

22578

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
MARMARA TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**VİTİLİGODA KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK,
İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLER VE İNTRALEZYONEL SİKLOSPORİNİN
TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Tülin Ergun
(Uzmanlık Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İSTANBUL - 1992

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ	58
ÖZET.....	60
KAYNAKLAR.....	61

G İ R İ Ő V E A M A Ç

Vitiligo çok eski çağlardan beri bilinen ve ilerleyici melanosit yıkımı ile seyreden , depigmente deri alanları ile karakterize bir hastalıktır. Melanosit yıkımının nedeni henüz açıklığa kavuşmamış olup, genetik faktörlerin , toksik metabolik etkenlerin ve otoimmünitinin etiolojideki rolleri ile ilgili çalışmalar sürdürölmektedir.

Toplumda görölme sıklığı % 1-2 olan vitiligonun tedavisinde uygulanmakta olan tıbbi ve cerrahi yöntemlerin etkinliği sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle önemli bir kozmetik ve psikolojik sorun oluşturan hastalığın tedavisinde yeni seçenekler aranmaktadır. Etiolojiyi aydınlatmaya yönelik çalışmalar bu yeni tedavi arayışları için kaynak oluşturmaktadır.

Bu çalışmada Mayıs 1989-1991 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda vitiligo tanısı alan 20 hasta klinik, immünolojik, histopatolojik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları yönünden araştırılmış ve bu gruptan 10 vitiligo'lu hastaya intralezyonel yolla siklosporin-A uygulanarak sonuçları tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Hastalık çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Tarihte vitiligoya ilişkin en eski yazılı belge M.Ö. 1550 yıllarına ait olan Eber Papirusudur. Bu belgede vitiligo ve lepra iki farklı hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Hastalığın adının leke, iz anlamına gelen " vitium" ya da dana anlamına gelen "vite-lius"tan (dana derisindeki beyaz lekelerle benzerliği nedeniyle) köken almış olduğu ileri sürülmektedir (1,2).

ETİOPATOGENEZ

Vitiligonun primer bir melanosit hastalığı mı, yoksa melanositlerin mikroçevresini oluşturan keratinosit, Langerhans hücresi ve dermal elemanların hastalığı mı olduğu henüz açık değildir. İleri sürü-

len varsayımların hiçbirisi hastalığın nedenini tek başına açıklayamamaktadır. Etiolojiye yönelik dört temel hipotez üzerinde tartışmalar sürmektedir:

I. İmmün Hipotez:

Günümüzde en popüler varsayımdır. Vitiligolu hastalarda organ spesifik antikörlerin, eşlik eden otoimmün hastalıkların , melanosit antiijenlerine karşı antikörlerin saptanması, ayrıca çeşitli hayvan çalışmaları bu hipotezi destekleyen bulgulardır.

Vitiligolu hastalarda antitiroglobulin , anti-mikrozomal, antigastrik parietal hücre, antiadrenal doku, antipankreas adacık hücre ve antidüz kas antikörlerine rastlanma sıklığı kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur (1,3,4,5,6,7,8,9). Bunun sonucu olarak çeşitli tiroid hastalıkları, pernisiöz anemi, diabetes mellitus, Addison hastalığı, alopesi areata, morfea gibi otoimmün hastalıkların sıklıkla

vitiligoya eşlik ettiği gözlenmektedir (1,2,6,7,8, 10,11,12).

Ayrıca hastalarda antimelanosit antikorları saptanmıştır. Bu antikorların varlığı ve titresini ile vitiliginöz alanın genişliği arasında koşutluk gözlenmiştir (13,14,15,16,17,18). Antimelanosit antikorların normal melanositlerle inkübasyonu sonucu melanosit ölümünün oluşması, bu antikorların klinik önemini kanıtlamıştır (19).

Bazı hayvanlarda benign ya da malign melanositik tümörlerin oluşumunu takiben neoplazik melanositlere karşı immün yanıt gelişmektedir. Bu immün yanıt neoplazik melanositlerin yanısıra sağlıklı melanositlerin de yıkımına ve bu hayvanlarda vitiligonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu bulgulara ek olarak, insanlarda da malign melanomu takiben benzer şekilde vitiligo gelişmesi immün hipotezi desteklemektedir (5,20,21).

2. Nöral Hipotez:

Vitiligo bazen dermatomal tutulum göstermekte, periferik sinir hasarı ya da viral ensefalit sonrası gelişebilmektedir. Vitiliginöz deride, vazokonstriksiyon ve artmış terleme yanıtı şeklindeki otonomik disfonksiyon bulguları saptanabilmektedir (5,8). Bu bulgulara ek olarak hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın emosyonel stres sonrasında başlaması etiolojide bir nöromediatörün sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (3,4,5,8,22). Ayrıca vitiliginöz derinin elektron mikroskopik incelenmesinde melanositler ve sinir uçları arasında direkt bağlantılar ve sinirlere ait minor dejeneratif değişiklikler saptanmıştır (3,23). Tüm bu bulgular nöral hipotezi desteklemekle birlikte henüz bir nöromediatörün varlığı gösterilebilmiş değildir.

3. Ootositotoksik Hipotez:

Melanositlerde pigment sentezinin değişik basamaklarında açığa çıkan fenoller, indoller ve serbest radikallerin melanositotoksik etkili oldukları gösterilmiştir (2,3,4,8,24,25,26). Normal melanositlerin bu toksik ürünleri detoksifiye ettiği, ancak vitiligolu hastalarda melanosit defekti nedeniyle detoksifikasyonun yapılamadığı ve bu ürünlerin hücreyi öldürdüğü ileri sürülmektedir (17).

Endüstriyel olarak yüksek konsantrasyonda fenollere maruz kalan kişilerde vitiligo benzeri depigmentasyon oluşması bu hipotezi desteklemektedir (5,27).

4. Melatonin Reseptör Hipotezi:

Son yıllarda etiolojide ileri sürülen hipotezlerin tümünü birleştiren bir hipotez Slominsky ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Melatonin me-

melilerde farklı dokularda bulunan , tirozinazı etkilemeksizin melanin sentezini inhibe eden ve spesifik bir reseptöre bağlanarak etkin olabilen bir maddedir. Bu teze göre vitiligolu hastalarda melatonin reseptör aktivitesi artmıştır. Bunun sonucunda melanin sentezi azalmakta ancak tirozinazın etkili olduğu basamaklarda açığa çıkan ürünler ve serbest radikallerin oluşumu azalmamaktadır. Bu ürünler melanosit ve keratinosit hasarına yol açmakta , keratinosit hasarı sonucu melanosit büyümesi için gerekli olan büyüme faktörleri (growth factor) salınamayıp var olan melanosit hasarı daha da artmaktadır. Ayrıca hasarlanmış melanositlerin yüzeyinden açığa çıkan antijenler, bu hücrelere karşı immün yanıt (otoimmünite) gelişmesine neden olmaktadır (22).

Bu hipotez toksik metabolik faktörlerin rolünü ve otoimmünitenin gelişmesini açıklamaktadır ancak insanlarda melatoninin işlevi ve bu hastalıktaki rolü konusunda kesin kanıt yoktur (26).

Genetik Faktörler:

Vitiligolu hastaların % 30-38'inde ailede vitiligo öyküsü saptanmaktadır. Hastalığın penetransı değişken bir gen aracılığıyla ve otozomal dominant yolla aktarıldığı düşünülmektedir (3,8). Hastalığın monozigot ikizlerde aynı zamanda oluşması ve benzer dağılım göstermesi, vitiligolu hastaların sağlam derilerinde melanositlere ait birtakım morfolojik defektlerin saptanması herediter faktörlerin rolü olabileceğini göstermektedir (28,29,30). Kalıtsal olarak defektif yapıdaki bu melanositlerin epidermis içinde mikroçevreleri ile iletişimlerindeki bozukluğun hücre yıkımına neden olabileceği öne sürülmektedir (30).

KLİNİK

Vitiligo beyaz renkte , yuvarlak-oval şekilli, boyutları birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişebilen, net sınırlı maküller ile karak-

terizedir. Lezyonlar birleşme ve çevreye doğru genişleme eğilimindedir. Lezyon sayısı bir ya da yüzlerce olabilir. Bazen depigmente alanın çevresinde hafif koyu renkte bir halka bulunur. Depigmente alanı çevreleyen bu hafif koyu renkteki halka ve onu çevreleyen normal deri , trikrom vitiligoyu oluşturur (1,2,3). Buna, repigmente olan perifoliküler hiperpigmente alanların da eklenmesiyle kuadrikrom vitiligo oluşur (1,2,3,4,5,8,31).

En sık tutulan bölgeler kemik çıkıntılarının üstleri, periorifisiyel (ağız, göz çevresi), genital ve intertriginöz bölgelerdir. Mukozalardan özellikle dudak, gingiva ve genital mukoza tutulabilir (1,2,17, 26). Vitiligo makülleri üzerinde kıllar beyazlamış olabileceği gibi saçlar maküller olmaksızın da beyazlayabilir. Köbner fenomeni pozitif olup travma veya güneş yanığını izleyen haftalar ya da aylar içerisinde bu bölgelerde vitiligo makülleri gelişebilir (1,2, 3,4,32).

Vitiligo tuttuğu alana ve dağılımına göre

lokal, generalize ve miks tip olarak sınıflandırılabilir . Bu tiplere ek olarak bazı yazarlar halo nevus (perinevik vitiligo) ve saçların erken beyazlamasını (30 yaşın altında) vitiligo olarak kabul etmektedirler (1,20).

Hastalığın seyri değişkendir ve çoğunlukla lezyonlar yavaş bir şekilde genişleyerek sayıca artarlar. Genelde hastalık ilerleme ve stabil kalma dönemleriyle seyreder. Spontan repigmentasyon % 6-44 oranındadır ve kısmi repigmentasyon şeklindedir (3).

ESLİK EDEN HASTALIKLAR

Hastaların % 40-50'sinde göz patolojileri bulunmaktadır. Bunlar korioretinit, pigment tabakalarının atrofisi, fokal pigment kayıpları, üveit tarzında olabilmektedir (3,17).

Vitiligolu hastalarda bazı otoimmün hastalıklar gözlenmektedir. Bunlar arasında ilk sırayı ti-

roid hastalıkları almaktadır. Hipotiroidi, hipertiroidi, Graves, Hashimoto tiroiditi hastaların %1.28-30'unda görülebilir. Bunların dışında pernisiöz anemi, diabet, Addison, hipoparatiroidizm, alopesi areata, skleroderma, morfea, liken skleroatrofik , otoimmün hemolitik anemi ve melanoma gibi hastalıklar da değişen sıklıkta eşlik etmektedirler (1,2,3,4,8,19, 20). Buna karşın psoriasis de içeren bir grup hastalığın vitiligo ile birlikteliğinin ise rastlantısal olduğu bildirilmektedir (1,2,3,4,8,18, 19,20).

HİSTOPATOLOJİ

Hastalığın karakteristik özelliği melanositlerin yokluğu ve bazal tabaka ile stratum spinozumda melanin pigmentinin yokluğu ya da azlığıdır. Melanositlerdeki melanin sentezinde rol oynayan tirozinazın varlığını gösteren DOPA reaksiyonu vitiliginöz deride negatiftir (1,2,3). Ancak erken lezyonlarda ve lezyonların aktif sınırında melanosit-

ler bulunabilmekte ve DOPA reaksiyonu pozitif saptanabilmektedir (33).

Melanositlerdeki yıkıma ek olarak aktif dönemde lezyon sınırında üst dermiste lenfositik infiltrasyon gözlenebilir (2).

ELEKTRON MİKROSKOPİ BULGULARI

Vitiligolu hastaların lezyonel ve perilezyonel derisinde melanositlerin yanısıra, Langerhans hücreleri ve keratinositlerde de birtakım ultrastrüktürel bozukluklar saptanmıştır. Perilezyonel derideki melanositlerde sitoplazmik vakuolizasyon, otofajik vakuoller , yağlı dejenerasyon, piknoz veya homojen sitoplazmik degenerasyon vardır. Normal ve dejenere melanositlerle sinir uçlarının bağlantısı gösterilmiştir (23).

Ayrıca keratinositlerin hem lezyonel, hem de perilezyonel deride vakuollü değişiklikler gösterdiği,

keratinositler arasında ve bazal membran boyunca muhtemel keratinosit hasarına bağlı granüler artıklar bulunduğu saptanmıştır (5). Hastalığın klinik aktivitesiyle ilişkili olarak Langerhans hücre sayısında artma ya da azalma şeklinde değişiklikler olmaktadır (34).

TEDAVİ

Vitiligonun tedavisinde tam başarı sağlayan bir yöntem yoktur. Günümüzde yeni tedavi yöntemlerinin oluşturulması ve var olan yöntemlerin geliştirilmesi konusunda çalışmalar sürdürölmektedir.

I. Tıbbi Yöntemler:

a. Kortikosteroidler topikal ve sistemik olarak kullanılabilir. Her iki yolla kullanımına dair başarılı sonuçlar bildirilmiştir (3,4,35,36).

Ancak steroidlerin lokal ve sistemik yan etkileri uzun dönem kullanımlarını sınırlamaktadır.

b. PUVA , vitiligo tedavisinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır ve bazı yazarlara göre en etkin tedavi yöntemidir. Trisoralen ve/veya 8-Metoksipsoralen (8-MOP)'in oral alımından iki saat sonra UVA uygulanmasıyla, 12-24 aylık uzun tedavi dönemleri sonucu hastaların %70'inde kısmi ya da belirgin repigmentasyon sağlanmaktadır (13,37,38,39,40). Ancak, tam repigmentasyon oranının düşük olması, tedavi sonrasında lezyonların nüks edebilmesi, el ve ayak uçları, alın gibi bölgelerin bu tedaviye iyi yanıt vermemesi ile PUVA'nın kısa ve uzun dönem komplikasyonları bu tedavinin dezavantajlarını oluşturmaktadır (41). Benzer şekilde psoralenin topikal kullanımını takiben UVA uygulanması yavaş, ancak oldukça etkin bir yöntemdir. Fototoksik reaksiyonların gelişebilmesi, uç kısımlarda tedaviye yanıt alınamaması yöntemin dezavantajlarıdır (3,41,42).

c. Psoralen yerine "khellin" adlı furonokromun kullanıldığı fotokemoterapi yönteminin etkinliği PUVA ile eşdeğer bulunmuştur." Khellin" fototoksik olmaması ve PUVA tedavisinde görülen geç komplikasyonlara yol açmaması nedeniyle umut verici bir alternatif olarak görülmektedir (43,44).

d. Epidermin abrazyonu sonrası 5-Florourasil (5-FU) uygulanması hastaların bir çoğunda kısmi repigmentasyon sağlamaktadır. Buna karşın 5-FU'in deriden penetrasyonunu arttıran dimetilsülfoksit (DMSO) bazı içinde uygulanması başarısızlıkla sonuçlanmıştır (45). İlacın tek başına kullanımının etkinliği konusundaki sorular 5-FU'in tedavideki yerini sınırlamıştır.

e. Melanin sentezinde rol oynayan fenilalaninin oral kullanımından sonra UVA uygulanması şeklindeki Phe-UVA tedavisi etkili olabilmekte ve psoralenden daha iyi tolere edilebilmektedir (46,47). Ancak uygulamalar henüz araştırma düzeyindedir.

f. Siklosporinin sistemik yolla ve üç ay süreyle altı hastada kullanılması sonucu iki hastada orta derecede başarı elde edilmiştir (48).

g. Deriyi birkaç hafta süreyle boyayan bazı preparatlar kozmetik amaç ile kullanılmaktadır (41,49).

h. Vücut yüzeyinin %20-50'sinden fazlasının tutulduğu olgularda , %20 mononbenzon veya hidroki-non ile tam depigmentasyonun sağlanması, homojen deri rengi sağlayabilen bir kozmetik yöntemdir (3,39,50).

2. Cerrahi Yöntemler:

Vitiliginöz lezyonlar ve sağlıklı deriden alınan "punch" biopsilerin değişimi tedavisi diğer yöntemlere yanıt vermeyen hastalarda çok iyi sonuçlar vermektedir (41,51). Benzer biçimde vakumla lezyonlu ve normal deride büller oluşturulması ve bül tavan-

larının değişimi (graft exchange) başarıyla uygulanabilmektedir(52,53).

Ayrıca sağlam deriden elde edilen otolog melanositlerin in vitro kültür ortamında çoğaltılarak vitiliginöz deriye transplante edilmesi geniş alanların tedavisine olanak tanıyan başarılı bir yöntemdir (54,55,56,57). Son zamanlarda, melanosit ve keratinositleri içeren derinin transplantasyonunun basit ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (58). Cerrahi yöntemler elde edilen yüz güldürücü sonuçlar nedeniyle giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin Köbner etkisi oluşturabilmeleri, hastaların bir kısmında nüks gözlenebilmesi ve nisbeten invazif olmaları gibi dezavantajları vardır (59). Bu nedenle cerrahi tedavinin hiç bir zaman ilk seçenek olmadığı PUVA'ya yanıt vermeyen hastalarda uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır.

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Hastalar:

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğinde Mayıs 1989-1991 yılları arasında vitiligo tanısıyla izlenen hastalar arasından 10 kadın ve 10 erkek olmak üzere toplam 20 hasta randomize olarak çalışmaya alındı. Endüstriyel nedenle ya da melanoma sonrası gelişen vitiligo hastaları ile son iki ay içerisinde herhangi bir sistemik ya da topikal tedavi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalarda hastalık süresi, aktivitesi, daha önceki tedaviler ve eşlik eden hastalıklar sorgulandı. Dermatolojik ve sistemik fizik muayene bulguları belirlendi.

Labaratuar Tetkikleri:

Tüm hastalarda vitiligoya eşlik ettiği bilinen

hastalıkların araştırılması amacıyla tam kan sayımı, glikoz, tüm idrar, antitiroglobülin antikor, antimitokondrial antikor(adrenal), antimikrozomal antikor , antiparietal hücre antikoru düzeyleri belirlendi. Otoantikor testleri standart indirekt immünfloresan tekniği ile çalışıldı ve antijenik substrat olarak fare mide , adrenal ve tiroid dokusu kullanıldı (60). Antitiroglobulin ve antimikrozomal antikoru pozitif olan her hastada serbest T3, T4, TSH düzeylerine bakıldı ve endokrinolojik değerlendirme yapıldı. Antiparietal hücre antikoru pozitif olan her hastada B12, folik asit, demir ve demir bağlama kapasitesi tetkikleri ile hematolojik değerlendirme yapıldı . Bu tetkikler sağlıklı hastane personelinden oluşan 10 kişilik kontrol grubunda da yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı.

Deri Biopsileri:

Tüm hastaların vitiliginöz derilerinin sınırlara uzak, merkezdeki bir alanından ve en yeni oluş-

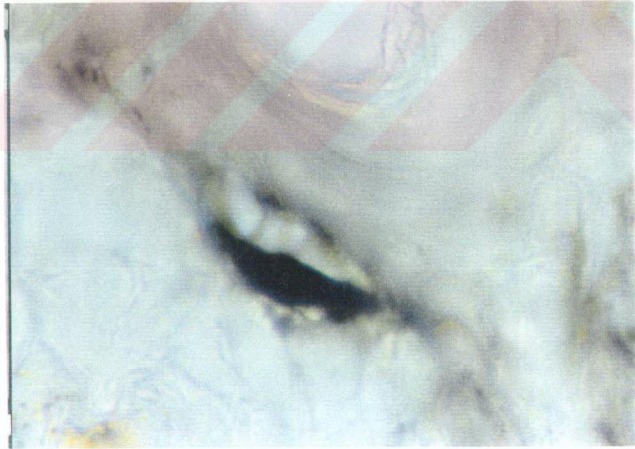
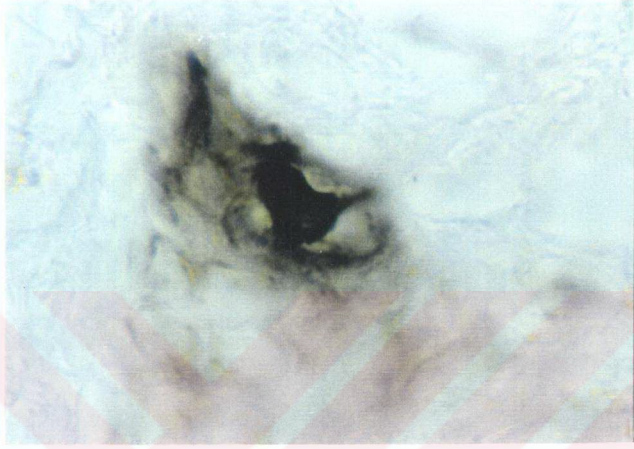
tuğu bilinen lezyondan 4 mm. punch biopsileri alındı. Doku örnekleri OCT birleğine gömülerek -20 derecede korundu.

Histopatolojik Tetkik:

Doku örnekleri 4 mikron kalınlıkta kesildikten sonra Hemotoksilen-Eozin (H-E) ile boyanarak histopatolojik değerlendirme yapıldı.

DOPA Boyası :

Doku örnekleri kriostatatta 5 mikron kalınlıkta kesildikten sonra Bloch, Laidlaw ve Blackberg tarafından tanımlanan DOPA oksidaz tekniği ile boyandı (61). Kontrol olarak sağlıklı insan derisi örnekleri kullanıldı. Melanosit sayıları 10x40 büyütmede , birbirini izleyen beş mikroskop alanında, alana düşen melanositlerin sayılarak ortalamalarının alınması sonucu belirlendi (Şekil 1,2).



Şekil 1 ve 2 : DOPA tekniği ile boyanan melanosit morfolojisi izlenmektedir.(X 1000 DOPA)

Siklosporin Tedavisi

Vitiligoları dışında sağlıklı olan, hipertan-
yonu, karaciğer veya böbrek yetmezliği olmayan, gebe
olmayan, siklosporin-A ile etkileşebilecek ilaç
kullanmayan hastalar arasından, altı erkek ve dört
kadın hastaya siklosporin-A intralezyonel olarak
uygulandı. Tedavi öncesinde hastaların tam kan, serum
elektrolitleri, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, BUN,
kreatinin, glisemi değerleri saptandı ve lezyonel deri
biopsileri alındı.

Siklosporin, hastaların simetrik dağılım gös-
teren lezyonlarından bir taraftakine ve 3X3 cm
boyutlarındaki bir alana intralezyonel yolla
uygulandı. Siklosporin-A'nın ticari ampul formunun (50
mg/ml), 1/3 oranında serum fizyolojik ile seyrel-
tilmesiyle elde edilen ve 17 mg/ml ilaç içeren sıvı
haftada iki kez ve 4 hafta süreyle uygulandı. Hastalar
tedavi bitiminden bir ay sonrasına kadar 15 günde bir
klinik olarak değerlendirildi. Tedavi bitiminde

labaratuvar tetkikleri ile deri biopsileri tekrarlanarak sonuçlar ve yan etkiler değerlendirildi.

İstatistikler:

Hastalarda ve kontrol grubunda çeşitli otoantikorlara rastlanma sıklığı Fisher'ın kesin olasılık testi kullanılarak karşılaştırıldı (62).

Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DOPA reaksiyonu "Mc Nemar" testi kullanılarak karşılaştırıldı (62).

B U L G U L A R

Çalışmaya 10 erkek ve 10 kadın hasta katılmıştır. Kadın/erkek oranı 1/1'dir. Hastalık süresi 5 ay-24 yıl arasında değişmekte olup ortalama 4.7 yıldır (Tablo I).

Hastalığın başlama yaşı 6-61 yaş arasında olup ortalama 31.2 dir.

Hiç bir hastada öyküde diabet ve labaratuvar tetkiklerinde hiperglisemi saptanmamıştır.

Otoantikör tetkiklerinde 8 hastada otoantikör pozitifliği bulunmuştur (% 40). Antitiroglobulin antikoru pozitif olan 7 hastadan birinde "Basedow-Graves" saptanmış ve birinde ise öyküden hipertiroidi nedeniyle tedavi gördüğü öğrenilmiştir. Antitiroglobulin antikör pozitif olan hastaların % 28.5'inde (2 hasta)

tiroid hastalığı saptanırken, % 71.4'ünde (5 hasta) tiroid hastalığı saptanamamıştır. Ayrıca antitiroglobulin antikorunu negatif olan 13 hastadan ikisinde basit diffüz hiperplazi saptanmıştır (% 15.3). Vitiligo ve tiroid hastalığının birlikteliği çalışma grubumuzda % 20 (4 hasta) olarak bulunmuştur (Tablo II).

Antimikrozomal ve antimitokondrial antikor pozitifliği hiç bir hastada saptanamamıştır.

Antiparietal hücre antikorunu bir hastada pozitif bulunmuştur (% 5). Bu hastada ortalama korpusküler volüm (MCV) yüksek ve B12 değerleri düşük bulunmuş ve hematoloji konsültasyonu sonucu pernisiöz anemi tanısı konularak replasman tedavisine başlanmıştır.

Histopatolojik tetkiklerde DOPA reaksiyonu 16 hastada (%80) negatif ve 4 hastada (% 20) pozitif olarak saptanmıştır (Tablo III) (Şekil 3,4). DOPA reaksiyonunun pozitif olduğu hastalarda ortalama mela-

melanosit sayısının sırasıyla 5.2 , 2.6 , 2.8 , 3.2 olduğu bulunmuştur. Ancak hastalarda melanositlerin homojen olarak dağılmadığı gözlenmiştir (Tablo IV). (Şekil 4). Buna karşın sağlıklı kontrollerin deri biopsilerinde yaygın , homojen DOPA pozitifliği saptanmıştır (Şekil 5).

Ayrıca siklosporin-A tedavisi gören grupta 1. ve 4. hastalarda başlangıçta negatif olan DOPA reaksiyonu tedavi sonrası pozitifleşmiştir (Tablo VI) (Şekil 6,7).

Histopatolojik olarak H-E ile boyanan doku örneklerinin incelenmesinde bir hastada yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon saptanmıştır (% 5). Bunun dışında patolojik bulgu yoktur(Tablo III).

Siklosporin-A tedavisine 6 erkek ve 4 kadın olmak üzere toplam 10 hasta alınmıştır (Tablo V). Hastaların yaş ortalaması 40.7 ve hastalık süresi ortalama 6.5 yıldır. Dokuz hasta tedaviyi bitirmiş ve

belirlenen süre içerisinde izlenmiştir. Onüç numaralı hastada , aşırı lokal ağrı nedeniyle 4. seansta tedavi kesilmiş ve bu hasta değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Bir numaralı hastada tedavi sonunda 2 alanda 1 mm çaplı perifoliküler repigmentasyon oluşmuş , ancak ilaçsız izlem döneminde bunlar kaybolmuştur. Bu hastada başlangıçta negatif olan DOPA reaksiyonu tedavi bitiminde repigmente alanı da içeren doku örneğinde pozitif olarak saptanmıştır (Tablo VI).

Dört numaralı hastada, tedavi sonunda klinik olarak hiç bir değişiklik saptanmamış olmasına karşın kontrol biopsilerinde DOPA reaksiyonunun yaygın olarak pozitifleşmiş olduğu görülmüştür.

Onyediy numaralı hastada tedavi sonrasında repigmentasyon olmamış ancak tedavi öncesi ve sonrası DOPA reaksiyonu pozitif saptanmıştır.

Geri kalan yedi hastada klinik olarak repig-

mentasyon olmamış ve DOPA reaksiyonu tedavi öncesi ve sonrası negatif saptanmıştır.

Sonuç olarak yalnız birinci hastada klinik olarak çok küçük iki alanda repigmentasyon oluşmuş ve ilaç kesilince kaybolmuştur. Dördüncü hastada ise klinik değişme olmadan DOPA reaksiyonu pozitif-tifleştirilmiştir.

TABLO I. OLGULARIN BAŞVURU ANINDAKİ ÖZELLİKLERİ

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Hastalık Süresi(yıl)
1	32	K	3
2	8	K	1
3	36	K	1.5
4	64	E	2.5
5	24	E	8
6	17	K	7
7	15	E	5 ay
8	42	K	2
9	43	K	8
10	47	E	15 ay
11	44	E	2
12	15	K	2
13	41	E	6
14	11	E	5
15	15	K	3
16	18	E	3
17	24	E	4
18	71	K	10
19	60	E	1
20	58	K	24

TABLO II. OLGULARIN OTOANTİKOR SONUÇLARI VE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Hasta	Antitiroglobulin Antikor	Antimitokondrial Antikor	Antimikrozomal Antikor	Antiparietal Hücre Antikoru	Eşlik Eden Hastalık
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	Basit diffüz tiroid hiperplazisi
4	+	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-
10	+	-	-	-	Geçirilmiş hipertiroidi
11	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
13	+	-	-	-	Basedow-Graves
14	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	Basit diffüz tiroid hiperplazisi
17	+	-	-	-	-
18	-	-	-	+	Fernisöz anemi, psoriasis asthma bronşiale
19	-	-	-	-	-
20	+	-	-	-	-

TABLO III. OLGULARIN VİTİLİGO LEZYONLARININ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

HASTA	DOPA REAKSİYONU	MONONÜKLEER HÜCRE İNFİLTRASYONU
1	-	-
2	-	-
3	+	-
4	-	-
5	-	-
6	-	-
7	-	-
8	+	-
9	-	-
10	-	-
11	-	-
12	-	-
13	-	-
14	+	-
15	-	-
16	-	-
17	+	-
18	-	-
19	-	+
20	-	-

TABLO IV. TEDAVİ ÖNCESİNDE DOPA REAKSİYONU POZİTİF OLAN OLGULARDA DOPA POZİTİF HÜCRELERİN BİRBİRİNİ İZLEYEN MİKROSKOP ALANLARINDA DAĞILIMI

OLGULAR	DOPA POZİTİF HÜCRE SAYILARI
3	10, 10, 4, 2, 0
8	9, 9, 3, 1, 0
14	6, 3, 1, 2, 2
17	1, 1, 3, 2, 9

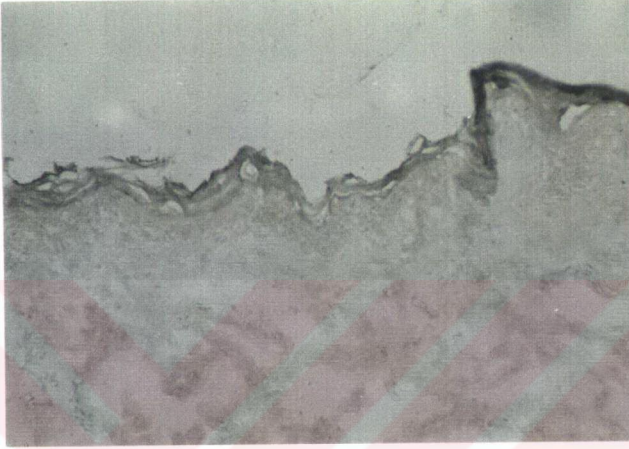
TABLO V. SİKLOSPORİN TEDAVİSİ GÖREN OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	HASTALIK SÜRESİ(yıl)	EŞLİK EDEN (HASTALIK
1	32	K	3	(-)
4	64	E	2.5	(-)
5	24	E	8	(-)
6	17	K	7	(-)
9	43	K	8	(-)
11	44	E	2	(-)
13	41	E	6	Basedow-Graves
17	24	E	4	(-)
19	60	E	1	(-)
20	58	K	24	(-)

TABLO VI. SİKLOSPORİN TEDAVİSİ GÖREN OLGULARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

HASTA	TEDAVİ ÖNCESİ DOPA REAKSİYONU VE DOPA (+) HÜCRE SAYISI (ORTALAMA)	TEDAVİ SONRASI DOPA REAKSİYONU VE DOPA (+) HÜCRE SAYISI	TEDAVİ ÖNCESİ MONONÜKLEER HÜCRE İNFİLTASYONU	TEDAVİ SONRASI MONONÜKLEER HÜCRE İNFİLTASYONU
1	-	+, *(1.8)	-	-
4	-	+, (4.2)	-	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
9	(-)	(-)	-	-
11	-	-	-	-
13	-	-	-	-
17	+ (3.2)	+ (2.6)	-	-
19	-	-	+	+
20	-	-	-	-

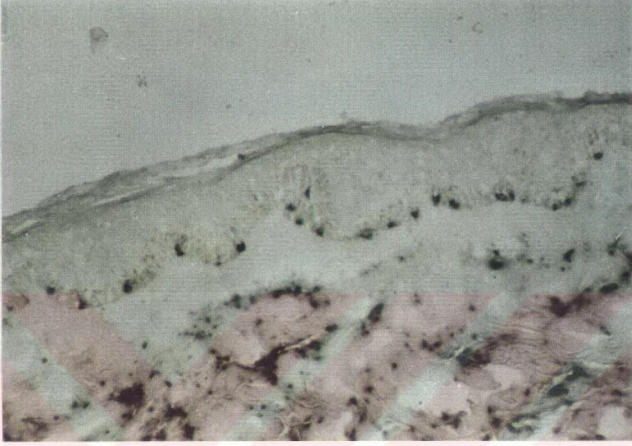
*Tüm kesitlerde lamın bir kenarında ve az sayıda DOPA(+) melanosit görülmüştür.



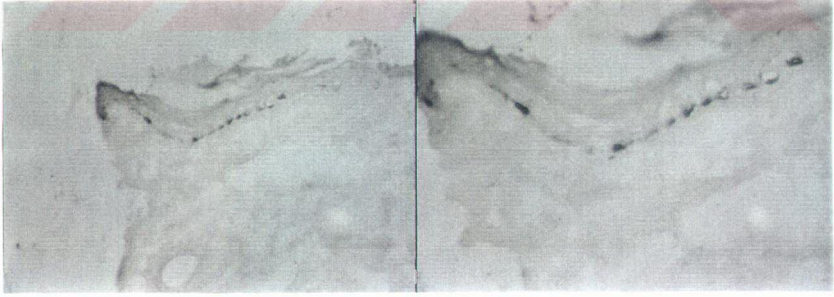
Şekil 3 : Vitiligolu hastada vitiliginöz deride negatif boyanma izlenmektedir.(X 100 DOPA)



Şekil 4 : Vitiligolu hastada vitiliginöz deri örneklerinde heterojen boyanma izlenmektedir. (X 100 DOPA).



Şekil 5 : Sağlıklı insan derisinde melanositlerin homojen boyanması izlenmektedir. (X 100 DOPA).



Şekil 6 ve 7 : Bir numaralı hastada tedavi sonrasında doku örneğinin bir ucundaki DOPA boyanması.
(X 100 ve X 200 DOPA)

T A R T I Ő M A

Vitiligo etiolojisi aydınlanmamış bir hastalıktır. Hastalıktaki primer patolojinin ne olduğu halen tartışmalıdır. Ayrıca tedavinin güç ve uzun süreli olması, sonuçların her zaman istenilen düzeye ulaşamaması, nökslerin gelişebilmesi ve bilinen tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen dirençli hastaların varlığı araştırmacıları yeni tedavi seçeneklerini araştırmaya yöneltmektedir.

Bu çalışmada hastalar klinik, immünolojik, histopatolojik açılardan incelenmiş ve farklı parametrelerin bağlantıları sorgulanmıştır. Ayrıca dermatolojide daha önce birçok hastalıkta sistemik yolla kullanılan siklosporin-A'nın intralezyonel tedavisi denenmiştir.

Hastalarımızdaki kadın erkek oranı literatürde saptanan 1/1 oranıyla uyumludur (1,2,3,13). Hastaların yaş ortalaması 31.2 olup hastalığın ortalama süresi

4.2 yıldır. Literatürde hastaların % 50' sinin 20 yaşın altında olduğu ve başlangıç yaşının en sık 10-30 yaşlar arasında olduğu bildirilmiştir (1,2,3,31) . Bizim hastalarımızda başlama yaşının daha geç olduğu ve hastaların % 40'ında hastalığın 20 yaşın altında başladığı saptanmıştır.

Hastalarımızda antitiroglobülin, antimikrozo- mal, antimitokondrial ve antiparietal hücre anti- korlarına rastlanma sıklığı sırasıyla % 35 , % 0 , % 0 , % 5 tir. Hasta ve kontrol grubunda antitiroglobülin antikorlarına rastlanma sıklığı arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Diğer otoantikorlara rastlanma sıklığı arasındaki fark ise istatistiki olarak anlamsızdır. ($p > 0.05$). Betterle ve arkadaşlarının 373 vitiligo hastasında yaptığı çalışmada bu otoantikorlara rastlanma sıklığı sırasıyla % 18.4, %3.7, % 10.8 ve Korgij ve arkadaşlarının 31 hastalık çalışmasında da % 29, % 3.2, %9.8 olarak bildirilmiştir (6,7). Ayrıca bu çalışmacılar %2.5-3.2 sıklıkta pankreas adacık hücrelerine ve % 3.2 sıklıkta düz kasa karşı otoantikor saptamışlardır.

Betterle ve arkadaşları antikoru pozitif olduğu halde klinik olarak patolojisi olmayan hastalarda doku biopsilerinde, TRH (tyroid releasing hormone) veya ACTH ile stimülasyon sonucu patolojik bulgular saptanabileceğini ya da bazı hastaların birkaç yıl içerisinde bu dokularla ilgili hastalıklar geliştirebileceğini göstermişlerdir (6).

Hastalarımızdan bir tanesinde Basedow-Graves, bir tanesinde hipertiroidi ve iki tanesinde basit diffüz hiperplazi saptanmıştır. Vitiligoda tiroid hastalıklarının görülme sıklığı literatürde % 1.28-30 arasında bildirilmekte olup bizim grubumuzdaki % 20 oranı literatürle uyumludur (2,3).

Vitiligo hastaları arasında pernisiöz anemi görülme sıklığının , toplumdaki sıklığından 30 kat fazla olduğu bildirilmektedir (2,3). Ülkemizde pernisiöz aneminin görülme sıklığı bilinmediği ve hasta sayımız az olduğu için bu konudaki yorumlar yanıltıcı olabilir. Çalışmamızda bir hastada perni-

siöz anemi saptanmıştır. Bu hastada pernisiöz anemi tanısı vitiligo nedeniyle araştırılırken, antiparietal hücre antikör pozitifliği saptandıktan sonra MCV değerinin yüksek ve B12 değerlerinin düşük bulunması ve hematoloji konsültasyonu sonucu konmuştur. Hastanın B12 preparatı ile tedavi edilmesi sırasında ikinci aydan itibaren kollarında repigmentasyon başlamıştır. Ayrıca bu hastada asthma bronşiale ve vitiligonun oluşumundan beş sene önce başlayan kronik plak psoriasisı vardır. Bu hasta bulguları açısından dikkat çekicidir. Hastada antiparietal hücre antikörlerinin pozitifliği, otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen pernisiöz aneminin varlığı , etiolojilerinde immünolojik faktörlerin etken olduğu psoriasis ve asthma bronşiale gibi hastalıkların eşlik etmesi ve 10 yıldır ilerlemekte olan vitiligo lezyonlarının pernisiöz anemiye yönelik tedavi sırasında repigmente olması vitiligo etiolojisinde immünolojik görüşü destekler niteliktedir.

Bu çalışmada antimelanosit antikörlerinin var-

lığı araştırılmamıştır. Ancak Bystryn ve Naughton tarafından 162 hasta serumunun incelenmesi sonucu vitiligolu hastaların % 84'ünde yüksek titrede , malign melanomlu hastaların % 12'sinde düşük titrede ve nonpigmenter deri hastalarının %2'sinde antimelanosit antikoru saptanmıştır (10,11). Antimelanosit antikoru varlığının ve titresinin tutulan deri yüzeyi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Gövde yüzeyinin % 2'sinden azının tutulduğu minimal vitiligo hastalarının % 50'sinde, % 2-5 arası tutulum olanların % 90'ında ve %5-10 tutulum olanların % 93'ünde bu antikoru pozitif bulunmuştur (12,15). Norris ve arkadaşları vitiligolu hastaların serumundaki antimelanosit antikoru in vitro koşullarda insan melanositlerine kompleman üzerinden ve antikora bağımlı hücresel sitotoksik yolla öldürücü etki oluşturduğunu göstermişlerdir (16).

Tüm bu immünolojik bozuklukların etiolojide temel neden mi yoksa ikincil olarak eklenen bir epife-

nomen mi olduğu tartişılmaktadır. Ancak g¼n¼m¼zde primer melanosit ya da mikroçevre defekti giderek daha çok sorgulanan ve gündeme gelen konulardır.

Hastalarda sağlıklı gör¼nen derideki melanositlerde yapısal bozukluklar olduğu bilinmektedir. Boissy ve arkadaşları stabil, aktif ve repigmentasyon gösteren vitiligo hastalarının vitiliginöz lezyonlarının 1-90 cm uzağındaki normal gör¼nüřlü deriden elde edilen melanositleri k¼lt¼r sonrası elektron mikroskobisi ile değerlendirmiş ve sağlıklı insanların deri biopsileriyle karşılaştırmışlardır (30). Lezyonların 90 cm. uzağına kadar tüm örneklerde endoplazmik retikulumda dilatasyon, sirk¼ler yapılar ve melanozomlarda kompartman oluşumu gözlenmiş, buna karşı sağlıklı kontrollerin hiç birinde benzer değişiklikler gözlenmemiştir. Bu araştırmacılar hereditör olabilecek melanosit defektinin melanositlerin mikroçevreleri ile sitokinler ve yapışma molek¼lleri aracılığıyla sağladıkları

iletişimde bozulmaya yol açtığını ve bunun da immün yanıt oluşumunu başlatarak melanosit yıkımına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (30).

Puri ve arkadaşlarının vitiligolu hastaların sağlıklı görünen derisinden ve normal insanlardan yaptıkları melanosit kültürleri primer melanosit defekti ve mikroçevre bozukluğunu destekler nitelikte bulgular göstermiştir (28). Bu çalışmada, sağlıklı insan melanositlerinin spontan olarak çoğaldığı ve 12 kadar pasaj yapılabildiği, tedavi edilmemiş vitiligo hastalarının melanositlerinin ise 8-11 günlük uzun bir bekleme döneminden sonra çok yavaş olarak üredikleri ve pasaj yapılamadığı saptanmıştır. Bu melanositlere büyüme faktörü (fibroblast growth factor) eklenmesiyle hücre çoğalması hızlanmış ve 3-12 pasaj yapılabilmıştır. PUVA tedavisi gören ve repigmente olan hastaların melanositleri ise sağlıklı insanlarınkine benzer şekilde çoğalmış ve büyüme faktörü eklenmeksizin spontan 9 kez ve büyüme faktörü eklenmesiyle de 12 kez pasaj yapılabilmıştır (28).

Bu alışmalar fibroblast veya keratinositlerden salınan büyüme faktörlerinin melanosit büyüme ve çoğalmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Histopatolojik ve elektron mikroskopik çalışmalarda saptanan keratinosit hasarı, hastalığın etiolojisinde keratinositlerin de aktif rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu rolün, keratinositlerden salınması gereken büyüme faktörünün salınmaması olabileceği düşünülebilir.

PUVA ile repigmente olan deride melanositlerin normal üreme ve pasaj yeteneğini göstermeleri PUVA'nın etki mekanizması konusunda yeni varsayımlara yol açmıştır. Araştırmacılar PUVA'nın keratinosit ya da fibroblastlardan büyüme faktörü salınımını uyararak ve var olan büyüme faktörü defektini düzelterek ve/veya foliküler melanoblastların epidermise g, diferansiyasyonu ve proliferasyonunu uyararak etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (28).

Melanosit yıkımına neden olabilecek diğer faktörler, melanin sentezi sırasında açığa çıkan toksik ürünler olabilir. Melanin sentezi sırasında serbest radikallerin, kateşol ve fenollerin açığa çıktığı ve bunların hem benign hem de malign melanositler üzerine toksik etkili oldukları gösterilmiştir (2,3,4,8,24,25,26). Endüstriyel olarak kauçuk ve plastik sanayinde çalışanlarda yüksek konsantrasyonda fenollere maruz kalma sonucu vitiligo gelişebildiği bildirilmiştir (5).

James ve arkadaşları tarafından p-tert-butil fenollere maruz kalan 198 işçinin 54'ünde klinik ve histopatolojik olarak idiopatik vitiligo ile aynı özelliklere sahip depigmentasyon geliştiği bildirilmiştir (27). Bir fenol türevi olan monobenzoneun topikal kullanımı ile vitiligo benzeri depigmentasyon olduğu bilinmekte ve %20'lik monobenzone yaygın vitiligoda tam depigmentasyon sağlamak için kullanılmaktadır (3,50).

Schallreuter ve arkadaşları , insan derisi yüzeyinde ve in vitro keratinosit kültürlerinde varlığı saptanmış , temel işlevi serbest radikallere bağlı hücre hasarını engellemek ve azaltmak olan "thioredoxin reductase" enziminin vitiligolu derideki keratinositlerde % 30 oranında azalmış olduğunu göstermişlerdir (63). Melanogenesis sırasında oluşan serbest radikallerin, "thioredoxin reductase" defekti nedeniyle uzaklaştırılamadığı ve biriken serbest radikallerin de mevcut melanosit hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Cui ve arkadaşlarının normal ve vitiliginöz deride yaptıkları bir çalışmada normal insanlardakine benzer biçimde vitiligolu deride de kıl foliküllerinde inaktif melanoblastlar olduğu, tedaviyle repigmentasyon sırasında bu inaktif (DOPA negatif) melanoblastların, aktif (DOPA pozitif) melanositler haline geçtiği gösterilmiştir (64). Bu durum deride selektif olarak aktif melanositlerin yıkılmış olduğunu göstermektedir.

Yalnız aktif melanositlerin yıkılmış olması, pigment sentezi sırasında açığa çıkan maddelerin melanositotoksik etkisi ile açıklanabilir.

Tüm bu bulgular genetik olarak defektif olan melanositlerin normalde nötralize etmeleri gereken ve melanin sentezi sırasında oluşan toksik ara ürünleri nötralize edemedikleri ve bunların da hücre ölümüne neden olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak vitiligo genetik olarak defektif melanositlerin toksik , immünolojik etkenlerle yıkıldığı ve buna keratinosit hasarının da eşlik ettiği bir hastalık olarak değerlendirilebilir.

Tedavide kullanılan yöntemler melanoblastların kıl folikülünden epidermise göçü ve diferansiyasyonunu sağlayarak, melanosit büyümesi için keratinosit ve/veya fibroblastlardan salınamayan büyüme faktörü salınımını sağlayarak , melanizasyon sırasında

oluşan toksik ürünleri yok edip melanosit büyümesi için uygun bir ortam oluşturarak veya sitokin salınımını düzenleyerek etkili olmaktadır (3,28,64).

Çalışmamızda vitiligolu hastaların lezyonlarından alınan biopsi örneklerinin DOPA ile boyanması sonucu dört hastada , heterojen dağılım gösteren hücre boyanması saptanmıştır (Şekil IV). Bu hastaların klinik özellikleri ve DOPA pozitif melanosit sayıları Tablo II ve IV'te gösterilmiştir. Vitiliginöz deride DOPA reaksiyonu negatif olmakla birlikte yeni oluşan lezyonlarda ve lezyonların aktif sınırında DOPA reaksiyonu pozitif saptanabilmektedir (33). Hastalarımızda biopsi, oluşan en yeni lezyonun, sınıra uzak bir alanından alınmıştır. Bulgularımızdaki DOPA pozitifliği lezyonların yeni olmasıyla açıklanabilir. Literatürde, yeni gelişmekte olan lezyon ve lezyon sınırı dışında melanosit varlığına ait bilgiye rastlanmamıştır. Melanositlerin sağlıklı kontrollerde homojen dağılım göstermelerine karşın vitiliginöz deride heterojen dağılım saptanmasının nedeni sayım

alanında folikül gözlenmesi olabilir. Ancak sayım sırasında folikül alanları değerlendirilmemiştir. DOPA reaksiyonunun klinik repigmentasyondan daha önce pozitifleştiği düşünülebilir. Ancak hastaların hiç birinde, biopsi alınan bölgede daha sonra repigmentasyon oluşmamıştır. Heterojen dağılıma yol açabilecek etken , olayın kronobiolojik seyri sırasında erken dönemde henüz tüm melanositlerin destrüksiyona uğramaması olabilir.

Dokuların hemotoksilen eozin (HE) ile boyanmasında bir hastada yüzeysel perivasküler lenfohistiositik hücre infiltrasyonu dışında bulgu saptanmamıştır. Literatürde vitiliginöz deride aktif sınırdaki lenfohistiositik infiltrasyon tanımlanmıştır (1,2,3 33). Koranne ve arkadaşları 50 hastalık çalışmalarında 7 hastada keratinosit ve melanositlerin bulunduğu bazal tabakaya yakın dermiste, hatta epidermis içinde lenfohistiositik infiltrasyon gözlemişlerdir (2) . Bizim hasta grubumuzda biopsilerin sınırdan alınmamış olması daha az hastada mononükleer hücre infiltrasyonu görmemizi açıklayabilir.

Çalışma grubumuzdaki 10 hastaya siklosporin-A intralezyonel olarak uygulanmıştır. Siklosporin 1976 yılından bu yana kullanılmakta olan selektif olarak T4 lenfositlerin klonal büyüme ve matürasyonunu ve sitokin salınımını inhibe eden bir ilaçtır. İlacın iyi bilinen nefrotoksitesisi , hipertansiyon ve hiperlipidemi yapıcı etkileri ve diğer yan etkileri dermatolojik hastalıklarda topikal kullanımını gündeme getirmiş ancak henüz deriden emilim sorunu çözümlenememiştir. Psoriasisde sistemik kullanımı hastaların % 97'ye varan kısmında tam veya belirgin düzelme sağlamıştır (65). Ayrıca pyoderma gangrenozum, liken planus , atopik dermatit , edinsel epidermolisis bülloza , alopesi areata , pemfigus ve pemfigoid tedavisinde de sistemik kullanımının etkin olduğu bildirilmiştir (48,66). Vitiligo tedavisinde altı hastada ve üç ay süreyle sistemik yolla kullanılmıştır. Tedavi sırasında bir hastada orta derecede , tedavi bitiminden sonra diğer bir hastada minimal repigmentasyon oluşmuştur (48).

Vitiligo hastalarında immünolojik bozuklukların varlığı, melanositlerin çevrelerindeki hücrelerle sitokinler ve yapışma molekülleri aracılığıyla sağladıkları iletişimdeki değişimler, sitokin salınımını etkileyen bir ilaç olan siklosporinin tedavide etkin olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu ilacın vitiligoda etkinliğinin araştırılması planlandı. Daha önce psoriasisde intralezyonel kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmesi ve bu yolla kullanımında ciddi yan etkilerinin olmaması intralezyonel kullanımı için belirleyici oldu. İlacın vitiligoda bu yolla hiç kullanılmamış olması ve çok pahalı bir ilaç olması nedeniyle siklosporinle ilgili tüm ön çalışmalarda olduğu gibi az sayıda hastada kullanımı planlandı.

Çalışma protokolümüz, Ho ve arkadaşlarının psoriasis çalışmalarındaki protokole benzer şekilde düzenlendi(67).

İlk hasta 32 yaşında , 3 yıldır vitiligosu olan, otoantikörleri negatif ve eşlik eden hastalığı olmayan bir kadın hastaydı. Tedavi öncesinde DOPA reaksiyonu negatifti ve lenfositik infiltrasyon gözlenmedi. Tedavinin son haftasında lezyon merkezinde 1x1 mm boyutlarında, iki adet perifolliküler repigmentasyon oluştu. Tedavi bitiminde repigmente ve depigmente dokuyu içine alacak şekilde alınan biopsilerde tüm kesitlerde bir sınırdaki DOPA reaksiyonu pozitif ve diğer alanlarda negatifti (Şekil 6, 7). Repigmente alandaki ortalama melanosit sayısı 1.8 olarak belirlendi. Tedavi bitiminden 1 ay sonra repigmentasyon kayboldu.

Dört numaralı hasta 64 yaşında, 2.5 yıldır vitiligosu olan, antitiroglobulin antikoru pozitif ve T3 , T4 , TSH değerleri normal bulunan bir erkek hastaydı. Tedavi öncesi DOPA reaksiyonu negatif ve lenfositik infiltrasyonu yoktu. Tedavi sonrasında hiç bir klinik iyileşme olmadı. Ancak DOPA reaksiyonu yaygın olarak pozitifleşti. Ortalama melanosit sayısı 4.2 olarak belirlendi.

Beş numaralı hasta 24 yaşında , 8 yıldır vitiligosu olan, otontikorları negatif, T3, T4 , TSH değerleri normal bulunan bir erkek hastaydı. Tedavi öncesi DOPA reaksiyonu negatifti. Tedavi ile klinik düzelme olmadı ve DOPA reaksiyonu negatif kaldı.

Altı numaralı hasta 17 yaşında , 7 yıldır vitiligosu olan , antitiroglobulin antikoru pozitif ve T3, T4, TSH değerleri normal bulunan bir kadın hastaydı. Tedavi öncesi DOPA reaksiyonu negatifti. Tedavi ile klinik iyileşme olmadı ve DOPA reaksiyonu negatif kaldı.

Dokuz numaralı hasta 43 yaşında, 8 yıldır vitiligosu olan, antitiroglobulin antikoru pozitif ve T3 , T4 ve TSH değerleri normal bulunan bir kadın hastaydı. Tedavi öncesi DOPA reaksiyonu negatifti . Tedavi ile klinik iyileşme olmadı. Tedavi sonrası kontrol biopsisinde DOPA reaksiyonu negatif bulundu.

Onbir numaralı hasta 44 yaşında, 2 yıldır vitiligosu olan , otoantikorları ve DOPA reaksiyonu negatif bir erkek hastaydı. Tedavi sonrası klinik iyileşme olmadı ve DOPA reaksiyonu negatif kaldı.

Onüç numaralı hasta 41 yaşında , 6 yıldır vitiligosu olan, antitiroglobulin antikoru pozitif, T3 , T4 , TSH değerleri yüksek bulunan ve Basedow-Graves tanısı alan bir erkek hastaydı. DOPA reaksiyonu negatifti. Tedavi sırasında dördüncü seansta aşırı lokal ağrı nedeniyle tedavi kesildi.

Onyediy numaralı hasta 24 yaşında , 4 yıldır vitiligosu olan , antitiroglobulin antikoru pozitif ve T3 , T4 , TSH değerleri normal bulunan bir erkek hastaydı. DOPA reaksiyonu pozitiflikti. Tedavi sonrası klinik düzelme olmadı ve DOPA reaksiyonu pozitifliği devam etti.

Ondokuz numaralı hasta 60 yaşında , 1 yıldır

vitiligosu olan , otoantikorları ve DOPA reaksiyonu negatif bulunan bir erkek hastaydı. Tedavi ile klinik düzelme olmadı ve DOPA reaksiyonu negatif kaldı.

Yirmi numaralı hasta 58 yaşında , 24 yıldır vitiligosu olan , antitiroglobulin antikoru pozitif , T3, T4, TSH değerleri normal bulunan bir kadın hastaydı. DOPA reaksiyonu negatifti. Tedavi ile klinik düzelme olmadı ve DOPA reaksiyonu negatif kaldı.

Sonuç olarak yalnızca bir hastada tedavi sonrasında minimal repigmentasyon olmuş ve tedavi kesilince kaybolmuştur. Bu hastaya ek olarak bir hastada başlangıçta negatif olan DOPA reaksiyonu pozitifleşmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası DOPA reaksiyonu bulguları Mc Nemar testiyle karşılaştırıldığında bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Vitiligo tedavisinde intralezyonel siklosporin etkisiz görünmektedir. Ancak 1. hastada repigmentasyon ve 4. hastada DOPA reaksiyonunun pozitifleşmesi , siklosporinin bir etkisi olabileceğini fakat tedavi süresi , sıklığı ve dozunun yetersiz kalmış olabileceğini düşündürmektedir. Baker ve arkadaşları haftada bir ve üç enjeksiyonu karşılaştırmış ve haftada üç enjeksiyonun anlamlı biçimde daha etkili olduğunu göstermişlerdir(68). Hastalarda uygulamanın daha sık yapılması daha iyi klinik sonuçlar verebilirdi. Hastalığın süresinin tedavi grubunda ortalama 6.5 yıl gibi uzun olması ilacın etkin olmamasının nedeni olabilir. Hastalığın başlangıcının yeni olduğu ve immünolojik bulguların ön planda olduğu hastalarda ilacın uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonda kullanılması etkili olabilirdi. Diğer yandan ilacın tedavide etkisiz olması da mümkündür. Ancak bu konuda karar verilebilmesi için uygun hasta gruplarında benzer çalışmalar gereklidir.

Siklosporinin intralezyonel kullanımı için uygun konsantrasyon ve tedavi şeması geliştirilebilirse , diğer tedavi yöntemlerine dirençli hastalar ve bölgeler ile kozmetik sorun oluşturan sınırlı alanlara uygulanması bir tedavi seçeneği oluşturabilir.



S O N U Ç

- 1) Generalize idiopatik vitiligolulardan oluşan 20 hastalık grubumuzda 7 hastada antitiroglobulin antikoru ve 1 hastada antimikrozomal antikor pozitif bulunmuştur.
- 2) Dört hastada tiroid hastalığı ve 1 hastada pernisiöz anemi saptanmıştır.
- 3) DOPA reaksiyonu 4 hastada pozitif sonuçlanmış ve 1 hastada lenfohistiositik infiltrasyon saptanmıştır. Bu bulguların , lezyonların erken lezyonlar olmasıyla açıklanabileceği düşünölmüştür.
- 4) İntralezyonel siklosporin tedavisi sonucunda klinik ve histopatolojik olarak , istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.
- 5) Tedavi sırasında bir hastada repigmentasyon ve bir hastada DOPA pozitifleşmesinin gözlenmesi siklosporinin bir etkisi olabileceğini düşöndürmüştür.
- 6) Uygun konsantrasyon ve tedavi süresinin belirlenmesi için daha geniş hasta gruplarına gereksinim vardır.

7) Siklosporinin intralezyonel yolla etkili olduğu bulunursa, tedaviye dirençli hastalarda ve kozmetik olarak önemli küçük alanlarda bir tedavi seçeneği olabilir.



Ö Z E T

Bu alışmada Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda Mayıs 1989-1991 yılları arasında vitiligo tanısıyla izlenen 20 hasta klinik, immünolojik, histopatolojik özellikleri açısından değerlendirilmiş ve on hastada intralezyonel siklosporin tedavisi uygulanmıştır.

Bu tedavi sonrasında hastalarda istatistiki olarak anlamlı klinik ve histopatolojik iyileşme saptanamamıştır.

REFERANSLAR

1. Sharquie KE. Vitiligo. Clin Exp Dermatol 1984 ; 9:676-681.
2. Koranne RV , Derm D , Sachdova KG . Vitiligo . Int J Dermatol 1988 ; 27:676-681.
3. Mosher DB . Fitzpatrick TB , Ortonne JP , Hori Y. Dermatology in general medicine. Fitzpatrick TB , Eisen AZ , Wolff K , Freedberg IM , Austen KF . 3. Baskı, New York, Mc Graw Hill , 1987 ;794-821.
4. Arnold HL , Odom RB , James WD . Diseases of the skin . Philadelphia, WB Saunders , 1990 ; 1000-1003.
5. Editorial. Vitiligo . Arch Dermatol 1982; 118:5.
6. Betterle C , Caretto A , De Zio A et al . Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (Clinical , latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo . Dermatologica 1985 ; 171:419-423.
7. Korgij W , Soltani K , Simjer S et al. Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in

vitiligo and alopecia areata : a retrospective study .
J.Cut Pathol 1984 ; 11:522-530.

8. Mc Burney EI. Vitiligo: Clinical picture and
pathogenesis . Arch Intern Med 1979 ;139:1295-1297.

9. Flowers PP , Sherertz EF. Immunological disorders
of the skin and mucous membranes. Med Clin North
America 1985;
69:657-673.

10. Lerner AB , Nordlund JJ . Vitiligo . What is it.
Is it important. JAMA 1978; 239:1183-1187.

11. Brenner W , Diem E , Gschnait F . Coincidence of
vitiligo , alopecia areata , onychodystrophy ,
localized scleroderma and lichen planus. Dermatologica
1979; 159(4):356-360.

12. Macaron K , Winter RJ , Traisman HS et al .
Vitiligo and juvenile diabetes mellitus. Arch Dermatol
1977; 113(11):1515-1517.

13. Naughton GK , Eisenger M , Bystryn JC. Detection
of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific
immunoprecipitation . J Invest Dermatol 1983 ; 81:540-
542.

14. Naughton GK , Eisenger M , Bystryn JC . Antibodies to human melanocytes in vitiligo . J Exp Med 1983 ;158:246-251.
15. Bystryn JC , Naughton GK . The significance of vitiligo antibodies . J Dermatol 1985 ; 12:1-9.
16. Ortonne JP . Vitiligo . Many hypothesis no clue. European Academy of Dermatology and Venereology Congress. 1991 , Athens. Abstract Book:24-25.
17. Hertz KC , Gazze LA , Kirkpatrick CH et al . Detection of antibodies to melanin-producing cells . N Eng J Med 1977; 22:634-637.
18. Naughton GK , Reggiardo D , Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo . J Am Acad Dermatol 1986 ; 15:978-981.
19. Norris DA , Kissenger RM , Naughton GM et al. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: Patients sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity . J Invest Dermatol 1988 ; 90:783-789.

20. Lerner AB , Kirkwood JM. Vitiligo: Can genetically abnormal melanocytes result in both vitiligo and melanoma within a single family . J Am Acad Dermatol 1984 ;11:696-701.
21. Naughton GK , Lipkin G , Bystryn JC . Expression of vitiligo antigen on a revertant line of hamster melanoma cells. J Invest Dermatol 1984 ; 83:317-319.
22. Slominsky A , Paus R , Bomirsky A . Hypothesis: possible role of the melatonin receptor in vitiligo: discussion paper. J R Soc Med 1989 ; 82:539-541.
23. Morohashi M , Hashimoto K , Goodman TF et al. Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi Syndrome. Arch Dermatol 1977 ; 113:755-756.
24. Westerhof W , Pavel S , Kammeyer A et al . Melanin-related markers of the skin pigmentary system. J Invest Dermatol . 1987 ; 89:78-81.
25. Tomita Y , Hariu A , Koto C et al . Radical production during tyrosinase reaction , dopa-melanin formation and Photoirradiation of Dopa-Melanin . J Invest Dermatol . 1984; 82:573-576.

26. Bleehan SS , Ebling FJ , Champion RH. Textbook of Dermatology . Fifth Edition 1992 . London:Blackwell Scientific . Champion RH , Burton JL , Ebling FJG. Disorders of skin color:1609-1612.
27. James O . Occupational vitiligo induced by p-tert-butylphenol. A systemic disease . Lancet 1977 ; Dec:1217-1219.
28. Puri N , Mojamdar M , Ramaiah A . Growth defects of melanocytes from vitiligo subjects are spontaneously corrected in vivo in repigmenting subjects and can be partially corrected by the addition of fibroblast-derived growth factors. Arch Dermatol Res 1989 ;281:178-184.
29. Mediano E , Nordlund JJ . Successful culture of adult human melanocytes obtained from normal and vitiligo donors. J Invest Dermatol 1990 ; 95:441-445.
30. Boissy RE , Liu YY , Medriano EE et al . Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalisation in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients . J Invest Dermatol 1991 ; 97:395-401.

31. Halder RM , Grimes PE , Cowan CA et al .
Childhood vitiligo . J Am Acad Dermatol 1987 ; 16:948-954.
32. Sweet RD . Vitiligo as a Koebner phenomenon .
Br J Dermatol 1978 ; 99:223-224.
33. Lever WF , Lever GS . Histopathology of Skin . 6.
Baskı , Philadelphia, JB Lippincott,1992;441-442.
34. Kao CH , Yu HS . Depletion and repopulation of
Langerhans Cells in nonsegmental type vitiligo . J
Dermatol 1990 ; 17:287-296.
35. Gokhale BB , Gokhale TB . Corticotropin and
vitiligo . Br J Dermatol 1976 ; 95:325.
36. Imamura S , Tagami M . Treatment of vitiligo with
oral corticosteroids . Dermatologica 1976 ; 153(3) :
179-185.
37. Gupta AK , Anderson TF . Psoralen photochemo-
therapy . J Am Acad Dermatol 1987 ; 17:703-734.
38. Grimes PE , Minus HR , Chacrabarti SG et al.
Determination of optimal topical photochemotherapy for
vitiligo. J Am Acad Dermatol 1982 ; 7:771-778.

39. Fitzpatrick TB , Arndt KA , Mofty AM et al. Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo. Arch Dermatol 1966 ; 93:589-600.
40. Anderson TF . Pediatric Phototherapy . Symposium on Pediatric Dermatology . Ped Clin North Am 1986:701-719.
41. Plott RT , Wagner RF . Modern treatment approaches to vitiligo . Cutis 1990 ; 45:311-316.
42. Ortonne JP , Mac Donald DM , Micaud A et al. PUVA-induced repigmentation of vitiligo. Br J Dermatol 1979 ; 101:1-12.
43. Ortel B , Tanew A , Honigsman H . Treatment of vitiligo with khellin and UVA . J Am Acad Dermatol 1988 ; 18:693-701.
44. Morliere P , Hönigsman H , Dietrich AD et al . Phototherapeutic , photobiologic and photosensitizing properties of khellin . J Invest Dermatol 1988 ; 90:720-724.

45. Monk B .Topical fluorouracil in vitiligo . Arch Dermatol 1985; 121:25-26.
46. Cormane RH , Siddiqui AH , Schutgens RBH . Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol Res 1985 ; 277:126-130.
47. Antoniou C , Schulpis H , Michas T et al . Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure . Int J Dermatol 1989 ; 545-547.
48. Ho VC , Lui H , Mclean D . Cyclosporine in nonpsoriatic dermatoses . J Am Acad Dermatol 1990; 23:1248-1259.
49. Halder BM , Phem HN , Breadon JY .Micropigmentation for the treatment of vitiligo. J Dermatol Surg Oncol 1989 ; 15:1092-1098
50. Mosher DB , Parish JA , Fitzpatrick TB . Monobenzylether of hydroquinone . Br J Dermatol 1977 ; 97:669-679.
51. Falabella R . Treatment of localized vitiligo by autologous minigrafting . Arch Dermatol 1988 ; 24:1649-1654.
52. Koja M . Epidermal grafting using the tops of suction blisters in the treatment of vitiligo . Arch

Dermatol 1988 ; 124:1656-1659.

53. Beck HI , Schmidt H. Graft exchange in vitiligo. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1986 ; 66:311-315.

54. Lerner AB , Halaban R , Klaus SN et al. Transplantation of human melanocytes . J Invest Dermatol 1987 ; 89:219-224.

55. Falabella R , Escobar C , Borrero I .Transplantation of in vitro cultured epidermis bearing melanocytes for repigmenting vitiligo . Arch Dermatol 1989 ; 21:257-264.

56. Falabella R , Escobar C , Borrero I . Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes . J Am Acad Dermatol 1992 ; 26:230-236.

57. Suvanprakorn P , Ananap S , Pongsomboon C . Melanocyte autologous grafting for the treatment of leucoderma. J Am Acad Dermatol 1985 ; 13:968-974.

58. Grauthier Y , Baseile JES . Autologous grafting with noncultured melanocytes . A simplified method for treatment of depigmented lesions . J Am Acad Dermatol 1992 ; 26:191-194.

59. Hatchome N , Kato T , Tagami H . Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by Koebner phenomenon . J Am Acad Dermatol 1990 ; 22:87-91.
60. Beutner GH , Sepulveda MR , Barnett EV . Quantitative studies of immunofluorescence staining. Bull WHO 1968; 39: 587-606.
61. Bancroft JD , Stevens A . Theory and Practice of Histological Techniques . 2. Baski, Edinburg:Churchill Livingstone, 1982 ;255-256.
62. Marascullo LA , Mc Sweeney M . Nonparametric and distrubition free methods for the social sciences . California . Brooks Cole . 1977 . Chi square:100-168.
63. Schallreuter KU , Pittelkow MR , Wood JM . Free radical reduction by thioredoxin reductase at the surface of normal and vitiliginous human keratinocytes J Invest Dermatol 1990 ; 95:441-445.
64. Cui J , Shen L , Wang G . Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo . J Invest Dermatol 1991 ;97:410-416.

65. Griffiths C . Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis . J Am Acad Dermatol 1990 ; 23:1242-1247.

66. Gupta AK , Ellis CN , Nicholoff BJ et al . Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses . Arch Dermatol 1990 ; 126:339-350.

67. Ho VC , Griffiths CE , Ellis CN et al . Intralesional cyclosporine in the treatment of psoriasis . J Am Acad Dermatol 1990 ; 22:94-100.

68. Baker BS , Powles AV , Savage CR et al . Intralesional cyclosporine in psoriasis : effects on the T lymphocyte and dendritic cell subpopulations . Br J Dermatol 1989 ; 120:207-213.