastorza DG, Buno IJ. Disparate Antioxidant Enzyme Activities in Cultured Human Cutaneous Fibroblasts, Keratinocytes, and Melanocytes. *J Invest Dermatol.* 1991;97:405-409.
- 113) Shalhaf M, Gibbons NCJ, Wood JM, Maitland DJ. Presence of epidermal allantoin further supports oxidative stress in vitiligo. *Exp Dermatol.* 2008;17:761-770.
- 114) Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1998;11:81-85.

- 115) Ines D, Sonia B, Riadh BM, Amel EG, Slaheddine M, Hamida T, Hamadi A, Basma H. A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:147-152.
- 116) Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M. Antioxidant Status in the Blood of Patients With Active Vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1994;7:110-115.
- 117) Hazneci E, Karabulut AB, Öztürk Ç, Batçioğlu K, Doğan G. A comparative study of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities and nitrate levels in vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 2005;44:636-640.
- 118) Agrawal D, Shajil EM, Marfatia YS, Begum R. Study on the Antioxidant Status of Vitiligo Patients of Different Age Groups in Baroda. *Pigment Cell Res.* 2004;17:289-294.
- 119) Beazley WD, Gaze D, Panske A, Panzig E, Schallreuter KU. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Bri J Dermatol.* 1999;141:301-303.
- 120) Garsaud AB, Boisseau L, Robert M, Quist D, Arvelier B. Increase in total antioxidant Status and selenium levels in black patients with active vitiligo. *Int J Dermatol.* 2002;41:640-642.
- 121) Yıldırım M, Baysal V, İnalöz HS, Kesici D, Delibaş N. The Role of Oxidants in Generalized Vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003;30:104-108.
- 122) Yıldırım M, Baysal V, İnalöz HS, Can M. The Role of Oxidants in Generalized Vitiligo at tissue level. *JEADV.* 2004;18:683-684.
- 123) Kanvar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo:an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol.* 2005;44:57-60.

- 124) Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo:a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2003;17:531-7.
- 125) Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E. Topical tacrolimus therapy for vitiligo:therapeuetic responses and skin messenger RNA expression of proinflammmatory cytokines. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:52-61.
- 126) Kullavanijaya P, Lim HW. Topical calciptrione and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Photoderma Photoimmu Pho.* 2004;20:248-51.
- 127) Akyol M, Çelik VK, Özçelik S. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patient treated with PUVA. *Eur J Dermatol.* 2002;12:24-6.
- 128) Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short term UVB exposure:a case study on 33 patients. *Dermatol.* 1995;190:223-229.