



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI



**VİTİLİGO HASTALIĞININ ETYOPATOGENEZİNDE
MİKROKİMERİZMİN ROLÜ**

**Dr. PINAR İNANDIOĞLU KURTULUŞ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. ÜMİT TÜRSEN**

MERSİN - 2011



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI



VİTİLİGO HASTALIĞININ ETYOPATOGENEZİNDE MİKROKİMERİZMİN ROLÜ

Dr. PINAR İNANDIOĞLU KURTULUŞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. ÜMİT TÜRSEN

Bu tez, BAP-TF DTB (Pİ) 2010-4 TU protokol no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN - 2011

TEŞEKKÜR

Her asistanın sahip olmak isteyeceği çok değerli hocam, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU'na öncelikle mesleki, ahlaki değerleri, bilgileri ile beni eğittiği ve sıkıntılı anlarımda da manevi desteği ile her zaman yanımda olduğu için sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgileri ve etik davranış biçimi ile kendime örnek aldığım, hoşgörü ve desteği ile yanımda olan ve zor zamanlarımda destek olan değerli hocam Mersin Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin planlanmasında ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, benden yardımlarını esirgemeyen, sabır ve titizlikle yanımda olan, dertlerimi de dinleyip destek olan değerli hocam Doç Dr. Ümit TÜRSEN'e sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi sürecimde mesleki ve akademik alanda yetişmemde emeği geçen, değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşın KÖKTÜRK'e, Doç. Dr. Ayça CORDAN YAZICI'ya ve Doç Dr. Kıymet BAZ'a sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Dilek ÜSTÜNSOY, Dr. Ulaş GÜVENÇ, Dr. Ayşegül USTA GÜNEY, Dr. Anıl Güsel BAHALI, Dr. Ruken ALP, Dr. Deniz KAYA, Dr. Pınar DURSUN, Dr. Bilal BULUT'a ve yardımlarından dolayı ultraviyole tedavi ünitesinden sorumlu Hemşire Özgül BAYBURTLU'ya

Rotasyon sürecimde eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları ile Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarına

Tezimin genetik çalışmalarını yürüten Mersin Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Emin Erdal'a, araştırma görevlisi Fatma Söylemez'e, istatistiksel analizleri yürüten Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç Dr. Bahar Taşdelen'e ve öğretim görevlisi Semra Erdoğan'a

Bu çalışmaya ilgi ve sevgiyle katılan tüm hastalarımın teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Sevgileri ile büyüdüğüm abla ve ağabeylerime

Beni yetiştirip bugünlere getiren ve şimdi de yalnız benim değil eşimin ve çocuğumun da yanında olan uzmanlık eğitimimiz boyunca da her türlü desteklerini bizden esirgemeyen, bebeğimi büyüten sevgili annem Güler İNANDIOĞLU ve babam Necdet İNANDIOĞLU'na sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Varlığı, sonsuz sabrı, desteği ve anlayışı için canım, sevgili eşim, Dr Umut Can KURTULUŞ'a, aramıza katılımı ile hayatımıza anlam, neşe ve ışık katan ailemizin birtanesi canım bebeğim, prensesim Alya Gülnur KURTULUŞ'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Pınar İNANDIOĞLU KURTULUŞ

2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖZET	6
İngilizce Özet	7
Giriş Amaç	8
Genel Bilgiler	9
Vitiligo	9
Epidemiyoloji	10
Vitiligonun Genetiği	11
Etyopatogenez	13
Otoimmün Hipotez	16
Klinik Bulgular	20
Vitiligonun Sınıflandırılması	22
Tanı-Ayırıcı Tanı	25
Tedavi	26
Seyir ve Prognoz	27
Mikrokimerizm	31
GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
Yöntem	36
SRY varlığının ve kantitasyonunun belirlenmesi	37
İstatistiksel Değerlendirme	45
BULGULAR	46
TARTIŞMA	56
SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	71

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	91
ŞEKİLLER DİZİNİ	92
TABLolar DİZİNİ	93

ÖZET

Vitiligo melanosit yıkımı ile seyreden, deri ve mukozalarda renk kaybı ile giden bir hastalıktır. Etyolojisinde otoimmün hipotezler üzerinde durulmaktadır. Bazı literatür bulgularına göre kadınlarda ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir

Mikrokimerizm bir bireyde başka bir bireye ait DNA'nın varlığıdır. Bunun en sık örneği gebelik sırasında fetomaternal hücre geçişidir. Bunun dışında hematopoietik hücre ve solid organ nakli ve kan transfüzyonu gibi iyatrojenik nedenler de bulunmaktadır. Literatürde çeşitli otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde mikrokimerizmin rolünü araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Bildiğimiz kadarıyla vitiligo hastalığı ile mikrokimerizm ilişkisine dair herhangi bir araştırma bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki amacımız otoimmün bir hastalık olan vitiligonun etyopatogenezinde mikrokimerizmin rolünün olup olmadığını araştırmak ve bulguları literatür bilgileri eşliğinde değerlendirmektir.

Yaptığımız çalışmada fetal mikrokimerizmin göstergesi olarak hastalarımız ve kontrol grubumuzda SRY gen varlığını araştırıldı. Hasta grubu 2005-2010 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri 105 vitiligolu bayandan oluşturuldu. Hasta grubu kendi arasında erkek çocuk sahibi olan (Grup 1) ve olmayanlar (Grup 2) şeklinde ikiye ayrıldı. Grup 1'de 54 hasta, Grup 2'de ise 51 hasta vardı. Kontrol grubu ise 103 sağlıklı bayandan oluşturuldu. Bunlar Grup 3 ve Grup 4 olarak ayrılıp sırasıyla 51'i erkek, 52'si ise kız çocuğu olan ya da nullipar bayandan oluşturuldu.

Hasta grubu vitiligo klinik tipine göre sınıflandırıldı. Segmental vitiligonun etyolojisinden nöral hipotez sorumlu tutulduğu için segmental vitiligo hastaları çalışmamıza alınmadı. Toplam 105 hastanın 89'u (%84.5) vulgar, 6'sı (%5.7) universal ve 10'u (%9.5) akrofasiyal tipteydi.

Toplam 105 hastanın 37'sinde (%36,2) ve 103 kişilik sağlıklı kontrol grubunun 4'ünde (%3,9) SRY varlığı gösterilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında SRY varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.0001$).

Çalışmamızın sonucunda vitiligonun etyopatogenezinde mikrokimerizmin rolü olabileceği düşünölmekle birlikte daha geniş hasta sayıları içeren çalışmalarla bu bulgunun desteklenmesi gerektiği görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo, mikrokimerizm

ABSTRACT

Vitiligo is a disease that is progressing by melanocyte destruction and pigment loss on skin and mucosal surfaces. Autoimmunity is the most emphasized etiopathogenetic factor. Vitiligo is seen more in young adults and women according to some literature knowledge.

Microchimerism is existence of an allogeneic DNA in a living creature. The most frequent sample is fetomaternal cell trafficking during pregnancy. Hematopoietic cell, solid organ transplantation and blood transfusion are iatrogenic causes. There are variable studies investigating the role of microchimerism on etiopathogenesis of autoimmune diseases. To our knowledge, no report has investigated the relationship between the microchimerism and vitiligo.

We aimed to investigate the possible role of microchimerism on the vitiligo as autoimmune skin disease.

We analysed SRY gene as indicator of fetal microchimerism in our patient and healthy control groups. Patients were 105 women with vitiligo over 18 years old who had applied to our clinic between 2005–2010. Patients divided into two groups as group 1 with 54 patients having son and group 2 with 51 patients being nullipar or having daughter. Control women are also divided into two groups according to having or not having son as Group 3 (n=51) and Group 4 (n=52) respectively.

Patients are classified according to the clinical type. A total of 105 patients, 89 were vulgaris type, 6 were universal type, and 10 were acrofacial type vitiligo. Segmental vitiligo was not included to the study because being of neural origin.

A total of 105 patients, 37 of them (%36,2) and 4 of 103 control women (%3,9) showed SRY gene presence. The difference between patient and control group was statistically significant ($p < 0.0001$).

As result of our study microchimerism may be associated with the etiopathogenesis of vitiligo. But we think there is a need for larger series of studies to support this hypothesis.

Key Words: Vitiligo, microchimerism

GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo depigmente, keskin sınırlı makül veya plaklarla seyreden, melanosit hasarına bağlı bir deri hastalığıdır. Etyolojisinde özellikle nöral, self destrüksiyon ve otoimmün hipotezler üzerinde durulmaktadır. Melanosit hasarının otoimmün nedenlere bağlı olduğu hipotezi ön plandadır.

Son yıllarda çeşitli otoimmün hastalıkların etyolojisinde mikrokimerizmin varlığını destekleyen bulgular bulunmaktadır. Mikrokimerizm, bir bireyde başka bir bireye ait az miktarda DNA varlığıdır. Otoimmün hastalıkların özellikle sklerodermanın histolojik ve klinik yapılarının Graft Versus Host Hastalığı ile benzer olması ve kemik iliği ya da solid organ nakli sonrası otoimmün hastalıkların sık görülmesi, fetal mikrokimerizmin de kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık görülmesinin sebebi olabileceğini düşündürmüştür. Bunu destekleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Otoimmün bir hastalık olması ve bugüne kadar vitiligo hastalığı ile mikrokimerizm ilişkisini araştıran bir çalışma olmaması nedeni ile biz de vitiligo hastalığının etyopatogenezinde fetal mikrokimerizmin rolünü araştırmak istedik.

GENEL BİLGİLER

VİTİLİGO

Tanım

Vitiligo; tebeşir veya süt beyazı renğinde, yuvarlak veya oval şekilli, boyutları birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen lezyonlarla karakterize, çeşitli klinik tipleri olan melanosit hasarına bağlı oluşan bir deri hastalığıdır¹.

Tarihçe

Vitiligo dikkat çekici görüntü oluşturmasından dolayı çok eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Vitiligo hakkındaki ilk yazılı belgelere Eber papirüslerinde rastlanmakta olup, lepra ile vitiligonun birbirinden farklı hastalıklar olduğu belirtilmiştir². Hastalığın isminin Latince iz, kusur, eksiklik anlamındaki vitium veya dana derisindeki beyaz leke anlamına gelen vitelius kelimelerinden köken aldığı düşünülmektedir^{2,3}. Tarih boyunca değişik kaynaklarda farklı şekillerde isimlendirilmiştir. Milattan önce 1500-1000 yıllarındaki Hint kaynaklarında derideki beyaz yamalar için kilas (kil: beyaz, as: uzaklaştırma), svitra (genişleyen beyaz) ve palita (gri, yağlı) kelimeleri kullanılmıştır. Milattan sonra 1.yüzyılda yaşamış olan Romalı bilim adamı Aulus Cornelius Celsus De Medica adlı eserinde vitiligo kelimesini ilk kullanan kişidir⁴.

Epidemiyoloji

Vitiligo tüm ırklarda, sıklıkla 10-30 yaş arası görülen bir cilt hastalığı olup, %25-30 hastada aile öyküsü bulunmaktadır⁵. Bazı araştırmacılar vitiligo ile etnik kökenin ilişkili olduğunu savunurken^{6,7}, yapılan birçok çalışmada ırklar arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır⁸. Vitiligonun tüm dünyadaki sıklığının %1-2 arasında olduğu düşünülmektedir¹. Bir çalışmada vitiligonun genç erişkinler ve kadınlarda daha sık olduğu gösterilmiş iken⁵, başka bir çalışmada sıklığın heriki cinste eşit olduğu bildirilmiştir⁹. Kozmetik nedenlerle hastaneye başvuru oranının kadınlarda erkeklerden fazla olması nedeniyle, hastalığın literatürde kadınlarda daha fazla görüldüğü sonucunu ortaya çıkarttığı düşünülmektedir¹⁰.

Danimarka'da yapılan bir çalışmada sıklığı %0,38 iken⁶, Hindistan' daki çocuklarda sıklığının %2,5 olduğu görülmüştür¹¹. Çin'de yapılan bir çalışmada ise yaygınlığı %0,093 olarak tespit edilirken, cinsiyete veya yerleşim yerine göre farklılık olmadığı tespit edilmiştir¹². Nijerya'da bir hastanede yapılan çalışmada ise sıklık %6 olarak belirlenmiş olup, bu yüksek değerler siyah ırkta beyaz renkli lezyonlar nedeniyle rahatsız edici görüntüye bağlı hastaneye başvuru sıklığının artmış olması şeklinde yorumlanmıştır¹³. Yine farklı çalışmalarda Bangladeş'te %0,4¹⁴, Libya'da %0,33 olarak bulunmuştur¹⁵. Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastalığın sıklığı %0,5 olarak tespit edilmekle birlikte, kadın-erkek oranları eşit olarak saptanmıştır¹⁶. Yine Türkiye'de poliklinik başvuruları değerlendirilerek yapılan bir çalışmada Van'da %0,71, Amasya yöresinde %0,63, Göller bölgesinde %0,95, Elazığ yöresinde %1,09 oranında vitiligo olgusuna rastlandığı bildirilmiştir¹⁷.

Vitiligonun Genetiği

Vitiligonun ailesel yatkınlığı 1933'den beri bildirilmiş olup, hastalığın alta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve genetik faktörlerin vitiligonun gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüştür¹⁸. Vitiligolu hastaların %30'dan fazlasında bir aile üyesinin ve %21'den fazlasında da birinci kuşak aile üyelerinin etkilenebildiği tespit edilmiştir^{19,20}. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalar içerisinde vitiligo görülme sıklığı %11.5 olarak bulunmuştur²¹. Bir genetik faktörün rol oynadığı konusunda şüphe yoktur²². Ancak vitiligonun basit otozomal dominant veya resesif Mendelian paternde kalıtımı yoktur¹. Çoğu araştırmacı hastalığın daha büyük olasılıkla multifaktöriyel ve poligenik tabanlı olduğunu ^{düşünmektedir}¹.

Yapılan bir çalışmada erken başlangıçlı vitiligolu hastalarda etkilenmiş akraba sayısının arttığı ve hastalığın daha yaygın tutulum gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgu erken başlangıçlı hastalığın patogenezinde, nispeten daha fazla genetik komponent olduğunu düşündürmektedir²⁰.

Ailesel vakalarda erken başlangıç yaşı ve artan genetik uzaklık ile, genetik uzaklık arttıkça hastalık riskinin düşmesi poligenik kalıtımın karakteristik özellikleri olup, kalıtım incelemeleri en azından 3 veya 4 major lokusun kompleks interaktif bir halde vitiligodan sorumlu olabileceğini öne sürmektedir^{20,23}. Erken başlangıçlı olan hastalarda (30 yaş öncesi) vitiligo

inkomplet penetrasyonla beraber dominant bir kalıtım şekli izler. Resesif bir genotip ve belirli çevresel tetikleyiciler ile ortaya çıkan vitiligoya bir eğilim olması geç başlangıçlı vitiligonun kalıtım paternini açıklıyor gibi görünmektedir²⁴. Bu ve diğer veriler jeneralize vitiligoda major genetik bir komponentin varlığını desteklemektedir. Bunun yanı sıra ikizlerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki jeneralize vitiligonun patogenezinde genetik önemli bir rol oynamakla birlikte nongenetik faktörler de oldukça önemli olmalıdır²⁵.

İnsan lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma değişik bulgular göstermiştir¹. Belirli HLA haplotipleri, vitiligoya ait aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve popülasyonun yaşadığı coğrafya ile güçlü olarak ilişkilidir^{26,28}. HLA inceleyen vaka kontrol çalışmaları tutarlı şekilde göstermiştir ki HLA DR4 ile vitiligo arasında pozitif bir ilişki, HLA DR3 ile negatif bir ilişki vardır. Rapor edilmiş diğer ilişkiler ise DW7, DR7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 ve DR52'dir²⁹. HLA lokusunun MHC Klas 2 bölgesinde bulunan gen polimorfizmi, tip1 diyabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur^{30,31}. Bir diğer çalışmada B13, BW 35, BW 60, A2 antijen mevcudiyeti ile vitiligo arasında belirgin bir ilgi olduğu gösterilmiştir³². Yapılan başka bir çalışmada erken yaşta başlayan ve ailesel jeneralize vitiligolu hastalarda HLA class II haplotip DRB1*04-DQB1*0301 artmış, DRB1*15-DQB1*0602 azalmış olarak tespit edilmiştir³³. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise Türk toplumunda DRB1*03, DRB1*04 ve DRB1*07 alellerinin vitiligolu hastalarda genetik belirteç olduğu bildirilmiştir³⁴.

Kontrollerle karşılaştırıldığında kültüre vitiligo melanositlerinde DNA sentezi, tirozinaz aktivitesi ve UVB'ye cevapta anlamlı bir fark gösterilmemiş olmakla birlikte, bu melanositlerde uzun süreli kültürlerde spesifik sitolitik değişiklikler görülmüştür. Bu melanositlerde herediter ve intrinsik bir defekt olabileceğini de düşündürmektedir³⁵.

Vitiligo melanositlerindeki kromozom 2p16'da haritalanan VIT1 transkript ekspresyonu ile artan hatalı eşleşmiş tamir geni hMSH6'nın ekspresyonu arasında bağ vardır. Bu ikisinin yüksek seviyelerinin vitiliginöz melanositlerdeki artan DNA hasarından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür³⁶.

Vitiligo ile ilişkili olabilecek genlerin araştırıldığı çalışmalarda ACE genotip dağılımı ve alel sıklığının vitiligolularda fazla olduğu³⁷, TAP-1 geninin

erken başlangıçlı vitiligo ile ilişkili olduğu³⁸, T hücre reseptör genini kodlayan bir gen olan CTLA-4'ün ise izole vitiligo ile ilişkili olmayıp, otoimmün hastalıklarla birliktelik gösteren vitiligo ile belirgin olarak ilişki olduğu tespit edilmiştir^{39,40}.

Bir çalışmada katalaz gen defektinin de hücre hasarına neden olabileceği düşünülmüştür^{1,41}. Yine başka bir çalışmada Guanozin trifosfat siklohidrolaz I genindeki missense mutasyonların vitiligoya neden olabileceği kaydedilmiştir⁴².

Vitiligodan sorumlu genler henüz tanımlanamamıştır¹. Vitiligodaki kesin genetik defektler halen açıklanmayı beklemektedir. Günümüzdeki veriler bu konuda fikir birliğini zorlaştırmaktadır ve daha çok hastalığın multifaktöriyel yönüne dikkat çekirici niteliktedir⁴³.

ETYOPATOGENEZ

Vitiligonun patogenezinde tartışılmaz bir gerçek şudur ki tutulan beyaz maküllerde hiç melanosit bulunmaz. Bundan dolayı vitiligo patogenezi üzerine teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır.

Vitiligoyu açıklayıcı 3 temel hipotez mevcuttur. Bunlar; nöral hipotez, self destrüksiyon hipotezi ve immün hipotezdir⁴⁴.

Nöral Hipotez

Nöral hipotez, stres ve ciddi emosyonel travmanın vitiligoyu başlatabileceği veya tetikleyebileceği gözlemlerine dayanmaktadır⁴⁵. Sinir uçlarından salgılanan nörokimyasal mediatörler ile melanositlerin etkileşimi nöral hipotezin temelidir^{32,46-49}. Melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik kökeni ve segmental vitiligonun dermatomal yayılımı bu bakış açısını desteklemek için ortaya konulan söylemlerdir. Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarından melanositler üzerinde toksik etki gösteren nörokimyasal medyatörler salınmaktadır⁵⁰.

Vitiligolu hastalarda olası nöronal değişiklikleri yansıtan lokal fizyolojik anormallikler rapor edilmiştir ve yeni medyatörlerin keşfi bunların vitiligonun patogenezindeki olası rolü üzerine çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Vitiligolu deride nöropeptidlerin dengesinde değişim söz konusudur, β endorfin ve metenkefalin salınımında da bozukluklar rapor edilmiştir²⁹. Klinik olarak segmental tutulumun olması, lezyonlu alanda terleme ve lokal ısı artışı, kanama zamanının uzaması, hastalığın emosyonel stres sonrasında başlayabilmesi

nöral hipotezi destekleyici bulgulardır^{32,49}. Ayrıca lezyon ortasında ve etrafında otonomik sinir hücrelerinde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler ve dermal Schwann hücrelerinin %75' inde bazal membranda kalınlaşma gözlenmiştir⁴.

Bu değişikliklerin melanositotoksik bileşiklerin üretimini arttırarak ve melanositlerin doğal detoksifikasyon sisteminde azalmaya yol açarak melanosit fonksiyon bozukluğuna ve melanosit hasarına neden olduğu söylenebilir¹.

Ayrıca viral ensefalit, multipl skleroz, tuberosklerosis, nörofibromatozis ve Horner sendromu gibi sinir sistemini ilgilendiren bazı hastalıklara da vitiligonun eşlik ettiği görülmektedir⁴⁷. Lepramatöz leprada artmış vitiligo prevalansı, melanogenezin sinirsel kontrolünün kaybı sonucu olabileceği düşünülmektedir⁴⁸.

Derideki nöropeptidlerin yaygın dağılımının keşfi ve onların bir kısmının melanosit farklılaşmasını düzenleme kabiliyeti olduğunun ortaya konulması nöral hipotezi daha da güçlendirmiştir. İmmünohistolojik çalışmalarda Nöropeptid Y (NPY)'ye karşı belirgin reaktivite ve miktar artışı saptanmıştır. Nöropeptid Y seviyesinde saptanan bu artışın melanosit hasarına neden olduğu ve immünolojik mekanizmaların aktivasyonunu başlatabileceği düşünülmektedir^{1,51}. Nöropeptid Y'nin vitiligo patogenezinde hem immünolojik hem de non-immünolojik yolla rol oynadığı ileri sürülmektedir. İntraepidermal sinir uçlarındaki sinir liflerinin melanositlerle teması, NPY'nin melanositlere doğrudan etki ettiğini düşündürürken, NPY'nin melanosit gelişiminde potent inhibitör olarak kabul edilen TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ üretimi yoluyla dolaylı bir etkiye de neden olduğu ileri sürülmektedir⁵².

Vitiligo hastalarının lezyon alanlarının kenarında TNF- α , intrasellüler adezyon molekülü (intracellular adhesion molecule: ICAM-1) ve INF- γ düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bir in vitro çalışmada melanositlerde nörotensin, nöropeptid, uyarılmış TNF- α düzeyleri normale göre 500 kat ve ultraviyole B (UVB) sonrasına göre ise 50 kat daha yüksek seviyede bulunmuştur. Bu da nörolojik kontrol olasılığını desteklemektedir^{4,53}.

Bazı çalışmalarda vitiligolu hastalarda asetilkoline bağlı depigmentasyon bildirilmiştir. Yaşlandıkça saçların beyazlaşmasının saçlarda kolinesteraz miktarının azalmasına dolayısıyla asetilkolin miktarının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Böylece artan asetilkolin miktarının depigmentasyona neden olabileceği bildirilmiştir^{32, 48, 49}. Nöral hipotezi destekleyen diğer biyokimyasal

bulgulardan biri de epinefrin ile ilgili olanıdır. Tirozin hem epinefrin, hem de melanin sentezinde bir substrattır. Epinefrinin ratlara enjekte edildiğinde depigmentasyona neden olduğu gösterilmiştir. Epinefrin ve melanin prekürsörleri arasındaki kimyasal benzerlikler nedeniyle, epinefrin oluşumu esnasında sinir uçlarından salınan çeşitli ara ürünlerin melanositlerde hasara neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca depigmente alanlardaki keratinositlerde, beta adrenerjik reseptörlerle ilişkili kalsiyum transportunda defekt bulunmuştur. Bu hücreler presinaptik sinir sonlanmasından bağımsız olarak katekolamin sentezleyebilmektedir. Vitiligolu hastalarda epidermal ve plazma norepinefrin düzeylerinin yüksek olduğu da gösterilmiştir^{1,4}. Katekolamin metabolitlerinin özellikle hastalığın erken fazında idrardaki düzeylerinde artışlar saptanmıştır⁵⁴. Başka bir çalışmada da erken, aktif veya yakın zamanda aktive olan vitiligolu hastalarda dopamin metaboliti olan homovanilik asit, norepinefrin ve epinefrin metaboliti olan vanilmandelik asitin idrar yoluyla atılımının arttığı belgelenmiştir⁵⁵.

Tüm bu gözlemler vitiligodaki melanosit dejenerasyonu ve/veya hasarlanmasında nöropeptidlerin kritik oyuncular olabileceğini düşündürmektedir²⁹. Ancak vitiligoda sinir sisteminin rolü (eğer varsa zayıfça tanımlanmıştır) için klinik kanıt bulunmamaktadır. Öyle ki segmental vitiligonun dermatomal veya polidermatomal yayılımı aslında psödodermatomaldır¹.

Self Destrüksiyon Hipotezi (Otositotoksik Teori veya Oksidatif Stres Teorisi)

İlk olarak Lerner tarafından ortaya konmuş olan bu hipoteze göre vitiligoda melanositler melanogenezis yolundaki toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu mekanizmayı yitirmişlerdir¹. Bu self destrüksiyon veya kimyasal hipotez modeli, melanin sentezi metabolitlerinin veya ara maddelerinin toplanmasını ve melanositleri yok etmesini tanımlar⁵⁰. Etkilenmiş bireylerin, melanositleri akümüle eden ve melanositlerin hasarına neden olan serbest radikaller gibi toksik prekürsörlerle başetmek veya bu prekürsörleri elimine etmekte intrinsik bir defekte sahip oldukları düşünülür⁵⁶. Çok sayıda melanin prekürsörünün toksik potansiyeli iyi bilinmektedir. Ayrıca bozulmuş melanogenez sonucu oluşan değişmiş melanositin kendi içindeki

maddelere veya değişmiş yüzey antijenine karşı otoimmün yanıtı provoke ettiği de öne sürülmektedir³².

Melanin sentezi sırasında oluşan tirozin analogları ve aynı zamanda dopa, dopakrom ve 5,6-dihidroksiindol gibi ara ürünler melanositlere toksik etki eder. Normal melanositler bu ara ürünleri kendi koruma mekanizmalarıyla uzaklaştırır. Vitiligolu hastalarda koruyucu mekanizmaların bozuk olduğu ileri sürülmektedir^{10,57}.

Monometil ve hidrokinonun monobenzil eteri gibi kimyasallar vitiligodan klinik ve histolojik olarak ayırt edilemeyen vitiligo benzeri hipomelanozis oluştururlar¹. Yapısal olarak tirozine benzeyen yüksek konsantrasyondaki fenolik bileşiklere maruz kalan bazı işçilerde vitiligodan ayrılamayan lökoderma gelişmesi de bu hipotezi destekler niteliktedir¹⁸.

Katalaz enzimi süperoksit radikalini suya indirgemektedir. Vitiligolu hastaların epidermisinde artmış oksidatif strese dair kanıtlar gösteren raporlar vardır (58). Vitiligoda yüksek epidermal hidrojen peroksit (H₂O₂) seviyelerinin varlığı ortaya konulmuştur. Bunun sebebi vitiligolu hastaların pigmente ve depigmente derilerinde düşük epidermal katalaz seviyeleridir (1,18). Bu bulgular vitiligoda artmış epidermal H₂O₂ üretiminden kaynaklanan major bir stres varlığını göstermektedir¹. Böylece hidroksil radikali melanini etkilemekte ve lipid peroksidasyon reaksiyonları yolu ile membran hasarına neden olmaktadır. Azalmış katalaz seviyesinin yanında E vitamini artışı, reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini azaltmak için koruyucu bir mekanizma olarak yorumlanmıştır⁵⁹. Farklı klinik çalışmalarda oksijen radikallerine karşı savunmada rol oynayan glutatyonun ve glutatyon peroksidaz enziminin seviyelerinin vitiligolu hastaların kanında azaldığı tespit edilmiştir⁶⁰.

Serbest oksijen radikalleri daha çok mitokondrilerde hasar oluşturur. Vitiligolu hastalarda serbest oksijen radikalleri ile antioksidanlar arasındaki dengesizliğin, mitokondrilerdeki bozukluğa bağlı olduğu ileri sürülmektedir⁶¹.

İn vitro şartlarda da normal insan melanositleri hidroperoksite karşı artmış bir duyarlılık göstermektedir. Bu hücrelerin H₂O₂ sitotoksitesine karşı korunabilmesi in vitro şartlarda kültür ortamına katalaz eklenmesi ile sağlanabilir⁵⁹.

Otoimmün Hipotez

Vitiligonun çok sayıda otoimmün olduğu düşünölen hastalık ile birlikteliği ve ciltteki inflamatuvar değişiklikler üzerine kurulmuş bir hipotezdir^{1, 32, 44}. Asıl görevi canlıyı ultraviyole ışığından korumak olan melanositlerin immün sistem ile bağlantısı yeni anlaşılmaktadır. Melanositler major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class 1 ve 2 moleküllerini, ICAM-1'i ve vasköler adezyon molekölü (VCAM-1)'nü aynı zamanda interlökin IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve Transforme edici büyüme faktörü 1 (TGF-1)' i salgılamaktadır. Melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanısıra T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev alıyor olabilecekleri de düşünölmektedir⁶². Bu bulgular melanositlerin de immün sistem içinde değerlendirilmesini sağlamakta ve vitiligonun immün sistemle bağlantısına daha çok ağırlık verilmesi gerekliliğini göstermektedir⁶³.

Bazı vitiligo hastalarında melanositlere veya diğer hücrelere karđı anormal immün reaksiyonların oluşumu ile sonuçlanan otoimmüniteye genetik bir yatkınlıklarının olması hastalığın primer nedeni olabilir. Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler MHC Class 2 HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir tabanının olabileceğine dair dolaylı bir kanıt olabilir. Hastalık değişik HLA grupları ile ilişkilili olabilese de HLA DR4 aleli ile vitiligonun belirgin ilişkisi değişik popölasyonlarda rapor edilmiştir (64). Vitiligolu hastalarda multipl glandöler yetersizlikler, tiroid hastalıkları, pernisyöz anemi, tip 1 diyabetes mellitus (DM), Addison hastalığı ve otoimmün hipoparatiroidizm gibi otoimmün hastalıklara daha sık rastlanmaktadır^{1, 26, 32, 44}.

Hastalarda hem hümmoral hem de hüccresel immünitede değişiklikler olur⁶⁵. Symth tavuklarında yapılan bursektomi ve T hücre immün cevabı selektif olarak inhibe eden siklosporin A verilmesi vitiligonun şiddetini azaltırken, ortaya çıkmasını da geciktirmiştir ki bu da patogeneizde, hem hümmoral hem de hüccresel immün yanıtın rolünü desteklemektedir⁶⁶. Ancak vitiligoda hüccresel immünitenin rolüne ait kanıtlar daha güçlüdür¹. Mozzanica ve arkadaşları aktif vitiligolu hastalarda T hücre alt tipleri için dikkat çekici normal durumdan uzaklaşmalar tespit etmişler, hüccresel immünitenin vitiligonun patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir⁶⁷. İmmünohistokimyasal çalışmalar jeneralize vitiligoda (CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile CD68+ makrofajlar dahil) immünositlerin tutulmuş derinin çevresinde varlığını göstermektedir⁶⁴. Bu T

hücre infiltrasyonu içinde CD8+ T hücrelerinin baskınlığı göze çarpmaktadır⁶⁸⁻⁷⁰. Vitiligoda fonksiyonu bilinmeyen melanosit spesifik protein (Melan A) CD8+ hücreler mevcuttur ve bunların fazlalığı hastalığın yayılımı ve progresyonu ile korelasyon göstermektedir^{70,71}.

Son yapılan çalışmalarda hastaların periferik dolaşımlarında melanosite özgü diferansiyasyon antijenlerinden biri olan kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni (CLA) eksprese eden melan-A/MART-1, tirozinaz ve gp100'e karşı spesifik CD8+ T hücreleri gösterilmiştir^{1,70}. Deride bulunan kutanöz lenfosit ile ilişkili reseptör antijeni ve bunların sıklığı depigmentasyonun yayılımı ile paralellik göstermektedir⁶⁴. Bu bulgu perilezyonel deri biyopsilerinde de tespit edilmiştir⁶⁸. Dahası CD8+ T lenfositlerin HLA uyumlu melanositlere karşı sitotoksitesi de gösterilmiştir⁷². Melan-A/MART-1 spesifik CD8+ T hücreleri melanomlu hastalarda Melan-A/MART-1 spesifik CD8+ T hücre klonlarının infüzyonunu takiben melanositlerin kaybolduğu inflamatuvar lezyonlarda da gösterilmiştir⁴⁷. Ayrıca HLA DR, IL-2 reseptör ve interferon gama reseptör ekspresyonunun arttığına dair de kanıtlar vardır^{64,66}. T lenfosit fonksiyon göstergesi olan IgG immünglobulinin migrasyon inhibisyon faktör seviyesinin ve sirküler immün kompleks düzeyinin aktif vitiligolu hastalarda belirgin olarak artmış olduğu saptanmıştır^{32,73}.

İmmün hücrelerin fonksiyonlarının çoğu sitokinler aracılığı ile yürütülür ve vitiligo hastalarında bu moleküllerin varlığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Çözünebilir interlökin reseptör 2 (sIL-2R)'nin serum seviyeleri in vivo immün aktivasyonu monitörize etmek için kullanılabilir ve artmış seviyeler T hücre aracılı immün hastalıkla ilişki gösterir. Vitiligo hastalarındaki sIL-2R seviyesi kontrol grubuna göre belirgin artmıştır, bu durum T hücrelerinin aktivasyonunun vitiligo patogenezinin bir komponenti olabileceğini gösterir^{74,75}. Mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi de vitiligolu hastalarda yükselmiştir⁷⁶. Bu sitokin melanositlerdeki ICAM-1 üretimini indükleyebilir, bu daha sonra lökosit melanosit etkileşimini kolaylaştırır ve pigment hücresinin immünolojik hasarlanmasına yol açar^{63,64}. Yine IL-6'nın, fokal ve jeneralize tip vitiligoda yükselip, segmental tipte değişim göstermemesi de, segmental ve nonsegmental vitiligoda farklı patolojilerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir⁷⁷. 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 granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) seviyesi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aktif vitiligo hastalarında azalmıştır⁷⁶. Bu sitokinin melanositler için büyüme faktörü olarak rol oynadığı bulunmuştur ve 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 edilmektedir⁶⁴. Başka bir çalışmada T hücreleri ve makrofajların inflamatuvar vitiligolu hastaların derisinde bulunmasının melanositlerin kaybolması ile paralellik gösterdiği bulunmuştur. Bu araştırmacılar aynı zamanda aktif vitiligolu hastaların biyopsi örneklerinde CD4/CD8 oranında azalmayı da göstermiştir⁷⁸.

CD4 ve özellikle CD8 (+) T hücreleri aktif hastalık boyunca melanosit hasarı ile ilişkilidir⁷⁹. HLA-A2 ile sınırlı melanosite spesifik CLA (+) CD8 T lenfositlerinin varlığı hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir¹. HLA bağlantıları vitiligoda T hücre aracılı immüniteyi destekleyen bir bulgudur⁸⁰. Başka bir çalışmada nonsegmental vitiligoda hastalığın otoimmün tabanı olduğunu güçlü bir şekilde işaret eden T hücre disregülasyonu ile birlikte HLA DR ekspresyonunda artış saptanmıştır⁸¹.

Perilezyonel deride daha belirgin olmak üzere vitiligo lezyonlarında makrofaj infiltrasyonu gösterilmiştir. Makrofajların kutanöz T lenfositler ile apoptozisin indüklendiği melanositlerin temizlenmesinde rol alması muhtemeldir⁶⁸. Çeşitli çalışmalarda vitiliginöz deride Langerhans hücrelerinin sayıları ise aynı hastaların pigmente derileri ya da sağlıklı kontrollere göre normal, artmış⁶³ ve azalmış⁶⁸ olarak bulunmuştur. Langerhans hücreleri epidermisteki T hücrelerine antijen sunumunda rol almaktadır. Bunların sayılarında herhangi bir artışın vitiligo lezyonlarında oluşan melanosit hasarındaki immünolojik sürece katkısı olduğu düşünülebilir⁶⁴. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda normal derideki pigment hücresi ile karşılaştırıldığında vitiligoda perilezyonel melanositlerden kaynaklanan ICAM-1 ve MHC Class 2 antijeni HLA DR'nin anormal üretimi gösterilmiştir^{68,82}. Bu moleküllerin normal antijen sunumunda ve T helper hücrelerinin aktivasyonunda önemli rol almalarından dolayı bunların melanositler tarafından üretimi vitiligoda görülen

anormal hücresel immün cevaplara katkıda bulunabilir. Perilezyonel melanositlerdeki moleküler değişikliklerin altında yatan nedeni anlayamamıştır. Ancak HLA DR ve ICAM 1'in benzer anormal üretimi otoimmün tiroid hastalığında tiroid folliküler hücresi tarafından da yapılmıştır⁸³.

Vitiligoda presipite edici faktörler

Vitiligolu hastalar genellikle hastalıklarının başlangıcını spesifik bir yaşam olayına, krize veya hastalığa bağlayabilirler. Çoğu hastalığı bir iş kaybı, yakın bir aile bireyinin ölümü, kaza ve ciddi bir hastalıkla ilişkilendirilebilir. Bazılarında başlangıç kesi ve abrazyon gibi fiziksel yaralanmayı takiben gelişebilir. Vitiligonun bu şekilde bir yaralanma bölgesi ile ilgili başlangıcına Köbner fenomeni denir ve en azından hastaların 1/3'ünde karakteristiktir. Çoğu hasta, hastalığın başlangıcını güneşe maruziyet ile ilişkilendirmiştir; predispoze bireylerde bu Köbnerizasyona yol açabilir¹.

Vitiligo cerrahi operasyon, radyoterapi, şiddetli güneş yanığı, psoriasis ve kontakt dermatit sonrasında Köbner fenomeni nedeni ile oluşabilir. Kontakt dermatit sonrasında repigmentasyon başlayan hastalar da bildirilmiştir⁸⁴. Ailesel vitiligo öyküsü ile Köbner fenomeni varlığının vitiligo gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir⁸⁵. Köbner fenomeninin progresif vitiligolu hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Vitiligonun hem unilateral hem de bilateral formlarında bu fenomen görülebilir²⁹. Deneysel Köbner fenomeni vitiligoda %61 olarak tespit edilmiştir⁸⁶.

Mesleki vitiligo, plastik ve kauçuk endüstrisinde çalışan işçilerde fenolik bileşikler, tiyoller, katekol deriveleri, merkaptaminler ve hidrokinonun monobenzileleri gibi maddelerle temas sonucu gelişir. Bu tip vitiligonun ayırımı, erişkin insanlarda gelişmesi, önceki vitiligo hikayesinin olmaması, el parmakları gibi temas bölgelerinde gelişmesi ve sıklıkla guttat maküller şeklinde olması ile yapılıdır. Hastanelerde kullanılan fenolik antiseptik deterjanlar, elektrokardiyografi elektrotları ve kondomların kontakt yerlerinde de oluşabileceği bildirilmiştir¹⁰. Diş macunundaki sinnamik aldehit ile vitiligoya benzer depigmentasyon tarif edilmiştir. Graft-Versus- Host hastalığı tedavisi için kullanılan gansiklovir bir hastada yaygın vitiligo oluşturmuştur⁸⁷. Klorokin, alfa interferon, tokopone, levodopa kullanan ve nikele bağlı allerjik kontakt dermatit alanlarında da vitiligo lezyonları görülmüştür⁸⁸. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) alfa inhibitörü olan İnfliximab'ın da vitiligoyu indükleyebileceği tespit edilmiştir⁸⁹.

KLİNİK BULGULAR

Hastalık bireylerin kendi iç dünyalarında ve diğer kişilerle olan ilişkilerinde yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Vitiligo hastalarının %50'sinde hastalık kişisel

imajın en kırılgan olduğu 20 yaş öncesi dönemde görülür^{22,24}. Pediatrik çağıdaki vitiligo tüm vitiligoluların %20'sini oluşturur⁹⁰. Yuvarlaktan oval şekle kadar değişen, kenarları hafifçe fırçamsı veya oldukça aralıklı taraklı görünümde, birkaç milimetre ile santimetre arasında değişen çaplarda ve genellikle diğer epidermal değişikliklerin olmadığı lezyonlardır¹. Renk genellikle uniform olarak süt beyazı veya tebeşir beyazıdır. Vitiligo makülleri genellikle belirgin sınırlı, yuvarlak, oval veya lineer şekillidir. Sınırlar genellikle konveks olup depigmentasyon normalde pigmente olan deriye doğru ilerler. Zamanla lezyonlar merkezden perifere genişler, ancak bu genişleme oranı yavaş ya da hızlı olabilir²⁹.

Vitiligo çok yaygın olduğunda ve çok az normal pigment kaldığında kalan normal pigmentasyon adalarının konkav şekilde sınırları bulunabilir. Bu durum normal deri üzerindeki ve ileri derecede açık deri üzerindeki hiperpigmente maküllerden ayırımında önemli bir ipucudur. Aktif olarak repigmente olan vitiligoda sınırlar vurgulayıcı karakterini kaybedip keskin hale gelir ve tekrar konveks şekil alırlar. Bu vitiligolu deriye göç eden melanosit odaklarını temsil eder Çok açık tenli kişilerde lezyonlar çok belirgin değildir, ancak Wood ışığı ile inceleme veya tutulmamış derinin bronzlaşması ile görünür hale gelirler¹.

Vitiligo genellikle asemptomatiktir ancak bazen tutulan deri pruritik olabilir. Lezyonlarda güneş yanığı gelişirse eritemli ve ağrılı olabilir²⁹.

Vitiliginöz alanlar üzerindeki kıllar da genellikle beyazlaşır (lökotrişi), hatta bazen deri normal iken bile sadece kıllar beyazlaşabilir¹¹. Lökotrişi hastaların %10-60'ında görülebilir. Lökotrişi hastalığının aktivitesi ile korelasyon göstermez. Vitiligoda epidermal ve folliküler melanositler farklı davranışta olabilir²⁹.

Lezyonlar her ne kadar vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilse de tutulan bölgelerin karakteristik paterni normalde hiperpigmente olan yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi alanlardır^{22,29}. Tekrarlayan sürtünme ve travma el sırtları, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine neden olabilir. Basınca maruz kalan veya kıyafetlerle sık temas halinde olan alanlar (kasıklar, kemer bölgesi, omuz askıları, yaka gibi) tekrarlayan sürtünmeye maruz kalan kıvrım yerleri (aksilla, genital ve perianal alanlar) sıklıkla tutulur. Palmoplantar alan, dudak ve oral mukoza tutulumu açık tenli bireylerde daha az

rapor edilmiştir. Çünkü bunları Wood ışığı incelemesi olmaksızın göstermek zordur. Akrofasiyal vitiligoda bir veya daha fazla parmağın periungal tutulumu dudaktaki depigmentasyonla ilişkili olabilir. Vitiligoda erken lezyonlar sıklıkla periorifisiyal yerleşimlidir. Dudaktaki depigmentasyon izole bir bulgu şeklinde de olabilir. Saçlı deride yerleşen vitiligoda 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 görülmez²⁹.

Klinik varyantlar

Vitiligo punktata: Vitiligonun olağan olmayan klinik görünümü olup küçük konfeti ya da çok küçük birbirinden ayrı hipomelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterizedir. Renk olarak tipik olan ancak çapı 1-2 mm arası olan konfeti maküller dağınık bir şekilde görülebilir veya perifolliküler olarak bulunabilir. Tek bir hastada birkaç hatta yüzlerce makül bulunabilir^{1,29}.

İnflamatuvar vitiligo: Vitiligo makülünün sınırında eritem olduğunda, sık görülmeyen kabarık inflamatuvar sınırlı vitiligoyu tanımlar. İnflamatuvar vitiligo, tinea versikolor gibi eritematöz yüzeyden kabarık sınıra sahiptir^{1,29}.

Trikrom vitiligo: Erken dönemde özellikle siyah ırkta ve koyu deri rengi olan bireylerde trikrom vitiligo görülebilir. Üç renk; beyaz yama, normal deri rengi, normal deri ile hastalıklı deri arasındaki renk bulunur⁵⁰.

Kuadrkrom vitiligo: Başka bir varyant olup yine koyu deri tipi olanlarda perifolliküler repigmentasyon alanları ve lezyon sınırlarında hiperpigmente dördüncü bir rengin varlığını yansıtır^{1,29}.

Pentakrom vitiligo: Bir hastada bildirilmiştir. Beş farklı renk (siyah, koyu kahverengi, orta kahverengi, normal deri, bronz ve beyaz) vardır²⁹.

Alışılmıştan dışında papüloskuamöz vitiligo varyantları da dökümanite edilmiştir⁹¹. Ayrıca vitiligolu etkilenmiş deriye sınırlı polimorf ışık erüpsiyonuna ait lezyonlar da tarif edilmiştir⁹². Vitiligo lezyonları nadiren radyoterapi alanlarında da bildirilmiştir^{93,94}.

VİTİLİGONUN SINIFLANDIRILMASI

Vitiligo tutulan alanların yaygınlığına ve lezyonların dağılımına göre sınıflandırılır⁵⁰.

Vitiligo tipleri aşağıda görülmektedir.

1) Lokalize vitiligo

Fokal: Bir veya daha fazla yama şeklinde (segmental değil).

Segmental: Bir veya daha fazla yama şeklinde, dermatomal yerleşimli.

2) Jeneralize vitiligo

Akrofasiyal: Yüz ve elleri tutan multiple lezyonlar izlenir.

Yaygın: Düzensiz fakat yaygın dağılımlı lezyonlar mevcuttur.

3) Universal vitiligo

Birkaç normal deri alanı dışında vücudun total depigmentasyonu gerçekleşmiştir.

4) Karma vitiligo

Diğer şekillerin iki veya daha fazlasının kombinasyonu izlenir⁵⁰.

Fokal Vitiligo

Lokalize vitiligonun fokal formunda, glans penis gibi izole bir alanda bir veya birkaç adet makül bulunur. Çocukluk çağı vitiligosunun %20'si bu tiptedir^{1,10}.

Segmental vitiligo

Dermatomal olarak yayılan unilaterale maküllerle karakterizedir. Bu form erişkin vitiligolarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve en az görülen formdur, çocuklarda ise hastaların %20'sinden fazlasında bu patern görülür¹. Burada asimetrik olarak bir dermatomal alan tutulur. Hastalık bu alanda lineer olarak ilerler veya değişmeden hayat boyunca sabit kalır. Tedavi edilmeksizin başlangıcından itibaren iki yıl içinde progresif büyüdükten sonra ilerlemesi durur²⁴. Hastalarda uzak veya kontralateral lezyonların gelişimi beklenmez, Köbnerizasyon karakteristik değildir. Trigeminal alan en sık tutulumu olan bölgedir (>%50). Boyun ve gövde sırasıyla %23 ve %17 oranında tutulur. Hastaların %13'ünde multiple tutulum alanları olabilir. Segmental vitiligolu hastaların yaklaşık yarısı poliosis ile ilişkilidir¹. Erkeklerde daha sık görülür. Lezyonlu bölgelerde terleme bozukluğu da saptanabilir. Diğer tiplerden farklı

olarak erken başlangıç gösterir ve medikal tedaviye dirençlidir¹⁰. Epidermal greftleme için en uygun formdur. Ayrıca tiroid hastalıkları ve vitiligo ile ilişkili otoimmün hastalıklara az rastlanır. Ailesel değildir¹.

Jeneralize vitiligo

Jeneralize vitiligo en sık görülen form olup birkaç adetten çok sayıda yaygın maküllere kadar değişen lezyonlarla karakterizedir. Bu maküller sıklıkla simetrik ve ekstensör yüzeyleri tutar. Vitiligolu hastaların %90'dan fazlası jeneralize tiptedir. Mukozal tutulum nadir değildir. Genital bölge, meme uçları, dudaklar ve diş etleri tutulabilir. Daha önceleri nadir tutulduğu düşünülen avuç içleri ve ayak tabanlarının artık daha sık tutulduğu söylenebilir, ancak özellikle açık tenli kişilerde Wood ışığı incelemesi olmaksızın genellikle belirgin değildir. Periungual tutulum tek başına veya dudaklar, distal penis, meme uçları gibi belirli mukozal yüzeylerin tutulumu ile birlikte görülebilir; buna lip tip vitiligo denir. Akrofasiyal vitiligoda parmakların distali ve fasiyal periorifisiyal alanlar tutulur¹.

Universal vitiligo

Universal vitiligo, normal pigmentli birkaç makül dışında tüm vücudun tutulmasıdır, bu vitiligo tipi multiple endokrinopati sendromu ile ilişkili olabilir¹.

Eşlik edebilen kutanöz anormallikler

Vitiligo lökotrişi, alopesi areata, prematür gri saç (kanites prekoks) ve halo nevüsle ilişkili olabilir. Vitiligolu hastaların %9 ile %45'inde lökotrişi (poliosis) bildirilmiştir. Saçların erken grileşmesi %37 oranında görülür. Alopesi areata vitiligolu hastaların %16'sında bildirilmiştir¹.

Halo nevüs de nadir değildir ve sıklıkla vitiligonun başlangıcı ile aynı zamanda olur²².

Vitiligolu hastalarda aktinik hasar ve deri kanserleri insidansı şaşırtıcı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeninin hastaların güneşten koruyucu kullanmaları olduğu düşünülmektedir⁹⁵.

Psoriasis ve vitiligonun birlikte görülebileceği vurgulanmış, ancak bunların arasında herhangi bir ilişki olmadığı, ikisinin de sık görülen dermatozlar olduğundan bu beraberliğin beklenebilir olduğu bildirilmiştir⁹⁶. Vitiligonun liken

skleroatrofikus ile birlikteliği de bildirilmiřtir⁹⁷. Vitiligonun atopi ile ilişkisi ilk defa 1991 yılında Perfetti ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Atopik vitiligolu hastaların büyük bir kısmında ailede vitiligo anamnezi bulunduğunu, hastalığın erken başlangıç ve hızlı gidiş gösterdiğini bildirmiřlerdir⁹⁸. Lepramatöz lepra, pemfigus vulgaris ve dermatitis herpetiformis ile nadir birliktelikler de bildirilmiřtir⁹⁹.

TANI-AYIRICI TANI

Vitiligo tanısı koyarken kimyasal lökoderma, nevüs anemikus, tinea versikolor, nevüs depigmentozus, İto'nun hipomelanozu, tüberoz skleroz, piebaldizm, Woolf sendromu ve Waardenburg sendromu açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ayrıca lezyonları nadir de olsa vitiligoyla karışabilen lepra, lupus eritematozus, melanoma ilişkili lökoderma, pitriazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, mikozis fungoides, idiyopatik guttat hipomelanozis, sistemik sklerozun erken lezyonları, liken skleroatrofikus, sifilitik lökoderma ve liken striatus da ayırıcı tanıda düşünölmelidir^{1,50,100}.

TEDAVİ

Vitiligo insanlarda kozmetik bozukluklara ve emosyonel strese yol açması nedeni ile sosyal bir sorun olduğundan günümüze kadar değişik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır⁹⁸. Vitiligoda şu ana kadar tam olarak ideal, etyolojiye odaklı, etkili bir ilaç mevcut değildir¹⁰¹.

Tedavi edilecek olgularda yaş ve vitiligonun tipi tedavi seçimini etkileyecek ilk iki etkendir. Tedaviye başlamadan önce altta yatan otoimmün hastalıklar araştırılmalı ve hasta tedaviden yarar görmeme ihtimali açısından bilgilendirilmelidir¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Vitiligo tedavisinde öncelikle UVB ve UVA koruyucusu içeren güneş kremleri önerilmektedir. Çünkü vitiligolu alanlar güneş yanıklarına yatkındır, güneş yanığı Köbnerizasyon sonucu depigmente alanın genişlemesine neden olabilir¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Vitiligoda tedavi yaklaşımı

1. Genel sağlık ve beslenme durumunun düzeltilmesi ve bu konudaki endişelerin giderilmesi

2. Altta yatan şüpheli faktör ya da faktörlerin ortadan kaldırılması;

- Diyabetes mellitus ve hipotiroidi gibi diğer otoimmün bozuklukların kontrolü¹⁰¹

3. Spesifik Tedavi

A) Medikal

- Topikal/lokalize tutulum

Kortikosteroidler, Kalsipotriol, Takrolimus, Fotokemoterapi, Çeşitli ajanlar

- Sistemik/yaygın ya da hızlı yayılan hastalık

Kortikosteroidler, fotokemoterapi, immünomodülatörler (levamizol, vitaminler, eser elementler), immünosupresifler (siklofosamid, azatiyoprin, siklosporin)¹⁰¹.

B) Cerrahi

Greftleme teknikleri-otolog deri greftleri, hücresele greftler (kültüre edilmiş veya edilmemiş), lazerler (Excimer lazer ve Helium-Neon lazer)¹⁰¹.

Genel/Adjuvan Tedavi

Nutrisyonel Tedavi

Beslenme desteği eskiden beri vitiligo tedavisinde vurgulanmaktadır. Bu, gelişmekte olan ülkelerdeki malnütre çocuklarda vitiligo sıklığının artması ile fark edilmiştir. Özellikle vitiligonun başlangıç yayılma döneminde nutrisyonel destek önemlidir¹⁰¹. Hastalarda serum bakır, folik asit, vitamin B12 düzeylerinde düşüklük ve takviye sonrası klinik düzelme olduğunu bildiren yayınlar vardır¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Yapılan bazı çalışmalarda da çinko, demir, kobalt, manganez, nikel, kalsiyum, askorbik asit ve alfa tokoferolün de vitiligodaki pigmentasyon sürecini etkilediği gösterilmiştir¹¹¹.

Topikal/İntralezyonel Kortikosteroidler

Özellikle hastalığın başlangıç döneminde ve vücut yüzeyinin %10'dan azının tutulduğu hastalarda topikal kortikosteroidler ilk basamak tedavi olabilir. Hastalığın süresine, lezyonların yerleşimine ve yaygınlık derecesine göre zayıf, orta etkili veya güçlü preparatlar seçilebilir^{50,101}. Topikal kortikosteroidler ile 2 ay sonunda hiçbir cevap alınamadıysa tedavi kesilmelidir^{112,113}.

İntralezyonel kortikosteroid kullanımı ile ise tedaviye yanıtızlık ya da %10-90 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir^{102,105,114}

Sistemik Kortikosteroidler

Steroidler inflamasyon alanlarına lökositler ve monositlerin göçünü azaltan kuvvetli antiinflamatuvar ve immünomodülatör ajanlardır⁴⁶.

Yüksek doz pulse tedavi, mini pulse rejimler ve düşük doz günlük oral kullanılan sistemik steroidlerin ilerleyici vitiligoda hastalığın yayılmasını hızlı bir şekilde durduracağı ve repigmentasyonu indükleyeceği belirtilmiştir¹¹⁵.

Diğer İmmünmodülatör ilaçlar

Metharmon F (seks steroidleri ve tiroid hormonu karışımı), levamizol (immünmodülatör etkili antiparaziter), siklofosamid, siklosporin ve izoprinozin kullanıldığı ve yanıt alındığını bildiren yayınlar bulunmaktadır^{112,116-119}.

Foto(kemo)terapi

Tek başına güneş ışığına maruziyet ya da fotoduyarlandırıcılar ile birlikte güneş ışığı uzun zamandır vitiligo tedavisinde temel kullanılan yöntemler arasındadır¹⁰¹.

PUVA, UVA ışığı ile kombine psoralen kullanımını ifade etmektedir. En sık kullanılan ve yan etkileri göz önüne alındığında 5 metoksipsoralen en uygun olan psoralendir^{120,121}.

Topikal PUVA tedavisi/Sistemik PUVA tedavisi

Topikal PUVA vücudun %20'sinden daha azının tutulduğu vakalar için lezyonlu cilde psoralen uygulanması ile yapılmaktadır¹⁰¹.

Topikal PUVA tedavisine direnç gösteren veya tutulum oranı %20'nin üzerinde olan hastalarda sistemik PUVA tedavisi uygulanır²⁹. Total repigmentasyon vitiligolu hastaların sadece %15-20'sinde sağlanabilir¹²².

Yakın zamanda PUVA tedavisinin kapsamı inatçı vitiligonun cerrahi tedavisi süresince ve cerrahi sonrası olacak şekilde genişletilmiştir^{123,124}. Topikal kalsipotriolün de PUVA'nın etkinliğini güçlendirdiği bildirilmiştir¹²⁵.

PUVASOL

Psoralen ve solar ultraviyole A (PUVA-Sol) tedavisi güneş ışığının yoğun olduğu bölgelerde uygulanabilmektedir⁴.

Banyo PUVA Tedavisi

Banyo suyuna 0.5 mg/l 8-MOP eklendikten sonra hastaların 20 dakika boyunca suda beklemesi sonrasında UVA uygulanması esasına dayanmaktadır⁵⁰.

Geniş band UVB/Dar band UVB

Eski bir teknik olan geniş band UVB tedavisinde kullanılan UVB ışığı 290–320 nm dalga boyundadır. Dar bant ultraviyole B (DB-UVB) daha eritemojen olan kısa dalga boylarının uzaklaştırılarak 305–311 nm arasındaki dalga boylarının kullanıldığı fototerapi şeklidir. Son yıllarda jeneralize vitiligolu hastalar için iyi tolere edilen bir tedavi olarak kabul edilmektedir¹²⁶⁻¹²⁸.

Diğer Topikal ve Oral Tedaviler

Psödokatalaz

Vitiligoda epidermisteki düşük katalaz seviyelerinden dolayı düşünülmüş deney aşamasında olan bir topikal tedavi seçeneğidir¹²⁹.

Kalsipotriol

Melanositlerdeki 1,25 dihidroksi vitamin D3 reseptörleri üzerinden etki ederek topikal uygulama ile marjinal pigmentasyon bildirilmiştir¹³⁰⁻¹³².

Takrolimus/Pimekrolimus

Kalsinörinin etkisini baskılayarak T hücre aktivasyonunu ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, γ -interferon, TNF- α ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek etki göstermektedir¹¹². En iyi sonuçlar yüz ve boyun bölgelerinde kullanıldığında alınmıştır¹³³⁻¹³⁶.

5-Florourasil/Nitrojen Mustard

Çeşitli çalışmalarda 5-florourasilin (5-FU) dermabrazyonla kombinasyonunun ve topikal Nitrojen Mustard (Mekloretamin)'in repigmentasyona olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir¹¹⁴.

CERRAHİ TEDAVİ

Medikal tedavilere cevap alınamayan durumlarda cerrahi tedavilere başvurulabilir. PUVA ile kombinasyonu başarıyı artırır¹⁰¹. Vitiligoda seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi genellikle başarılıdır. Vitiligo lezyonları 2 yıldır sabit ise, Köbner fenomeni negatifse, kanama diyatezi, keloide yatkınlık yoksa ve hasta 12 yaşından büyükse çeşitli greftleme teknikleri tedavide düşünülebilir^{101,137-145}.

Excimer Lazer/Helium-Neon Lazer

Lazer tedavisinin özellikle stabil dönemdeki vitiligo hastalarında kullanılması önerilmektedir¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

Kozmetik Çözümler

Lokalize vitiligo için kapatıcı kullanımı¹⁰²⁻¹⁵¹ ve üniversal vitiligolularda kalan pigmente alana depigmentasyon amaçlı topikal hidrokinon, kriyoterapi veya Q-Switched lazer uygulamaları bildirilmiştir¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

Psikoterapi, Psikiyatrik Tedavi ve Yardımcı Tedaviler

Psikoterapi ve davranış tedavilerinin standart tedavilerle birlikte uygulanması başarı şansını güçlendirmektedir^{29,152}.

SEYİR VE PROGNOZ

Hastalığın yaygınlığı ile süresi arasında ilişki tespit edilememiştir. Genel olarak daha erken yaşta hastalığın başladığı kişilerde daha geniş lezyonların oluşma eğilimi bulunmaktadır¹⁵³.

Vitiligonun seyri öngörülemez. Doğal seyri genellikle yavaş progresyon şeklindedir, ancak uzun süre stabil kalabilir veya hızlı şekilde ilerleyebilir²⁹. En yaygın seyir mevcut maküllerin yavaş yavaş yaygınlaşması ve yenilerinin periyodik gelişimidir¹. Bir hafta, hatta birkaç gün içinde gelişerek tüm vücut tutulumun görüldüğü vakalar da bildirilmiştir.

Vitiligoda spontan repigmentasyon sık olmayıp güneşe maruz kalan alanlarda hastaların %10-20'sinde bildirilmiştir²². Vitiligoda perifolliküler repigmentasyon paterni dışında diffüz, marjinal ve kombine paternler de görülebilir. Repigmentasyon diffüz olarak başlarsa hızının perifolliküler patternden çok daha fazla olduğu görülmüş, ancak perifolliküler repigmentasyonun (%91.7) diffüz formdan (%58.7) çok daha stabil olduğu

dikkat çekmiştir¹³². Eğer hastalık birkaç yıldır mevcutsa veya akral tutulum hakim ise, spontan repigmentasyon ya da tedaviye yanıt pek olası değildir. Atopik dermatitli hastalarda vitiligo dirençli ve şiddetlidir⁵⁰. Segmental vitiligo genellikle çok stabildir. Farklılaşma periyodu sıklıkla bir yıldan kısadır ve anlamlı spontan repigmentasyon nadirdir. Fokal vitiligo bir süre stabil olmasına rağmen jeneralize vitiligo öncüsü de olabilir¹.

Vitiligo için hastalığın aktivitesi ile ilgili klinik değerlendirme konusunda bir fikir birliği ve geçerli bir skorlama sistemi yoktur. Gerek aktif gerekse stabil vitiligo için yapılan tanımlamalar evrensel olarak kabul görmemiştir. Vitiligoda iyi prognostik faktörler yüz, boyun, göğüs, kollar ve bacaklardaki lezyonlar iken, kötü prognostik faktörler ise lezyonların yaygın olması, mukozal tutulum olması, el ve ayak parmaklarında lezyon olmasıdır¹⁵⁴.

MİKROKİMERİZM

Mikrokimerizm bir bireyde çok düşük miktarda allojenik hücrenin bulunmasıdır. Bir başka deyişle genetik olarak farklı iki bireye ait DNA ve hücrelerin, birinin çok az yoğunlukta olması koşuluyla aynı bireyde bulunmasıdır. Bu terim mitolojik canavar Kimera' dan esinlenerek ortaya çıkmıştır. Gövdesi aslan, başı keçi ve kuyruğu yılan kuyruğudur¹⁵⁵.



Şekil 1: Gövdesi aslan, başı keçi ve kuyruğu yılan olan mitolojik canavar Kimera (155).

Mikrokimerizmin en sık ve doğal kaynağı gebeliktir. Ayrıca kan transfüzyonu ve organ nakli sonrası da oluşabilmektedir¹⁵⁶.

İlk olarak 1893 yılında Alman patolog Schmorl eklampsi nedeni ile ölen gebelerin kan dolaşımında trofoblast varlığını histolojik olarak kanıtlamıştır¹⁵⁷.

Douglas ve arkadaşları da 1959 yılında eklampsili hastaların venöz kanlarında trofoblastların varlığını rapor etmişlerdir¹⁵⁸. Clayton ve arkadaşları ise 1964 yılında gebe kadınların kanlarında HbF içeren hücreler tespit etmişlerdir¹⁵⁹.

Erkek fetüse ait hücrelerin rapor edilmesi ilk olarak 1969 yılında Walknovska ve arkadaşları tarafından gebe kadınların kanında XY metafazlarının gösterilmesiyle olmuştur¹⁶⁰. 1974 ve 1977 yıllarında sırasıyla de Grauchy ve Grosset de Y kromatin pozitif hücreler saptamışlardır^{161,162}. Herzenberg ve ark. 1979 yılında, fetal hücreleri artırıp saptamak için flow

sitometriyi kullanmışlardır¹⁶³. Lo ve ark. ise 1989' da, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)'nu ilk kez kullanmışlardır¹⁶⁴.

Gebelikte hücre trafiği 2 yönlüdür. Lo ve arkadaşları bu hücre trafiğini fetüsten anneye ve anneden fetüse olmak üzere kantitatif olarak tespit etmişler, anneden fetüse hücre geçişinin diğerine kıyasla çok daha az sıklıkta ve miktarda olduğunu belirtmişlerdir¹⁶⁵. Fakat bir başka çalışmada nakil için toplanan kordon kanı örneklerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile %20, PZR yöntemi ile %40 oranında maternal hücre bulunmuştur¹⁶⁶.

Kimerizmin oluşması için terme ulaşan gebelik şart değildir. Cadavid ve arkadaşları tekrarlayan spontan düşüklerden sonra da hastaların %59,7'sinde mikrokimerizm pozitifliği saptamışlardır¹⁶⁷. İsteğe bağlı sonlandırılan gebeliklerden sonra da annede mikrokimerizm varlığı gösterilmiştir¹⁶⁸. Medikal abortus sonucu spontan abortusa göre daha fazla miktarda hücre geçişi olur¹⁶⁹. Ayrıca emzirme kaynaklı ve ikizden ikize geçiş de bildirilmiştir^{170,171}.

Anne kanında fetüse ait hücre miktarı açısından en sık tespit edilen değer ml'de 1 fetal hücredir¹⁷². Anne kanında fetüse ait çok çeşitli hücre tipleri tespit edilmiştir. Bunlar girişimsel olmayan prenatal tanı yöntemleri için potansiyel hedeflerdir. Trofoblastlar, CD34+, CD34+CD38+ hücreler, hematopoietik öncül hücreler, mezenşimal kök hücreleri, çekirdekli eritroblastlar, T ve B lenfositler, monositler ve doğal öldürücü hücreler gösterilmiştir¹⁷³. Fetal hematopoietik pluripotent progenitör hücre göçü, fertilizasyondan sonraki 4.-5. haftalarda başlayıp giderek artar^{174,175}.

Gebelik sonrası anneye geçen fetal hücrelerin uzun yıllar boyunca kalıcı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İlk olarak Bianchi ve arkadaşları flow sitometri tekniğiyle fetal hücrelerin anne kanında onyıllarca kalabileceğini göstermişlerdir¹⁷⁶. Daha önce fetal hücrelerin postpartum 1 ay kalıcı oldukları düşünülürken¹⁷⁷, son yapılan çalışmalarda doğum yapmış bayanlarda %23-64 oranında gebelikten yıllar, onyıllar sonra da dolaşımda kalabilecekleri gösterilmiştir^{178,179}.

Mikrokimerizm hem kız hem de erkek bebekte aynı şekilde oluşur fakat erkek bebek kaynaklı mikrokimerizmin gösterilmesi XX işaretli maternal hücrelerin arasında Y kromozomu işaretli hücreler ayırt edilebildiği için daha kolaydır. Çok az miktarda fetal hücre; 5-10 fetal hücre milyonlarca anneye ait hücrenin arasından ayırt edilebilir ve PZR ya da FISH yöntemi ile çoğaltılıp

gösterilebilir^{180,181}. Bu fetal hücreleri saptama ve analiz etmede birincil amaç, girişimsel olmayan yöntemlerle prenatal tanı imkanı sağlamak ve böylece girişimsel yöntemlerde karşılaşılan risklerden uzak olunarak gebeleri takip etmede yeni tanı protokolleri oluşturmaktır. Fakat bu yöntemlerdeki zorluklar ve hücre çoğaltmadaki yetersizlikler nedeni ile bu kullanım alanı henüz deneme aşamasında kalmıştır. Bu hücrelerin anne üzerine etkisi de merak uyandırmış ve beklenmedik sonuçlara ulaşılmıştır^{172,182}.

Mikrokimerizmin otoimmün hastalıkların oluşumunda rol oynayabileceği hipotezini ilk olarak 1996'da Nelson ve arkadaşları öne sürmüştür¹⁸³.

İlk olarak transplantasyon sonrası alıcılarda çeşitli otoimmün hastalıkların sık görülmesi ve otoimmün hastalıkların özellikle sklerodermanın gerek klinik gerekse histopatolojik özelliklerinin graft versus host hastalığı (GVHH) ile benzerlikler göstermesi de iyatrojenik verici kaynaklı kimerik hücrelerin otoimmün reaksiyonu uygun koşullar altında başlatabileceğini düşündürmüştür^{173,184}.

Doksanlı yıllar sonunda gebelik kaynaklı kimerizm kaynağı olan fetal mikrokimerizmin anne dokularında varlığının keşfi ile çeşitli otoimmün hastalıklar ile fetal mikrokimerizm arasında pozitif bir ilişki kurulmuştur. Otoimmün hastalıkların insidansının bayanlarda daha sık olması ve çoğunluğunun gebelikte remisyona girip postpartum dönemde alevlenme göstermesi bu hipotezi akla getirmiştir¹⁸³.

Fetal immün sisteminin öncül hücreleri olan olgunlaşmamış T hücreleri, T ve B lenfositleri, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler maternal dokuda tespit edilebilen kimerik hücrelerdir. Bunların kendini yenileyebilme, çoğalma ve farklılaşma kapasiteleri vardır. Bu hücrelerin inflamatuvar sitokin ve kemokinleri otoimmün hastalıklardaki gibi aktive edebildikleri düşünülmektedir¹⁸⁵.

Son on yılda yapılan sistemik skleroz, primer biliyer siroz, myastenia gravis, Sjögren sendromu, otoimmün tiroid hastalıkları, sistemik lupus eritematosus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla mikrokimerizm ilişkisini inceleyen birçok çalışma fetal mikrokimerizmin patogeneizde rolü olduğu hipotezini desteklemiştir¹⁸⁶.

Vitiligolu hastaların kanlarında sağlıklı insanlarda bulunmayan melanositlere karşı çeşitli antikörlerin hastalık yaygınlığıyla doğru orantılı olarak

artan miktarlarda saptanması, hastalığın Adisson hastalığı, hipotiroidi, pernisyöz anemi, sistemik lupus eritematosus ve alopesi areata gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği ve topikal immünsüpresif ajanlara yanıt vermesi nedeni ile vitiligonun otoimmün bir hastalık olduğu görüşü desteklenmektedir. Bu nedenle etyopatogenezinde diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi mikrokimerizmin ilişkili olabileceği düşünülmüştür^{46,187}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmamıza 2005-2010 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran vitiligolu bayan hastalar alınmıştır. Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009/112 karar sayılı 06 numaralı Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Hasta grubumuz toplam 105 vitiligolu bayandan oluşmaktadır. Hastalar 18 yaş ve üzeri, öyküsünde vitiligo dışında bilinen otoimmün hastalığı olmayan, olası mikrokimerizm kaynaklarını dışlamak amacıyla bugüne kadar hematopoietik hücre ya da solid organ nakli yapılmamış, kan transfüzyonu almamış bayanlardan oluşturulmuştur. Hastalar 54 kişilik (Grup 1) erkek çocuk doğurma öyküsü olan ve 51 kişilik erkek çocuğu olmayan ya da nullipar (Grup 2), bilinen abortus, düşük öyküsü olmayan bayanlardan oluşan iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu ise vitiligosu ve otoimmün hastalık öyküsü olmayan, kan transfüzyonu almamış, hematopoietik hücre ya da solid organ nakli yapılmamış doğurgan çağdaki sağlıklı bayanlardan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 51 kişilik erkek çocuk doğurma öyküsü olan (Grup 3) ve 52 kişilik erkek çocuğu olmayan ya nullipar (Grup 4), bilinen abortus, düşük öyküsü olmayan bayanlardan oluşmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Olgularımızda vitiligoya eşlik eden bir sistemik hastalık ve otoimmün hastalık olmamasına özen gösterilip, erkek çocuk doğurmuş olan hastaların hastalık başlangıcının erkek çocuk doğurma tarihinden sonra olmasına dikkat edilmiştir. Hastaların yaşı, hastalık süreleri, başlangıç yaşı, başlamadan önce stres faktörünün varlığı ve aile öyküsünün varlığı not edilmiştir. Vitiligonun klinik sınıflamasına göre olgular gruplandırılıp, segmental vitiligo klinik tipinin patogenezinde daha çok nöral hipotezi destekleyen çalışmalar bildirilmiş olduğu için segmental vitiligolu hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalar klinik tiplerine göre akrofasiyal, jeneralize ve universal olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Kontrol grubu hastanemiz dosyaları incelenen ve klinik öyküleri sorgulanan ve fizik muayeneleri yapılan bilinen deri hastalığı ya da otoimmün hastalık öyküsü olmayan gönüllü sağlıklı bayanlardan oluşturulmuştur.

Çalışmamıza alınan her hastaya ve sağlıklı kontrol bireyine bilgi verilerek, hastalara “Bilgilendirme Onam Formu” imzalatılmıştır.

YÖNTEM

“Sex Determining Region Y” (SRY) Geninin Moleküler Genetik Analizi

DNA İzolasyonu:

Hasta ve kontrol bireylerinden etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere 5 cc venöz kanları alındı ve alınan kan örnekleri DNA izolasyonu yapıncaya kadar +4 C’de saklandı. Örnekler yeterli sayıya ulaştığında “High Pure PCR Template Preparation Kit” (Roche, Diagnostics, Mannheim Germany) kullanılarak DNA’lar elde edildi.

Kullanılan primer ve proplar:

Primer Express 3.0 (Applied Biosystems-Life Technologies) programı kullanılarak İnsan SRY genine ait “NG_011751.1, Homo sapiens sex determining region Y (SRY), RefSeqGene on chromosome Y” dizisi ve kontrol gen olarak insan beta aktin genine ait “NM-001101.3| Homo sapiens actin, beta (ACTB), mRNA” dizisinden primer ve prob dizileri oluşturuldu. Primer ve proplar “Metabion International AG, D-82152 Martinsried/Deutschland” tarafından sentezlendi. Kullanılan primer ve prob dizileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kullanılan primer ve proplar

Primer	SRY-F	5'-TCCTCAAAGAAACCGTGCAT-3'
	SRY-R	5'-AGATTAATGGTTGCTAAGGACTGGAT-3'
Probe	SRY-Pr	5'-FAM-TAA(pdC)TCC(pdC)CA(pdC)AA(pdC)CT(pdC)TTT-BHQ-1-3'
Primer	ACTB-F	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3'
	ACTB-R	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'
Probe	ACTB-Pr	5'-Yakima Yellow-TCAAGATCATTGCTCCTCCTGAGCGCBHQ-1-3'

SRY Geninin varlığının ve kantitasyonunun belirlenmesi:

Primer ve proplar kullanılarak Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) (Real Time Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) yöntemiyle “Standard Curve” analizi yapılarak SRY geninin varlığı ve kantitasyonu belirlendi. Kontrol geni olarak insan (Homo sapiens) Beta Aktin geni (actin beta, ACTB) kullanıldı.

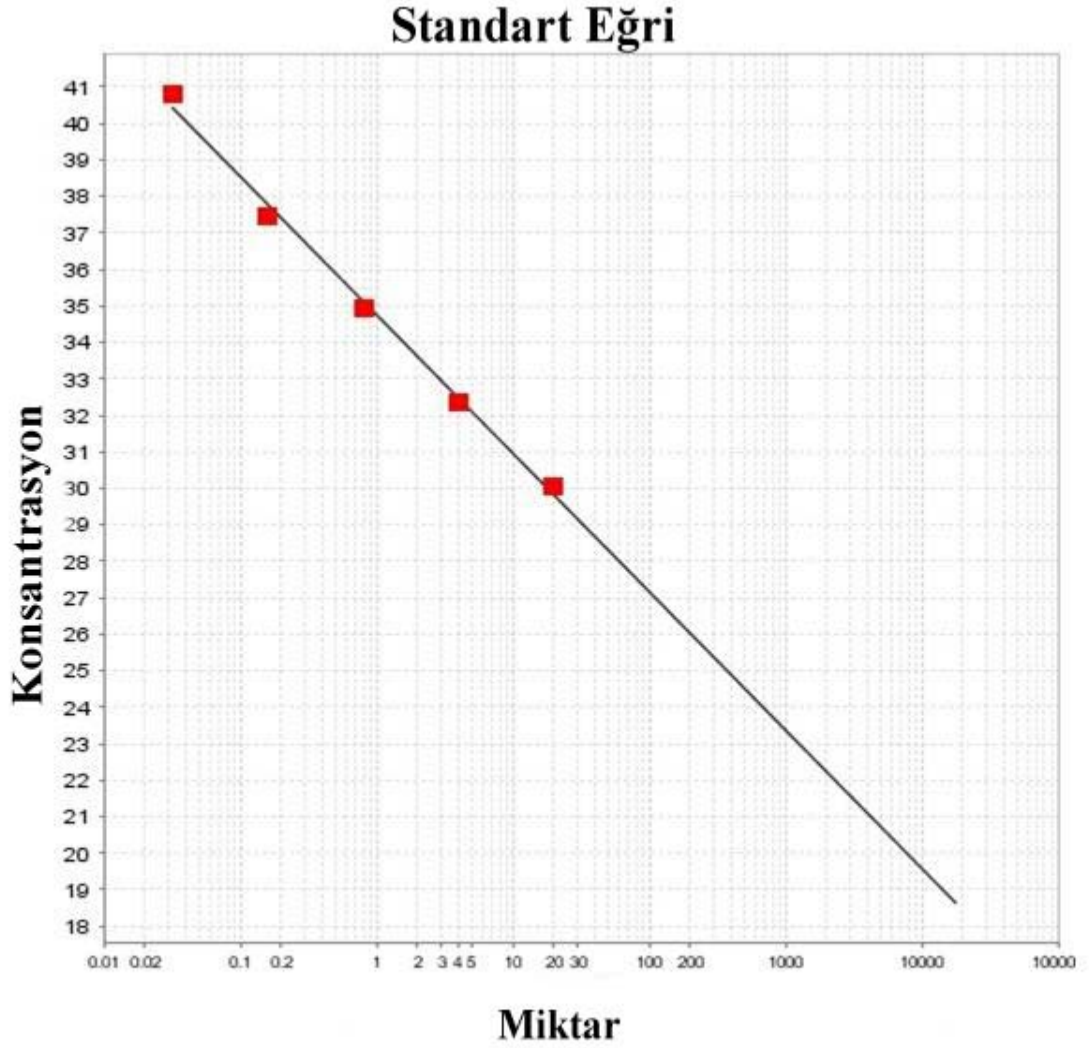
Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile hedef nükleik asit çoğaltılıp 1 000 000 maternal hücreye karşı 1 kimerik hücre tespit etme sensitivitesine ulaşıldı. Kantitatif real-time PZR yöntemi anne dolaşımındaki mikrokimerizm varlığını kantitatif olarak doğru tespit etme sensitivitesine sahiptir. Ayrıca kapalı bir sistem olduğu için kontaminasyon riskini en aza indirmektedir¹⁸⁸.

Çalışmaların birçoğunda erkek fetal hücre geçişini tespit etmek için Y kromozom DNA varlığına bakılmaktadır. Y kromozom belirteci olarak bazı çalışmalarda tek gen kopya olan SRY proteini^{189,190}, bazı çalışmalarda ise multikopya gen olan DDYS14 kullanılmaktadır¹⁹¹. Biz çalışmamızda SRY varlığına baktık.

Standart eğri için farklı konsantrasyonlarda DNA Örneklerinin Hazırlanması:

İnsan erkek bireye ait, TaqMan Control Genomic DNA, (Applied Biosystems) kullanılarak, 20 ng/μl, 4 ng/μl, 0.8 ng/μl, 0.16 ng/μl ve 0.03 ng/μl konsantrasyonlarında Standart DNA sulandırma serileri hazırlandı (Şekil 2).

Şekil 2: Standard eğri için farklı konsantrasyonlarda DNA örneklerinin hazırlanması



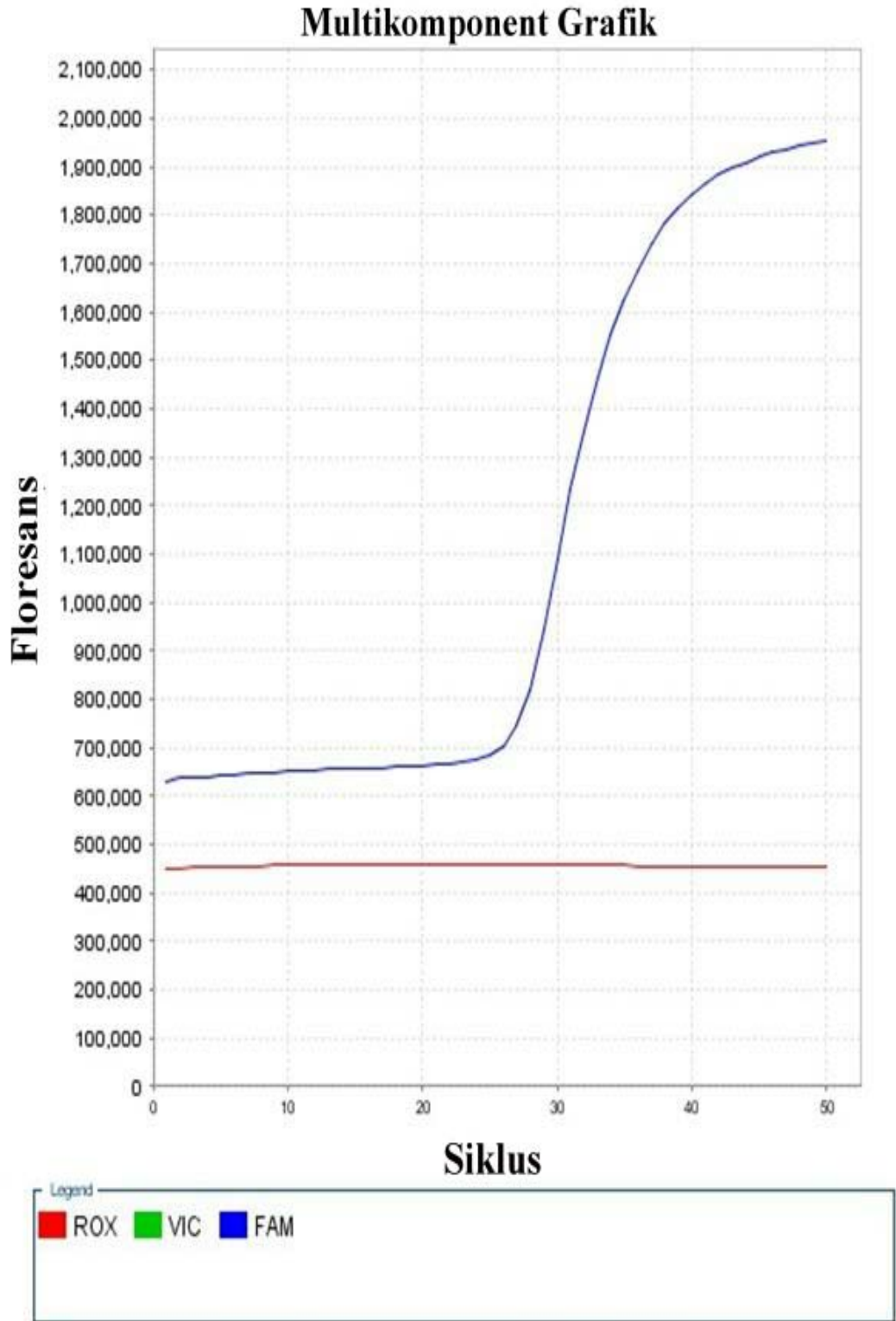
Real Time PCR Reaksiyon Ortamı (Total 25 µl):

2.5 µl, 2X TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems) kullanıldı. Son konsantrasyon; SRY-F, SRY-R, ACTB-F ve ACTB-R primerlerinden 900 nmol olacak şekilde primerler kullanıldı. FAM ile işaretli SRY-Pr probundan ve Yakima Yellow ile işaretli ACTB-Pr probundan 200 nmol olacak şekilde probalar kullanıldı. Önce cihazlarda SRY ve ACTB varlığı test edildi (Şekil 3 ve Şekil 4).

2.5 µl DNA örneği (30 ng)

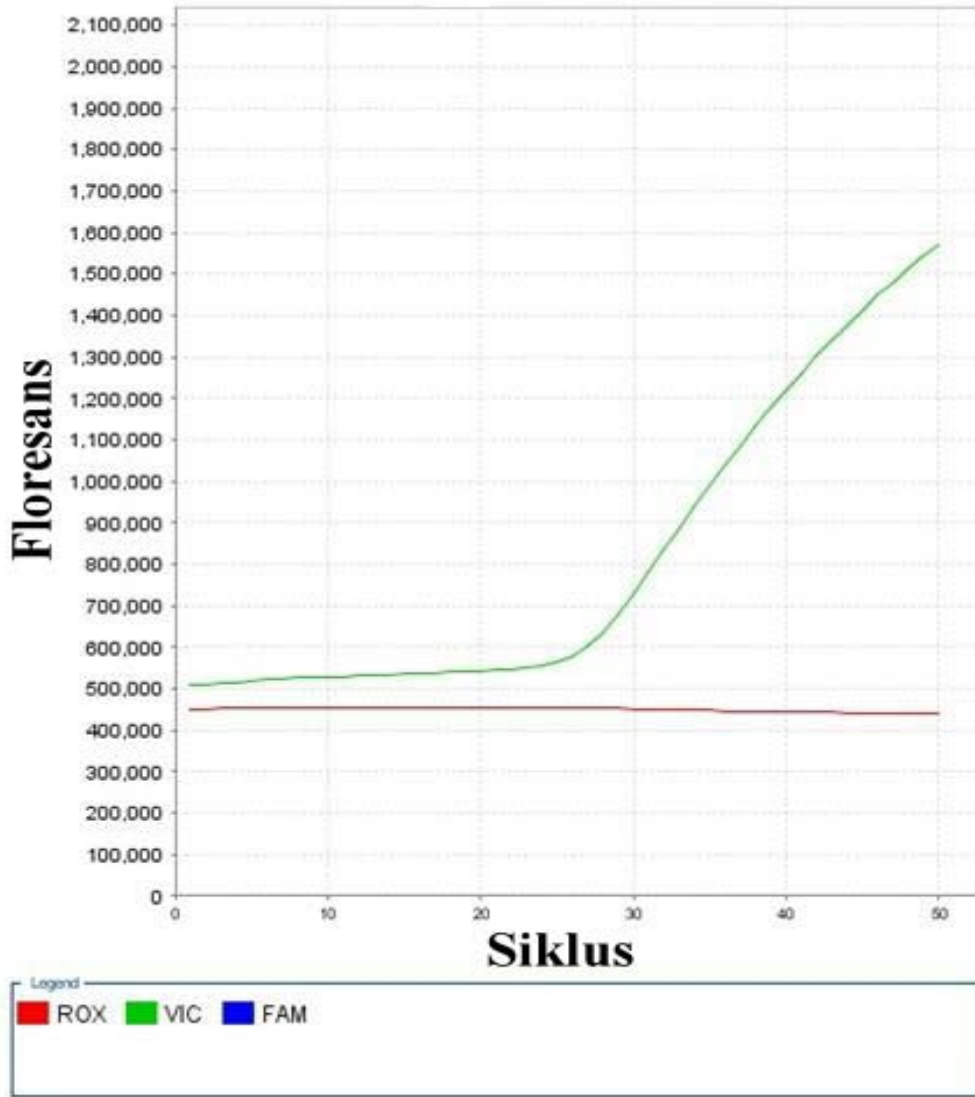
5 µl Distile

Su



Şekil 3: Kantitatif Real-Time PCR analizi ile, FAM ile işaretlenen "SRY" geninin dağılımı. (ROX: Referans boya).

Multikomponent Grafik



Şekil 4: Kantitatif Real-Time PCR analizi ile Yakima Yellow ile işaretlenen "ACTB" geninin dağılımı. (ROX: Referans boya).

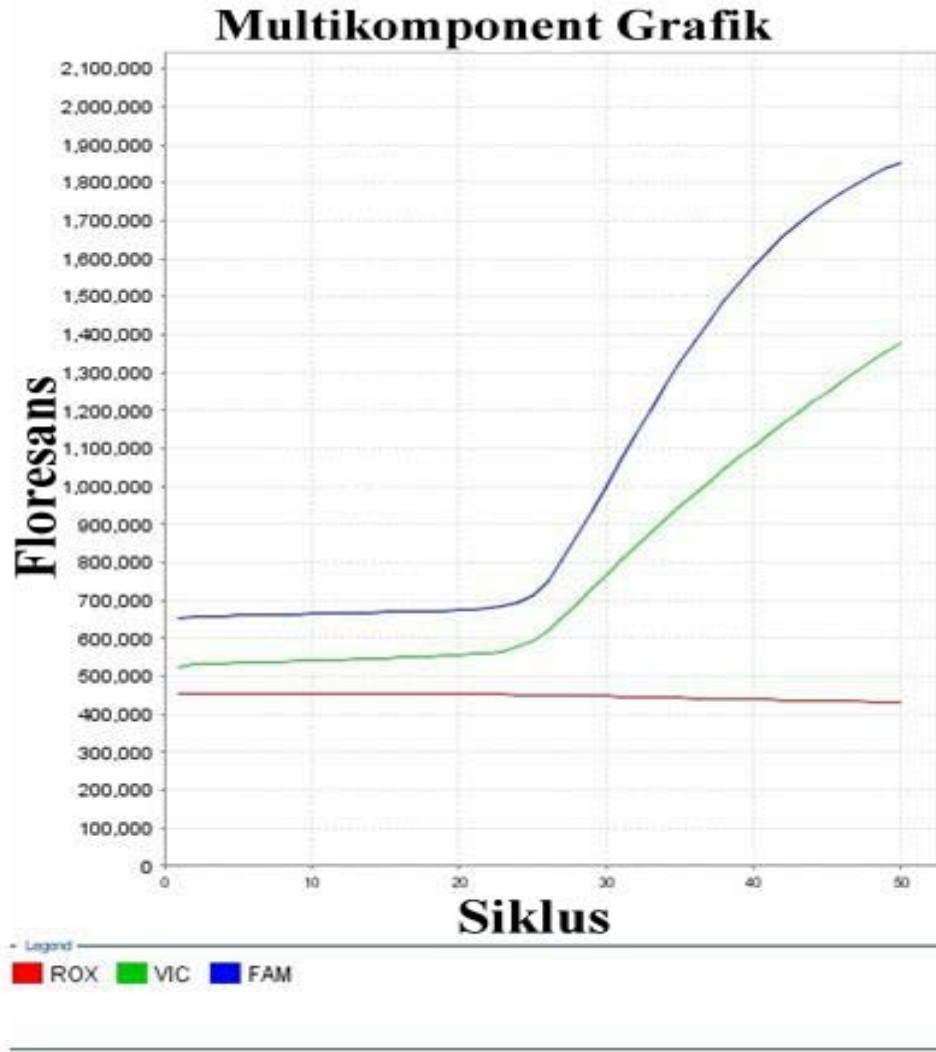
ACTB genine özgü prob “Yakima yellow” işaretlidir. Değerlendirme sürecinde “VIC” olarak değerlendirilmesinin sebebi “Yakima Yellow” ile “VIC” in benzer dalga boylarında ışımaya yapmasıdır. Yakima Yellow’la işaretlenen probun maksimum emisyon değeri 549 nm, VIC ile işaretlenen probun maksimum emisyon değeri 525 nm’dir^{192,193}.

RT-PCR reaksiyon Şartları:

50°C’de	2 dakika ön inkübasyon	1 döngü
95°C’de	10 dakika aktivasyon	1 döngü
95°C’de	15 saniye denatürasyon	40 döngü
60°C’de	1 dakika bağlanma/uzama	40 döngü

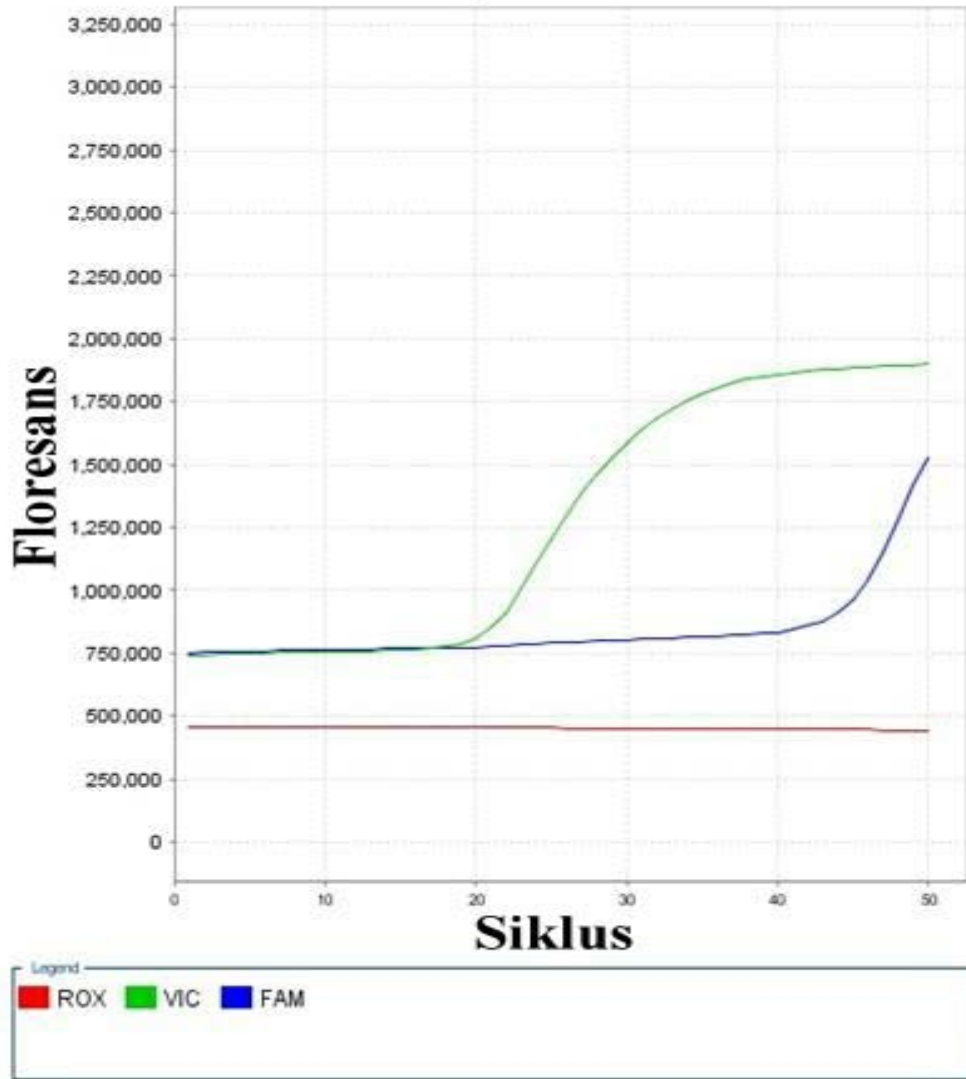
Real Time PCR işlemi ve kantitasyon “ABI Prism 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems) cihazı ve “7500 Software; SDS 2.0.3 software for 7500 Real Time PCR Product (Applied Biosystems-Life Technologies)” programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Şekillerde sırası ile pozitif kontrol erkek bir bireye ait eğri görülmektedir (Şekil 5). Her iki cinsiyette bulunan ACTB geninin miktarı yeşil eğriyle, Y kromozom varlığını gösteren SRY geni mavi eğriyle gösterilmektedir. Ayrıca sırasıyla SRY pozitif bir hasta bayana ait ve SRY negatif bir bayan hastaya ait grafikler de aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6 ve Şekil 7). Genlerin miktarı belirlenmiş olup her bireyde cinsiyet ayrımı olmadan varlığını bildiğimiz ACTB gen kopya sayısı 100000 kabul edildi ve buna göre SRY kopya sayısının kaç taneye denk geldiği hesaplandı. Böylece farklı bireylerin SRY gen varlığı miktar açısından birbirleriyle kıyaslanabildi.

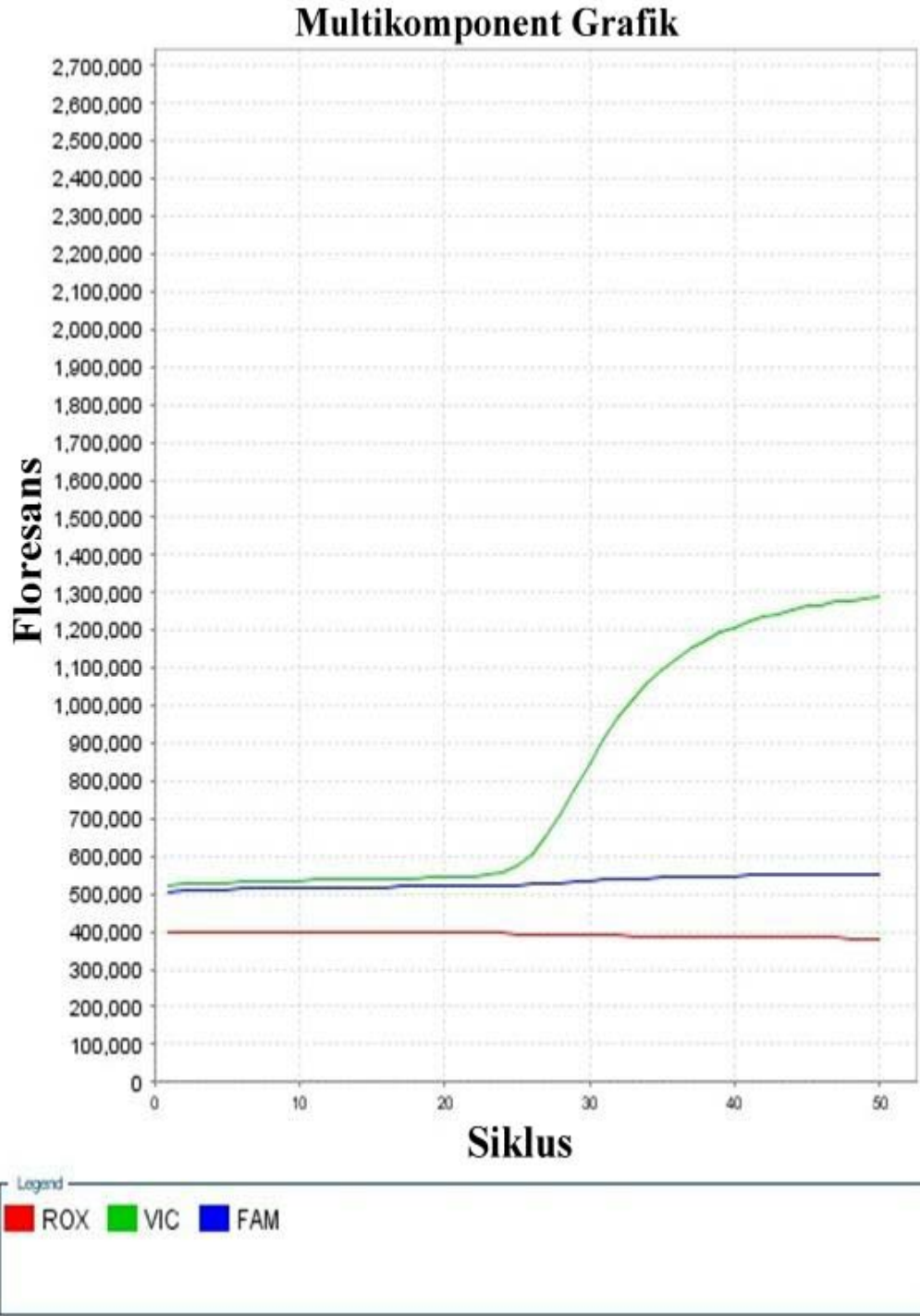


Şekil 5: İnsan erkek bireye ait, [TaqMan Control Genomic DNA (Applied Biosystems)] Kantitatif Real-Time PCR analizi ile Yakima Yellow ile işaretlenen "ACTB" ve FAM ile işaretlenen "SRY" genlerinin dağılımları. (ROX: Referans boya).

Multikomponent Grafik



Şekil 6: SRY pozitif hasta bir bayan birey: Kantitatif Real-Time PCR analizi ile Yakima Yellow ile işaretlenen "ACTB" ve FAM ile işaretlenen "SRY" genlerinin dağılımları. (ROX: Referans boya).



Şekil 7: SRY negatif hasta bir bayan birey: Kantitatif Real-Time PCR analizi ile Yakima Yellow ile işaretlenen "ACTB" ve FAM ile işaretlenen "SRY" genlerinin dağılımları. (ROX: Referans boya).

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 11.5 paket programına girildikten sonra yaşı, süre ve miktar bakımından normallik kontrolleri Shapiro-Wilk testi ile test edilerek sözü edilen bu parametrelerin normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Bu parametreler için gruplar arasındaki farklılıklar Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile test edilmiştir. Bu parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler olarak en az, en fazla, ortanca ve % 25-75 çeyreklik değerleri verilmiştir. Klinik tipi ve SRY gen bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ise Pearson ki-kare ve Likelihood ratio ki-kare testleri ile test edilmiştir. İstatistiksel inceleme sonucunda bulunan $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bu parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza polikliniğimize başvuran 105 adet vitiligo hastası bayan alınmıştır. Bunlar da erkek çocuk doğurmuş olanlar (54 kişilik Grup 1) ve hiç erkek çocuk doğurmamış, küretaj, abortus öyküsü olmayanlar (51 kişilik Grup 2), olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Kontrol gruplarımız olan Grup 3 (51 kişilik) ve Grup 4 (52 kişilik), sırasıyla erkek çocuk sahibi olan ve olmayan sağlıklı bayanlardan oluşturulmuştur (Tablo 2). Hasta ve kontrol grupları oluşturulurken abortus, küretaj, kan transfüzyonu, hematopoietik hücre ya da solid organ nakli öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grupları

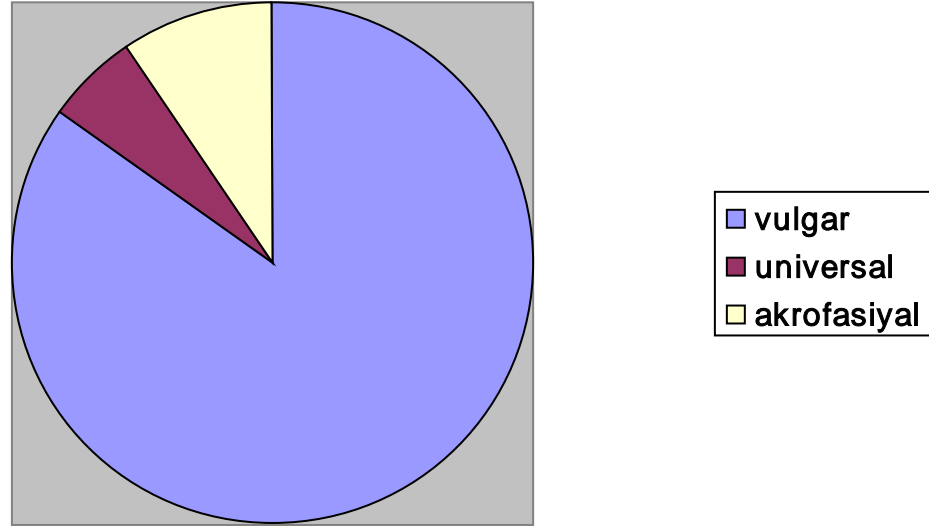
		N	%
Hasta	Grup 1	54	26.0
	Grup 2	51	24.5
	Toplam	105	50.5
Kontrol	Grup 3	51	24.5
	Grup 4	52	25.0
	Toplam	103	49.5

Hastaların yaşı, hastalık süreleri, başlangıç yaşı, başlamadan önce stres faktörünün varlığı ve aile öyküsünün varlığı öğrenildi. Vitiligonun klinik sınıflamasına göre olgular gruplandırıldı.

Hastalar klinik tiplerine göre vulgar, akrofasiyal ve üniversal olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 3). Çalışma koşullarına uyup, dahil edilen hastaların

tümünün 89'u (%84,5), vulgar, 6'sı (%5,7) üniversal ve 10'u (%9,5) ise akrofasiyal tiptedir (Şekil 8). Segmental tipte vitiligo hastaları etyolojide nöral hipotezi destekleyen araştırmaların varlığı nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir.

Şekil 8: Hastaların hastalık klinik tipine göre dağılımı



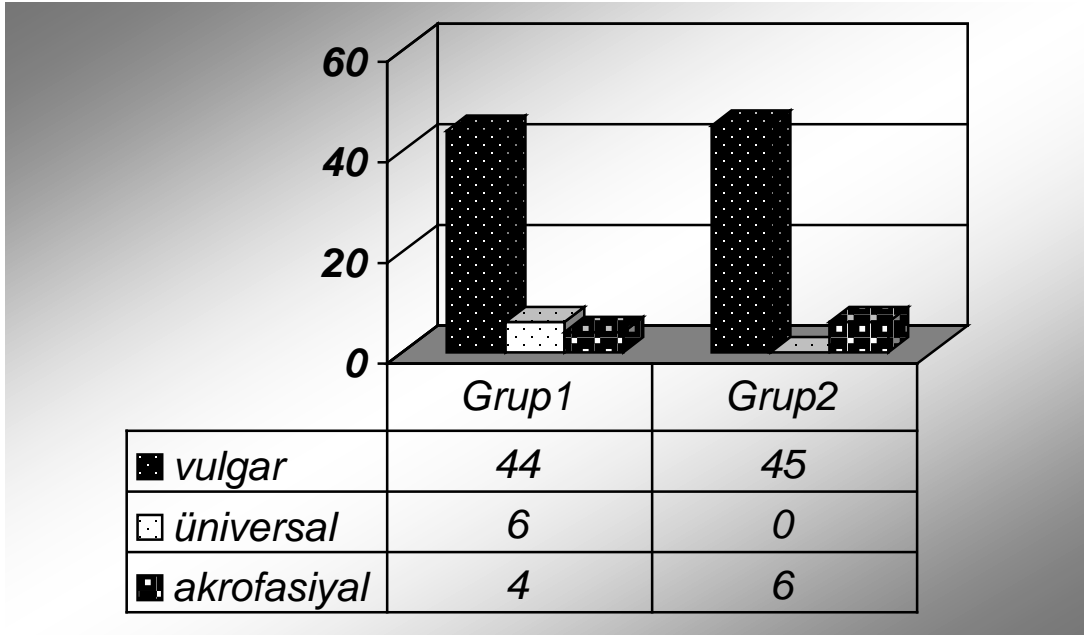
Tablo 3: Vitiligolu bayanların klinik tipe göre dağılımı

	Klinik Tip		
	Vulgar	Üniversal	Akrofasiyal
Hasta sayısı (Toplam=105)	89 (% 84,8)	6 (% 5,5)	10 (% 9,7)

Hasta grupları arasında klinik tip dağılımına bakıldığında Likelihood ratio ki-kare test ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmektedir ($p=0,013$). Erkek çocuk doğuran vitiligolu bayanların %81,5' i, erkek çocuğu olmayan vitiligolu bayanların %88,2' si vulgar tiptedir. Erkek çocuğu olan bayanların %11,1'i üniversal tipte, %7,4'ü de akrofasiyal tipte

hastalardır. Erkek çocuğu olmayan grupta ise üniversal tipte hasta olmayıp, akrofasiyal tip hastaların %11,8'ini oluşturmaktadır (Şekil 9). Başka bir açıdan bakıldığında üniversal tipte vitiligolu hastaların tamamı erkek çocuk doğurmuş bayanlardır. Akrofasiyal vitiligosu olan hastaların ise %60' ı Grup 1' e ait erkek çocuğu olan bayanlardan oluşmaktadır. Bunlara ait tanımlayıcı istatistikler ve p değeri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Şekil 9: Hasta grupları içinde klinik tiplerin dağılımı



Tablo 4: Klinik tiplere göre hasta gruplarının dağılımı

		Klinik Tip			P*
		Vulgar	Üniversal	Akrofasiyal	
Hasta	Grup 1 (n=54)	44 (81,5)	6 (11,1)	4 (7,4)	0,013
	Grup 2 (n=51)	45 (88,2)	0 (0,0)	6 (11,8)	
	Toplam (n=105)	89 (84,8)	6 (5,7)	10 (9,5)	

*Likelihood ratio ki kare test $p < 0,05$

Hasta ve kontrol grubu arasında Mann Whitney U test ile değerlendirildiğinde yaş bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5, $p=0.199$).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun yaş açısından karşılaştırılması

	Hasta (n=105)		Kontrol (n=103)		P*
	En az- en fazla	Ortanca [%25-75 percentil]	En az- en fazla	Ortanca [%25-75 percentil]	
Yaş	14-63	33 [25-45]	18-65	35 [25-46]	0.199

*Mann Whitney U test $P<0,05$

Hastalar başvuru anındaki yaşları ve hastalık başlangıç yaşları açısından da karşılaştırılmış ve hasta grupları arasındaki farklılıklar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hem başvuru hem de hastalık başlangıç yaşı için grup 1'deki değerler daha fazladır. Tanımlayıcı istatistikler Tablo 6'dadır

Tablo 6: Hasta gruplarının başlangıç yaşı açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=54)		Grup 2 (n=51)		P*
	En az en fazla	Ortanca [%25-75 percentil]	En az -en fazla	Ortanca [%25-75 percentil]	
Yaş	27-63	42.5 [31-48]	18-57	25 [21-33]	< 0.0001
Başlama yaşı	19-55	29 [23.5- 40.3]	6-47	18 [13-24]	< 0.0001

*Mann Whitney U Test $P<0,05$

Hastalık süresi bakımında gruplar incelendiğinde erkek çocuğu olan ve olmayan bayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmektedir (Tablo $p=0.671$).

Tablo 7: Hastalık süresi bakımından Grup 1 ve Grup 2 nin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=54)		Grup 2 (n=51)		P*
	En az en fazla	Ortanca [%25-75 percentil]	En az en fazla	Ortanca [%25-75 percentil]	
Süre	1-30	7 [3-12]	1-30	7 [3-11]	0.671

* Mann Whitney U Test P<0,05

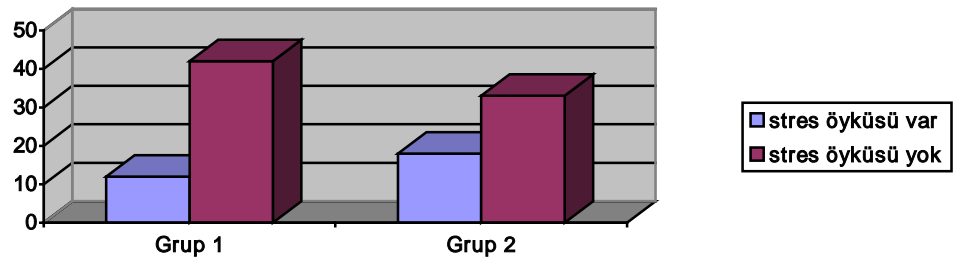
Hasta grupları hastalık başlangıcından önce stres öyküsünün varlığı açısından Pearson ki kare test ile karşılaştırıldığında erkek çocuğu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel fark görülmemiştir (Tablo 8, p=0.138). Grup 1'deki hastalarda stresle başlangıç öyküsü % 22,2 iken, Grup 2'deki hastalarda % 35,3 olarak bulunmuştur (Şekil 10). Ayrıca aile öyküsü varlığı sorgulanmıştır. Grup 1'de aile öyküsü % 18,5 iken, Grup 2'de % 13,7 olarak bulunmuştur (Şekil 11). Pearson ki kare test ile karşılaştırıldığında hastalar arasında aile öyküsü açısından da anlamlı fark görülmemektedir (Tablo 9, p=0.505).

Tablo 8: Hastalar arasında vitiligonun stresle başlama durumunun karşılaştırılması

		Stres		P*
		Var	Yok	
Grup	Grup 1	12 (22,2)	42 (77,8)	0.138
	Grup 2	18 (35,3)	33 (64,7)	

*Pearson ki kare test P<0,05

Şekil.10: Hasta grupları içinde stres öyküsü varlığının karşılaştırılması

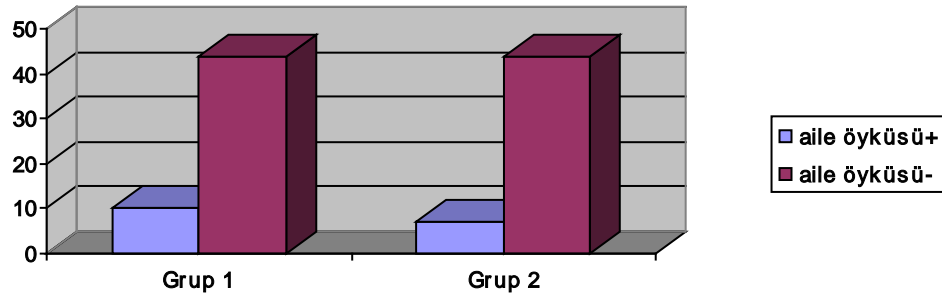


Tablo 9: Hasta gruplarında aile öyküsü varlığının karşılaştırılması

		Aile öyküsü		P*
		Var	Yok	
Grup	Grup 1	10 (18,5)	44 (81,5)	0.505
	Grup 2	7 (13,7)	44 (86,3)	

*Pearson ki kare test $P < 0,05$

Şekil 11: Hasta gruplarında aile öyküsü varlığı



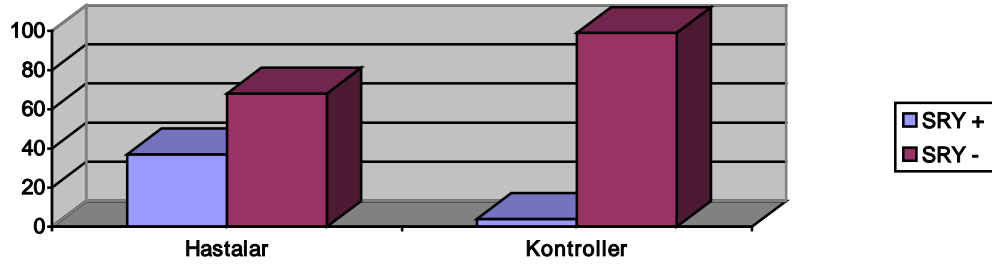
Vitiligo hastalığının etyopatogenezinde mikrokimerizmin rol oynayabileceği hipotezi üzerine hasta gruplarında ve kontrol gruplarında mikrokimerizmin göstergesi olarak SRY gen varlığına bakıldı. Tüm hastaların ve kontrol bireylerinin periferik kanlarında SRY pozitifliği Pearson ki kare testi ile karşılaştırıldı. Sonuçta erkek çocuğu olan-olmayan toplam 105 vitiligo hastasının 37'sinde (%35,2) ve erkek çocuğu olan-olmayan toplam 103 kişilik sağlıklı kontrol grubunun 4 'ünde (%3,9) SRY gen pozitifliği saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 9, $p < 0,0001$, Şekil 12). Bulgularımız, SRY gen pozitifliğinin başka bir deyişle mikrokimerizmin vitiligo hastalığının etyopatogenezinde etkili olabileceği hipotezimizi desteklemektedir.

Tablo 10: SRY gen varlığının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	P*
Sry gen	Var	37 (35.2)	4 (3.9)	< 0.0001
	Yok	68 (64.8)	99 (96.1)	

*Pearson ki kare test $P < 0,05$

Şekil 12: Tüm hastalar ve tüm kontrol grubunda SRY varlığı



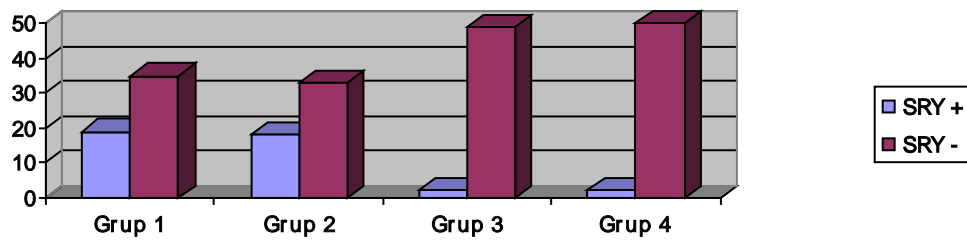
Hastalar ve kontrol gruplarının da kendi aralarında erkek çocuk doğuran ve doğurmayanlardan oluşan alt grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında SRY varlığı bakımından dört grup da istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Tablo 9, $p < 0.0001$, Şekil 13).

Tablo 11: Hastalar ve kontrol grupları erkek çocuk doğuran ve doğurmayan 4 grubun karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P*
Sry gen	Var	19 (35.2)	18 (35.3)	2 (3.9)	2 (3.8)	< 0.0001
	Yok	35 (64.8)	33 (64.7)	49 (96.1)	50 (96.2)	

*Pearson ki kare test $P < 0,05$

Şekil 13: Hasta ve kontrol alt gruplarında SRY varlığı



Hasta grupları olan Grup 1 ve Grup 2' de SRY varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1 ve Grup 2'deki örnek sayıları benzer olup SRY varlığı sırasıyla % 35,2 ve %35,3 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 10, $p: 0.991$).

Tablo 12: Hasta grupları arasında SRY varlığının karşılaştırılması

SRY	Grup 1	Grup 2	*p:0.991
Var	19 (% 35,2)	18 (% 35,3)	
Yok	35 (% 64,8)	33 (% 64,7)	

*Pearson ki kare test $P < 0,05$

Kontrol grubunda erkek çocuk doğuran ve doğurmayanlardan oluşan 2 ayrı gruba bakıldığında Grup 3 ve Grup 4'de SRY varlığı sırasıyla %3,9 ve %3,8 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar da Pearson ki kare test ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo 11, p:0,984).

Tablo 13: Kontrol gruplarında SRY varlığının karşılaştırılması

SRY	Grup 3	Grup 4	*p:0,984
Var	2 (% 3,9)	2 (% 3,8)	
Yok	49 (% 96,1)	50 (% 96,2)	

*Pearson ki kare test $P < 0,05$

SRY miktarları açısından gruplar arasında farklılığın olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemektedir (Tablo 12, p:0,597). Gruplar arasında ortanca değerleri bakımından farklılık gözlenmekle beraber bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Çünkü burada gruplar arasındaki örneklem büyüklükleri bakımından dengeli bir dağılım görülmemektedir. Grup 3 ve 4'de 2 tane denek varken bu karşılaştırmayı doğru yapmak mümkün olmamaktadır. Grup 3 ve 4'ü çıkarıp sadece hasta gruplarında bu karşılaştırmayı yaptığımızda hasta grupları içerisinde de erkek çocuk doğurmuş ve doğurmamış bayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilmiştir (Tablo13, p:0.254).

Tablo 14: Gruplar arasında SRY miktarının farklılığı

Gruplar		En az-en fazla	Ortanca	P*
			[% 25-75 yüzdelik]	
Gruplar	Grup 1(n=19)	0,4-1538	41,9 [1,3-433,3]	0,597
	Grup 2 n=18)	0,7-484,6	20,5 [3,5-68,43]	
	Grup 3 (n=2)	11,7-18,0	14,85 [11,7-18,0]	
	Grup 4 (n=2)	12.6-201.5	107.1[12.6-201.5]	

*Kruskall Wallis Test $P < 0,05$

Tablo 15: Hasta grupları arasında SRY miktar farklılığı

		En az-en fazla	Ortanca [% 25-75 yüzdelik]	P*
Hasta	Grup 1	0,4-1538	41,9 [1,3-433,3]	0,254
	Grup 2	0,7-484,6	20,5 [3,5-68,43]	

*Mann Withney U Test P<0,05

Hastalık klinik tipleri arasında SRY varlığı açısından farklılık olup olmadığına bakıldığında Likelihood ki kare testle istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 14, p:0,265). Üniversal tipin hastalığın şiddetli bir formu olduğu düşünüldüğünde mikrokimerizmin etyopatogeneizde rolü olması şiddeti ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan analizlerde toplam hasta grubunda, vulgar ve akrofasiyal formlarda SRY varlığı sırasıyla % 35.2, %33.7, %30 iken üniversal tipte %66.7 olarak tespit edilmiştir. Fakat burada örneklem sayısı birbirinden farklıdır. Üniversal tipte hastaların toplam sayısı 6 olup, bu nedenle bu karşılaştırmayı yapmak doğru sonuç vermeyebilir. Fakat ileride yapılacak çalışmalarda daha fazla örnek sayısında bu ilişkiye yeniden bakılabilir.

Tablo 16: Klinik tiplere göre SRY varlığının karşılaştırılması

	Klinik Tip			
SRY	Vulgar	Üniversal	Akrofasiyal	P:0.265
Var	30 (%33.7)	4 (%66.7)	3 (%30)	
Yok	59 (%66.3)	2 (%33.3)	7 (%70)	
Toplam	89	6	10	

*Likelihood ratio ki kare test P<0,05

Erkek çocuk doğuran ve doğurmayan hastalar arasında farklı klinik tiplerde SRY varlığı karşılaştırıldığında, erkek çocuğu olan Grup 1 hastalarında farklı vitiligo klinik tiplerinde SRY varlığının oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,051). Ayrıca erkek çocuk sahibi olmayan hastalardan oluşan Grup 2 içerisinde de klinik tipe göre bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.431). Likelihood ratio ki kare test ile değerlendirilmiştir (Tablo 15).

Tablo 17: Hasta grupları içinde farklı klinik tiplerde SRY varlığı

Grup		Vulgar	Üniversal	Akrofasiyal	
Grup 1	SRY var	15 (%34,1)	4 (%66,7)	0 (%0)	P:0,051
	SRY yok	29 (%65,9)	2 (%33,3)	4 (%100)	
	Total	44 (%100)	6 (%100)	4 (%100)	
Grup 2	SRY var	15 (%33,3)	0	3 (%50)	P:0,431
	SRY yok	30 (%66,7)	0	3 (%50)	
	Total	45 (%100)	0	6 (%100)	

*Likelihood ki kare test $P < 0,05$

TARTIŞMA

Vitiligo epidermiste melanositlerin ilerleyici ve kronik fonksiyon kaybı nedeni ile iyi sınırlı beyaz makül ve plaklarla karakterize bir depigmentasyon bozukluğudur¹⁹⁴. Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın, otoimmün bir hastalık olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır¹⁹⁵.

Otoimmün hastalıklar heterojen hastalıklar grubu olup kişinin bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı verdiği patolojik yanıtın sonucunda oluşmaktadır. Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülmekte ve insidansları da son yıllarda artmaktadır. Doğurganlık dönemlerinde erkeklere göre kronik otoimmün hastalıklardan birine yakalanma riski kadınlarda daha yüksektir. Otoimmün hastalıklar kanser ve kalp hastalıklarından sonra, en sık görülen üçüncü kronik hastalık grubudur¹⁹⁶. Görülme sıklığı %5-8 arası değişmektedir¹⁹⁷.

Seksenin üzerinde farklı otoimmün hastalık tanımlanmış olup en sık görülenleri otoimmün tiroid hastalıkları ve romatoid artritir. İki birlikte tüm otoimmün hastalıkların insidansının %65'ini oluşturmaktadır^{198,199}.

Gebelik süresince fetomaternal hücre geçişi sonucu oluşan mikrokimerizmin otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı hipotezini destekleyen çeşitli çalışmalar vardır¹⁸⁹.

Mikrokimerizm bir bireyde çok düşük miktarda allojenik hücrenin bulunmasıdır. Bir başka deyişle genetik olarak farklı iki bireye ait DNA ve hücrelerin, birinin çok az yoğunlukta olması koşuluyla aynı bireyde bulunmasıdır. Bu terim mitolojik canavar Kimera' dan esinlenerek ortaya çıkmıştır. Gövdesi aslan, başı keçi ve kuyruğu yılan kuyruğu olan bir yaratıktır¹⁵⁵.

Mikrokimerizm en sık gebelikte oluşmaktadır. Gebelik sırasında 2 yönlü hücre geçişi meydana gelmektedir. Mikrokimerizmin iyatrojenik kaynaklarını da hematopoietik hücre, solid organ nakli ve kan transfüzyonu oluşturmaktadır²⁰⁰.

Grove ve arkadaşları kemik iliği nakli sonrasında uzun bir süre donör hücrelerinin alıcı için kimerik olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar kemik iliği kök hücrelerinin, çeşitli hücrelere dönüşebilme özelliği nedeni ile doku onarımına da katıldıklarını ve alıcının çeşitli dokularında varlıklarını

sürdürebildiklerini savunmuşlardır. Erkek bireyden kemik iliği nakledilen kadın hastaların derilerinde de, keratin içeren hücrelerde Y kromozomu varlığını göstermişlerdir²⁰¹.

Mikrokimerizmin otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği fikri otoimmün hastalıkların kronik GVHH ile benzer özellikler taşıması nedeni ile ortaya çıkmıştır. Ayrıca hematopoietik hücre nakli sonrası alıcılarda çeşitli otoimmün hastalıkların sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunlar lupus ya da skleroderma benzeri GVHH, Sjögren Sendromu (SS), Primer Biliyer Siroz (PBS), miyozit, miyastenya gravis, hipertiroidi, hipotiroidi ve otoimmün sitopeniler (trombositopeni, lökopeni, nötropeni)'dir. İyatrojenik kimerik hücrelerin yukarıda bahsedildiği gibi kanda ve dokularda varlıklarını sürdürebilmeleri nedeni ile otoimmüniteyi başlatıcı rolleri olduğundan şüphelenilmektedir²⁰².

Otoimmün hastalıkların çoğunlukla kadınlarda görülmesi ve üretkenlik çağını takiben ortaya çıkması mikrokimerizmin en sık kaynağı olan fetal mikrokimerizmin etyolojide etkili olabileceğine dikkati çekmiştir.

Fetal mikrokimerik hücrelerin anneye olan etkilerini belirleyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörler kimerik hücrenin geçiş sebebi (doğum, küretaj...), geçiş üzerinden geçen zaman ve fetomaternal HLA doku uyumluluğudur. HLA doku uyumluluğu organ nakillerinde de başarıyı belirler ve bazı HLA Class II genlerinin çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Fetomaternal mikrokimerizmde fetal mikrokimerik hücrelerin geçişi de HLA uyumluluk oranı ile doğru orantılıdır ve başlangıçta fetal yerleşmeyi sağlayan bu durumun annenin ileriki hayatında sağlığına bazı etkileri olabileceği düşünülmektedir²⁰⁰.

Anne ve fetüste HLA doku uyumu mevcutsa mikrokimerizmin otoimmüniteyi tetiklemesi daha kolay olabildiği ve dolayısıyla otoimmün hastalık aktivasyonunun kolaylaştığı bildirilmiştir²⁰³. Maternofetal HLA doku uyumsuzluğunun ise gebelikte bazı otoimmün hastalıklarda görülen remisyondan sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar da vardır²⁰⁴.

Bu durum erkeklere, çocuklara ve gebelik geçirmemiş kadınlara da uyarlanabilir. Çünkü ikizden, anneden veya kan transfüzyonundan da kaynaklı mikrokimerizm gösterilmiştir¹⁷³.

Mikrokimerizmin iki yönlü olduğu bilinen bir gerçektir. Fakat maternofetal mikrokimerizm daha az sıklıkta ve miktarda saptanmaktadır¹⁵⁶. Maternofetal mikrokimerizmin de yenidoğanda otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. Anneden fetüse geçen T lenfositler sebebiyle bebeklerde kronik GVHH bildirilmiştir²⁰⁵. Ayrıca yenidoğan döneminde yine anneden geçen hücreler aracılığıyla olduğu öne sürülen GVHH'nın kendini sınırlayan hafif bir formu olan eritema toksikum neonatarum da bildirilmiştir²⁰⁶.

Tüm bu bilgiler ışığında kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi ve doğurganlık çağıında pik yapması fetal mikrokimerizmin otoimmün hastalıkların patogeneğinde etkili olduğunu düşündürmüştür. Literatürde bu konuyu araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır²⁰². Mikrokimerizmin vitiligo hastalığı ile ilişkili olup olmadığını ortaya koyan herhangi bir literatür bilgisine ise rastlanmamıştır.

Literatürde mikrokimerizmin otoimmün hastalıklardan sistemik skleroz (SSk), Skleroderma, PBS, tiroid hastalıkları, SS, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) ile ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Kadın hastaların daha fazla olması, doğurganlık çağı sonrası hastalığın insidansında artış olması ve kronik GVHH ile klinik benzerlikler göstermesi nedeni ile en sık SSK ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Bir çalışmada klinik semptom ve bulgular SSK'ye benzer kronik GVHH olan 19 hastanın 6'sında skleroderma spesifik otoantikorlar Scl-70 ve Pm-Scl (%32) pozitif bulunmuştur²⁰⁷.

Sistemik skleroz üzerine yapılan birçok çalışma mikrokimerizmin etyopatogeneğinde rolü olduğu hipotezini desteklemektedir. Sistemik skleroz sebebi bilinmeyen otoimmün bir konnektif doku hastalığıdır. Sistemik skleroz deride ve iç organlarda fibrozis, endotelial hücre hasarı ve subendotelial bağ dokusu çoğalması ile karakterizedir. Kadınlarda 3-8 kat daha fazla görülür²⁰⁸ ve 45-55 yaş arası insidansı pik yapar²⁰⁹. Kronik GVHH'na benzer klinik özellikler taşır. Her iki hastalıkta da akciğer, deri ve özefagus tutulumu belirgindir²¹⁰. Her iki durumda da etkilenen dokuda lenfositik infiltrasyon mevcuttur²¹¹.

Nelson ve arkadaşları 1998 yılında sklerodermalı hastalar, onların sağlıklı kızkardeşleri ve sağlıklı kontrol grubunda mikrokimerizmi araştırmış olup, mikrokimerizm oranını hem sağlıklı kızkardeşlere hem de kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ayrıca

bu çalışmada sklerodermalı hastalar ve çocuklarında kontrol grubu ve çocuklarına kıyasla daha fazla HLA Class II uyumluluğu saptanmıştır. Özellikle HLA-DRB1 uyumluluğu annede skleroderma için artmış risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bu durumun hastalarda gebelik sırasında plasental hücre geçişinin daha kolay olmasını sağladığı düşünülmüştür. Ayrıca yine alloreaktif immün cevap bu grupta daha az olduğu için geçen hücreler dokularda daha rahat birikmiş olabileceği belirtilmiştir²⁰³.

Sistemik skleroz için 1998 yılında yapılan başka bir çalışmada bayan hastalar ve kontrol grubunda periferal kanda ve etkilenen deriden biyopsi örneğinde Y kromozomu varlığı bakılarak mikrokimerizm araştırılmıştır. Sonuçta 69 hastanın 32'sinde (%46) ve 25 normal kadının 1'inde (%4) periferal kanda Y kromozom varlığı gösterilmiştir. Deri biyopsisinde; 19 skleroderma deri lezyonu örneğinde %58 oranında Y kromozom pozitifliği saptanmış olup, 68 osteoartritli ya da bunların akrabalarından oluşan kontrol grubunda deri biyopsi örneğinin hiçbirinde Y kromozomu gösterilememiştir. Bu çalışmanın sonucunda fetal hücrelerin ya anne kanında kaldığı ya da çeşitli dokulara yayıldığı, tetikleyici çevresel etkenlerin (viral, kimyasal, diğer...) de otoimmün kaskadı başlattığı öne sürülmüştür²¹².

Johnson ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada, erkek çocuk sahibi olan SSk hastaları ve otoimmün hastalık öyküsü bulunmayan bayanların otopsilerinden elde edilen doku örneklerinde fetal mikrokimerizm bakılmıştır. Adrenal bez, kalp, barsak, böbrek, karaciğer, akciğer, lenf nodu, pankreas, paratiroid bez, deri ve dalak floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile incelenmiş olup, SSk hastalarında en az 1 dokuda erkek fetal hücrelere rastlanmış ve en sık dalakta bulunmuştur. Dalaktan sonra lenf nodu, akciğer, adrenal bez ve deride fetal hücrelere rastlanmıştır. Otoimmün hastalık bulunmayan ilişkisiz nedenlerle ölen kadınların dokularında mikrokimerik hücreler ise görülmemiştir. Burada bu hücrelerin hastalığın patogenezi ile ilgili olabileceği sonucu çıkarılmış, ancak hasarlı dokuya hastalığın sonucu olarak da yönlendirilmiş olabileceği belirtilmiştir²¹³.

Amerika'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada sklerodermalı hastaların ve sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol grubunun plazmalarında bakılan fetal mikrokimerizm oranı benzer bulunmuştur. Bu hücrelerin dolaşımdaki serbest DNA'lardan mı yoksa hastalıklı dokuya özgü mü olabileceğini ayırt etmek için

periferik kan mononükleer hücrelerin (PKMH) içinde bakılmış ve hasta grupta hücreler kantitatif olarak fetal mikrokimerizm daha yüksek oranda bulunmuştur¹⁸⁷.

İspanya'da yapılan bir başka çalışmada 47 skleroderma hastası ve 40 kişilik kontrol grubunun periferik kanında erkek mikrokimerizmi bakılmış olup, hasta grubunun 4'ünde ve 40 kişilik kontrol grubunun 2'sinde mikrokimerizm pozitif olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak ise anlamlı fark tespit edilmemiştir. Mikrokimerizm saptanan hastaların ve kontrol grubunun tümü erkek çocuk sahibi olan bayanlardan oluşan bu çalışmada, hastalık ve mikrokimerizm ilişkisiz bulunmuştur²¹⁴.

McNallan ve arkadaşlarının²¹⁵ lokalize sklerodermalı hastalarda yaptıkları immunofenotiplendirme çalışmasında saptanan mikrokimerik hücreler daha çok hastalık patogenezinde önemli rol oynayan dendritik hücreler ve B hücreleridir. Başka bir çalışmada ise hastalarda fetal orijinli Th hücrelere de rastlanmıştır ve bunlar Th2 profilinde olup hastalıkla ilişkili hücrelerdendir²¹⁶.

Skleroderma ile ilgili 2009 yılında Fransa'da yapılan bir başka çalışmada mikrokimerizm varlığı ve klinik tipleriyle ilişki incelenmiştir. Hastalar deri ve iç organ tutulumuna göre 52 hastadan oluşan lokalize kutanöz skleroderma (lkSS) ve 46 hastadan oluşan diffüz kutanöz skleroderma (dkSS) hastaları olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hem periferik kanda hem de PKMH içinde fetal mikrokimerizm bakılmıştır. Periferik kanda bakıldığında lkSS hastalarında dkSS hastalarına göre fetal mikrokimerizm oranının ve miktarının hafif derecede yüksek bulunduğu, fakat kontrol grubundan anlamlı bir farkı olmadığı tespit edilmiştir. PKMH hücre içinde ise dkSS hastalarında fetal mikrokimerizm oranı istatistiksel anlamı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Buna göre bu çalışmanın sonucunda skleroderma etyolojisinde başka faktörlerin araştırılması önerilmiştir²¹⁷.

Primer biliyer siroz da mikrokimerizm açısından araştırılan hastalıklardandır. Nadir görülen interlobüler ve septal safra kanallarının ilerleyici inflamatuvar destrüksiyonu ile karakterize, hepatik fibrozis ve sirozla sonuçlanan kronik bir kolestatik karaciğer hastalığıdır²¹⁸. Hepatik GVHH ile benzer patolojik özellikler taşımaktadır²¹⁹. Çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülür, skleroderma hastalığına eşlik edebilir ve %18 sıklıkta CREST

sendromunun da bir parçası olabilir²²⁰. Skleroderma gibi PBS de kadınlarda doğurganlık çağında daha sık görülmektedir²²¹.

Fanning ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada 19 PBS hastası ve 20 kronik karaciğer (kronik hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı) hastasının karaciğer biyopsilerinde erkek hücre mikrokimerizmi bakılıp, hasta grubun 8'inde (%48) erkek DNA'sı saptanırken kontrol grubunun hiçbirinde mikrokimerizm saptanmamıştır. Erkek mikrokimerizmi saptanan bu sekiz hastanın da altısının erkek çocuğu bulunmaktadır. Bu sonuç skleroderma çalışmalarına benzer olarak etyolojide mikrokimerizmin rolünün olduğunu düşündürmüştür²¹⁸.

Yapılan başka benzer çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir. Kontrol grubundaki kadınlarda da fetal mikrokimerizm varlığı saptanıp, hasta grupları ile aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır^{221,222}.

Corpechot ve arkadaşlarının 20 kişilik PBS hastası ve 20 kişilik sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda periferik kanda ve karaciğer biyopsisi doku örneklerinde Y kromozom varlığına bakılmıştır. Hem kanda hem de dokuda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanamamıştır²²³.

İtalya'da 2000 yılında yapılan bir başka çalışmada erkek çocukları olan 36 PBS hastasının ve 36 sağlıklı bayanın periferik kanında Y kromozom varlığı bakılmıştır. Bu kişiler başka mikrokimerizm kaynaklarını ekarte etmek için kan transfüzyonu, düşük-küretaj ve ikiz öyküsü olmadığından emin olunarak seçilmiştir. Hasta grubunda 13 kişide (%36), kontrol grubunda ise 11 kişide (%31) Y kromozom varlığı saptanmış ve aralarında istatistiksel fark olmadığı belirtilmiştir²²⁴.

Sjögren sendromu, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, otoimmünite, genetik yatkınlık ve viral enfeksiyonlar olası sebepler olarak kabul edilen bir hastalıktır. Ekzokrin bezlerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır²²⁵. Sjögren sendromunda histolojik bulgular allojenik kemik iliği nakli sonrası gelişen GVHH lezyonlarınıninki ile benzerlik göstermektedir²²⁶. Bu nedenle mikrokimerizmin bu hastalıkta da rolünü araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Sjögren sendromu hastaları ve sağlıklı bayanların karşılaştırıldığı 2001 yılında yapılan bir çalışmada periferik kan örneklerinde Y kromozomu varlığı bakılmıştır. Hastalar ve sağlıklı kontroller obstetrik öykülerinden bağımsız olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grupta PZR yöntemi ile Y kromozomuna

rastlanmazken, sağlıklı grupta 2 erkek çocuk sahibi bayanda gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalıkla mikrokimerizm ilişkilendirilememiştir²²⁷.

Japonya'da 2002 yılında yapılan bir başka çalışmada SS hasta ve kontrol gruplarında kan hücreleri, dudak tükrük bezlerinde Y kromozom varlığına bakılmıştır. Kan sonuçları arasında istatistiksel bir fark görülmezken, tükrük bezi incelemesinde 20 hastanın 11'inde pozitif bulunmuş ve sekiz kişilik kontrol grubunun 1'inde pozitif saptanmıştır. Burada periferik kandaki mikrokimerik hücrelerin direk olarak hastalık patogenezinde rolü olmadığı sonucuna varılmıştır. Fakat tükrük bezinde anlamlı olarak mevcut olmaları bu hücrelerin tükrük bezindeki inflamasyonda direk ya da dolaylı yoldan etkili olduklarını düşündürmüştür. Ayrıca mikrokimerik hücrelerin farklı dokularda dağılım göstermesi nedeni ile de incelenen dokunun bulgularda önemli etkiye sahip olduğu belirtilmiştir²²⁸.

Otoimmün tiroid hastalıkları da diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi üretkenlik çağındaki kadınları etkilemektedir. Sıklıkla doğum sonrası dönemde ortaya çıkar ya da alevlenir. Gebelik döneminde ise otoimmün tiroid hastalıklarından Graves hastalığı gerilemektedir²²⁹. Doğurganlık döneminde görülen Graves hastalığının yarısından fazlası doğumdan sonraki ilk 1 yıl içinde görülmektedir²³⁰.

Gebe kadınların %8-10'unda doğum sonrası tiroidit oluşup, tiroid otoantikörlerinde %40' dan fazla artış saptanmaktadır²³¹.

Deneysel bir otoimmün tiroidit fare modelinde gebelik boyunca ve erken postpartum dönemde fetal hücrelerin tiroid bezinde birikimi gösterilmiştir. Postpartum 10. haftadan sonra ise azalmış olduğu belirtilmiştir²³².

Klitschar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada 17 Hashimoto tiroiditi ve 25 nodüler guatr hastasının tiroid bezlerinden alınan biyopsi örneklerinde SRY varlığı araştırılmış olup, Hashimoto tiroiditi olan 17 hastanın 8'inde, nodüler guatr olan 25 hastanın ise sadece 1'inde SRY gen pozitifliği bulunmuştur²³³.

Bir başka çalışmada 21 Hashimoto tiroiditi, 18 multinodüler guatr hastasına ait tiroid bezi örneğinde ve 17 tiroid hastalığı bulunmayan otopsi materyali tiroid bezinde PZR yöntemi ile mikrokimerizm araştırılmıştır. Mikrokimerizm Hashimoto hastalığı olan grubun 8'inde, nodüler guatrlı grubun 1'inde bulunurken, normal tiroid bezlerinin ise hiçbirinde saptanmamıştır. Tüm Y

kromozomu mevcut olan gruptaki bayanlar en az bir erkek çocuk sahibi olanlar bayanlar olmasına karşın, tespit edilen mikrokimerizm miktarı ile doğurmuş oldukları erkek çocuk sayısı arasında bir ilişki kurulamamıştır²³⁴.

Srivatsa ve arkadaşları çeşitli sebeplerle tiroidektomi geçiren 29 kadın hastanın patolojik doku örneklerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile X ve Y kromozomu varlığını araştırmışlardır. Kontrol grubu olarak da ilgisiz nedenlerden ölmüş 8 kadının tiroid bezi örneklerine bakmışlar ve 16 hastanın örneğinde erkek hücreye rastlamışlardır. Kontrol grubunda ise erkek hücreye rastlanmamıştır. Bir hastanın doku örneğinde ise tiroid hücrelerine farklılaşmış erkek hücreler görülmüştür. Mikrokimerizmin patogeneizde etkili olabileceğini ve fetal mikrokimerik hücrelerin uygun koşullar oluştuğunda annenin matür hücrelerine de diferansiye olabileceğini belirtmişlerdir²³⁵.

Ando ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada **Graves hastalığı**nda hipertiroidinin gebelik sırasında hafifleme ve doğumdan sonra alevlenme paterninden yola çıkarak mikrokimerizmin etyolojideki rolünü araştırmışlardır. Graves hastalığı, folliküler adenomu ve nodüler guatrı olan hastaların tiroid bezi patolojik örneklerinde Y kromozomuna spesifik genin varlığına bakılmış ve Graves hastalığı olanlarda mikrokimerizm daha yoğun oranda bulunmuştur²³⁶.

Sistemik lupus eritematozus, multisistemik sebebi bilinmeyen bir otoimmün hastalıktır. Kadınlarda 10 kat daha sık görülmektedir²³⁷. Mikrokimerizmle ilişkisi olup olmadığına yönelik ilk literatür bilgisi 2001 yılındadır. İki erkek çocuğu olan ve SLE komplikasyonu sonucu barsak perforasyonu nedeni ile hayatını kaybetmiş bir bayanın çeşitli dokuları otopsi sonrası FISH yöntemi ile incelenmiştir. Hastanın histolojik olarak anormal olan dokularında mikrokimerizm mevcutken, histolojik olarak normal dokularda kimerik hücrelere rastlanmamıştır. Kalın barsak, ince barsak, kalp, deri, akciğer ve böbrekte Y kromozom varlığı saptanırken, tiroid bezi ve dalakta tespit edilmemiştir. Kantitatif olarak en fazla barsak dokusunda tespit edilmiştir. Bu sonuç fetal mikrokimerizmin patogeneizde bir şekilde rol oynadığı düşüncesini oluşturmuş ve sonraki çalışmalara ışık tutmuştur²³⁸.

Abbud ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise 28 SLE hastası ve 18 otoimmün hastalığı bulunmayan erkek çocuk sahibi bayanın periferik kanlarında Real-time PZR yöntemi ile fetal mikrokimerizm varlığı araştırılmıştır.

Hastaların 19'unda (%68), 18 sağlıklı bayanın da 6'sında (%33) Y kromozom varlığı gösterilmiş olup SLE ve mikrokimerizmi ilişkilendiren ilk çalışma olmuştur²³⁹.

Mosca ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir başka çalışmada, 22 SLE hastası ve 24 sağlıklı erkek çocuk doğurmuş bayanın kanında Y kromozom varlığına bakılmıştır. Bu çalışmada hastaların 11'inde (%50) ve sağlıklı grubun 12'sinde (%50) mikrokimerizm varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre SLE ve mikrokimerizm arasında etyopatogeneze açısından bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca mikrokimerizmin varlığı ve miktarı ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasındaki ilişki de irdelenmiş olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir²⁴⁰.

Romatoid artrit, simetrik inflamatuvar artrit bulguları; şişlik, tutukluk ve çok sayıda eklemden hareket kısıtlılığı ile seyreden sık görülebilen otoimmün bir hastalıktır. Bundan 70 yıl kadar önce RA hastalığının gebelik sırasında remisyona girdiği bildirilmiştir. Bu remisyonun gebelikte artan plazma kortizol düzeylerinden kaynaklandığı düşünülmüştür (241). Ostensen ve arkadaşları doğumdan 3 ay sonra RA'da rekürrensini bildirmişlerdir. Gebelikteki düzelmenin de plazma kortizol düzeyi ya da seks hormonları ile açıklanamadığı belirtmişlerdir²⁴².

Nelson ve arkadaşları tarafından 1993 yılında fetal mikrokimerizmin varlığının RA belirtilerinin aktivitesindeki değişimde etkili olabileceğini dolaylı yoldan gösterilmiştir. Fetomaternal HLA Class II uyumsuzluğunun gebelikte RA hastalığında düzelme ile ilişkili olduğunu, HLA Class II uyumsuzluğu varlığında şikayetlerin gebelik sırasında hafiflediğini, HLA uyumluluğu varsa şikayetlerin aynı kaldığını ya da kötüleştiğini bildirilmiştir²⁰⁴.

Yan ve arkadaşlarının Amerika'da 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada 25 RA hastasının kanında gebelik boyunca ve postpartum dönemde fetal mikrokimerizm miktarına bakmışlar ve artrit aktivitesi ile mikrokimerizm varlığı ile miktarı arasında ters orantılı bir ilişki saptamışlardır²⁴³.

Yan ve arkadaşları erkek bebek doğurmamış 49 sağlıklı ve 71 RA olan kadının kanında erkek mikrokimerizminin varlığına bakmışlar ve tüm çalışma grubunda erkek mikrokimerizmi %21 oranında pozitif bulmuşlardır. Sağlıklı (%24) ve RA olan (%18) kadınlar arasında kıyaslandığında ise aralarında anlamlı fark saptanamamış. Çalışma grubu, Grup A (sadece kız çocuğu olanlar),

Grup B (düşük yapmış olanlar), Grup C (küretaj öyküsü olanlar) ve Grup D (nullipar) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Mikrokimerizm küretaj öyküsü olan grupta diğer üç gruba kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur. Gruplarda sırasıyla %8, %22, %57 ve %10 oranında mikrokimerizm varlığı tespit edilmiştir. İlginç olarak nullipar kadınlarda bile düşük de olsa Y kromozomu DNA'sına rastlanmıştır¹⁸⁸.

Romatoid artrit özgül alleler açısından mikrokimerizm varlığının araştırıldığı bir çalışmada HLA-DRB1*01 ve HLA-DRB1*04 alleleri olmayan bayanlarda bu genlerin kimerik varlıkları araştırılmıştır. HLA-DRB1*01 için 33 RA hastası ve 46 kontrol grubunda bakılmıştır. Hastalarda %30, kontrol grubunda %4 oranda tespit edilmiş ve istatistiksel olarak da anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir (p: 0,0015). HLA-DRB1*04 için bakıldığında 48 hastanın 20'sinde ve 64 hastanın 5'inde tespit edilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,00002)²⁴⁴.

Tüm bu yapılan çalışmalarda bazı kafa karıştırıcı sonuçların ortaya çıkması yöntemlerdeki farklılıklara bağlanabilir. İncelenen dokunun türü de sonuçları etkileyebilmektedir. Aynı çalışmada dahi periferik kan örneklerinden alınan sonuçlarla inflamasyonun olduğu doku ve organlardan alınan sonuçlar birbirinden farklı olmaktadır (Tablo 16).

Tablo 18: Otoimmün hastalıklarda mikrokimerizmi araştıran alışmalar

Hastalık	alışma	çalışılan Doku	Hasta sayısı	Sonuç
Skleroderma	Nelson JL Lancet 1998	Kan	17 hasta %59 SRY 7 kardeş %28 SRY 16 kontrol % 25 SRY	Hasta grup anlamlı yüksek p:0,0007
	Arlett CM N Eng J Med 1998	Kan	32/69 hasta (%46) 1/25 sağlıklı (%4) SRY	Hasta grupta yüksek p<0,001
		Deri	11/19 hasta (%58) 0/68 osteoartrit SRY	Hasta grupta yüksek p<0,001
	Selva- O'Callagan Lupus 2003	Kan	47 hasta %8,5 SRY 40 kontrol %5 SRY	Anlamlı fark yok İlişkisiz
	Rak JM Rheumatology 2009	Kan	50 İkSS %20 SRY 40 dkSS %5 SRY 49 kontrol %12,2 SRY	İkSS, dkSS'den yüksek p :0,038 Kontrol ile fark yok
PKMH		33 İkSS %9,1 SRY 36 dkSS %25 SRY 82 kontrol %15,9	Hasta ve kontrol arasında anlamlı fark yok	
PBS	Fanning PA J Hepatol 2000	Karaciğer	19 PBS hastası %48 0/20kr karaciğer %0	Anlamlı ilişki var
	Invernizzi P Clin Exp Immunol 2000	Kan	36 PBS %36 SRY 36 sağlıklı %31 SRY	İlişki anlamsız
	Corpechot C J Hepatol 2000	Kan Karaciğer	20 PBS %45 SRY 20 sağlıklı %25 20 PBS %33 25 kr karaciğer %32	İlişki anlamsız P: 0,28 İlişki anlamsız p: 0,83

Tablo 18: Otoimmün hastalıklarda mikrokimerizmi araştıran alışmalar (Devamı)

SS	Endo Y Rheumatolo gy 2001	Kan	23 SSc 6 SS, 20 kontrol	Anlamlı fark yok
		Tükrük bezi	20 SS %55 SRY 8 Kontrol %13 SRY	p< 0,05
	Toda I Ann Rheum Dis 2001	Kan	30 hasta SRY yok 26 kontrol 2/26 SRY	Anlamlı ilişki yok
Haşimato Tiroidit	Klintschar M J Clin Endocrinol Metab 2001	Tiroid bezi	17 Haşimato 8/17 25 Nodüler guatr 1/25 SRY	Anlamlı fark var p< 0,05
	Klintschar M Eur J Endocrinol 2006	Kan	8/21 Haşimato SRY 0/17 Sağlıklı SRY 1/18 Multinodüler	Anlamlı ilişki var
Graves Hastalığı	Ando T, J Clin Endocrinol Metab 2002	Kan Tiroid bezi	8/17 Graves 4/14 Adenom 10/27 Graves 1/10 Adenom, Nodül	Anlamlı fark yok p>0,05 Anlamlı fark var p< 0,05
SLE	Abbud FM, Transplant Proc 2001	Kan	19//28 SLE (%68) 6/18 sağlıklı (%33)	Anlamlı ilişki var p< 0,05
	Mosca M Ann Rheum Dis 2003	Kan	11/22 SLE hastası SRY 12/24 Sağlıklı SRY	İstatistiksel fark Yok ilişkisiz
RA	Rak JM Atrithritis Rheum 2009	Kan HLA– DRB1*01 Kan HLA– DRB1*04	33 RA %30 46 kontrol %4 20/48 RA 5/64 kontrol	p: 0,0015 anlamlı p:0,00002 anlamlı

Mikrokimerizmin kanda ve dokularda varlığının tam olarak hastalık patogenezinde rol almasından mı yoksa hastalığın aktivitesine bağlı bu fetal hücrelerin harekete geçmesinden mi kaynaklandığı hala netlik kazanmamıştır.

Genel olarak yapılan çalışmalara bakıldığında SS ile mikrokimerizm arasındaki ilişki diğer hastalıklara kıyasla daha net ortaya konmuştur.

Literatürde vitiligo hastalığında mikrokimerizm oranını araştıran benzer bir çalışma olmadığı için yukarıda patogenezinde otoimmüitenin suçlanmış olduğu diğer hastalıklarla mikrokimerizm ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarından bahsedilmiştir. Bizim çalışmamız bu çalışmalarla kıyaslandığında en fazla hasta ve kontrol grubu sayısına sahiptir. Genetik bir çalışma olması nedeni ile anlamlı bir sonuca ulaşılması için en az 100 hasta ve 100 kontrol bireyi ile yapılması planlanmıştır.

Çalışmamıza aldığımız hastalarda ve kontrol grubunda mikrokimerizmin iyatrojenik kaynakları, düşük ve küretaj öyküleri sorgulanmış ve bu tür durumları olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Literatürde diğer çalışmaların birçoğunda iyatrojenik kaynaklar dışlanmış, fakat hastalar obstetrik öykülerine göre gruplara ayrılmamışlardır.

Hastalarımızda ve kontrol grubumuzda periferik kanda SRY varlığını karşılaştırdığımız çalışmamızda, toplam 105 hastanın 37'sinde (%36,2) ve 103 sağlıklı kontrol grubunun 4'ünde (%3,9) SRY varlığı bulunmuştur. Bu sonuç mikrokimerizmin vitiligo hastalığı ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p: < 0,0001).

Hastalarımız kendi aralarında ikiye ayrıldıklarında, erkek çocuk sahibi olan ve erkek çocuk sahibi olmayan gruplarımız arasında mikrokimerizm oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,991). Mikrokimerizm oranı Grup 1'de % 35,2 ve Grup 2'de ise %35.3 olarak bulunmuştur. Kontrol bireylerimiz de kendi aralarında erkek çocuk sahibi olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldıklarında da gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Grup 2' de erkek çocuk doğurmamış ve düşük veya küretaj öyküsü olmayan vitiligo hastaları olması nedeni ile bu yüksek SRY geni varlığı hastalık ile mikrokimerizmin ilişkisi olduğu yönündeki süphelerimizi daha da kuvvetlendirmiştir. Ayrıca bu sonuç Grup 2'deki hastalarımızda mikrokimerizmin gebelik dışı nedenlerden kaynaklandığını düşündürmüştür. Erkek çocuğu olmayan RA hastaları üzerinde yapılmış olan çalışmadaki nullipar hastalarda

dahi %10 oranında erkek DNA varlığı mikrokimerizmin gebelik dışı kaynakları olabileceği yorumumuzu desteklemektedir¹⁸⁸. Mikrokimerizm, doğmamış ya da doğmuş erkek ikiz kardeşden geçişle, kişinin annesinin önceki erkek fetusa gebeliğinden ya da kendisinin subklinik düşükle sonuçlanan gebeliklerinden kaynaklanabilir^{169,245}. Yapılan çalışmalarda gebeliklerin %24' ünün ancak yüksek sensitif HCG düzeyleriyle saptanabilip, subklinik olarak düşükle sonuçlanabileceği gösterilmiştir²⁴⁶.

Çalışmamızda hasta ve kontrol bireylerimiz özellikle kadınlardan oluşturulmuştur. Fetal mikrokimerizm araştırıldığı için çalışma grubumuz doğurgan çağıdaki bayanlardan oluşturulmuştur. Scherschun ve arkadaşlarının çalışmasında hasta yaşları 19 ile 59 arasında değişirken²⁴⁷, El Mofty ve arkadaşlarının çalışmasında ise hasta yaşlarının 12 ile 60 arasında olduğu bildirilmiştir²⁴⁸. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaşları 14-65 arasında değişmektedir.

Na ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hastaların başlangıç yaşı ortalama $25,8 \pm 17,4$ olarak bildirilmiştir²⁴⁹. Firooz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastalığın başlangıç yaşı 4-53 yaş arası ve ortalama $21 \pm 14,63$ olarak bildirilmiştir²⁵⁰. Gürkan ise hastalığın başlangıç yaşını $25,78 \pm 14,63$ olarak tespit etmiştir²⁵¹. Bizim çalışmamızda Grup 1 için başlangıç yaşı 9-55 arası, medyan değeri 29 [23.5-40.3] iken Grup 2 için 6-47 arası ve medyan değeri 18 [13-24] olarak bulunmuştur. Vitiligo hastalığı genç erişkin döneminde başladığı için çalışma grubumuzda başlangıç yaşları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Vitiligo gelişiminde genetik faktörlerin rolünü araştıran çalışmalar hastaların dörtte biri ile dörtte üçünde aile öyküsü olduğunu göstermiştir (4). Han ve arkadaşlarının 400 vitiligo hastası ile yaptıkları bir çalışmada, aile öyküsü varlığı hastaların %13'ünde tespit edilmiştir²⁵². Bir başka çalışmada aile öyküsü %18 olarak belirtilmiş²⁵³ iken, bizim çalışmamızda 105 hastanın 17'sinde (%16,2) aile öyküsü mevcuttur. Grup 1 için bu oran %18,5 iken, Grup 2 için %13,7 olup hasta gruplarımız arasında aile öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastalarımız vitiligo klinik tipine göre sınıflandırılmıştır. Toplam 105 hastamızın 89'u (%84.5) yaygın, 6'sı (%5.7) universal ve 10'u (%9.5) akrofasiyal tiptedir. Segmental vitiligonun etyolosinden nöral hipotez sorumlu tutulduğu için segmental vitiligo hastaları çalışmamıza alınmamıştır. Vitiligo

hastalarının %90' dan fazlası jeneralize klinik tiptedir¹. Handa ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada jeneralize vitiligo tipi en sık görülen vitiligo şekli olup ve bunu fokal, segmental ve universal tipler izlemiştir¹¹. Bizim çalışmamızda jeneralize tipte vitiligo hastaları yaygın ve akrofasiyal olmak üzere sınıflandırılmıştır. Bu iki klinik tip toplam hastalarımızın %90,2'sini oluşturduğu için klinik tip dağılımı literatür bilgisiyle uyumludur.

Hastalarımız hastalık başlangıcında stres öyküsü açısından sorgulanmıştır. Toplam 105 hastanın 30'unda (%28,6) hastalık stresle başlamıştır. Erkek çocuk sahibi olan grupta % 22,2 ve erkek çocuğu olmayan grupta stres öyküsü %35,3 oranında bulunmuştur. Adana'da 2007 yılında 118 vitiligo hastasıyla yapılan bir tez çalışmasında stres öyküsü %57.6 oranında bulunmuştur²⁵⁴. Romanya 'da yapılan bir çalışmada ise vitiligo hastalarının % 47.2' sinde hastalık başlangıcı öncesi stres öyküsü mevcuttur²⁵⁵. Çalışma grubumuzda stres öyküsü varlığı literatürdeki bulgulara göre daha düşüktür. Bunun sebebinin çalışmamızın sadece kadınları kapsamı olabileceği görüşündeyiz.

Vitiligonun etyopatogenezinde fetal mikrokimerizmin rolünü araştırdığımız çalışmamızda tüm bireyler diğer iyatrojenik mikrokimerizm kaynakları dışlanarak seçilmiştir. Mikrokimerizm varlığı hasta grubumuzda kontrol grubumuza kıyasla belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubumuzda %35,2 iken kontrol grubunda %3,9 oranında mikrokimerizm tespit edilmiştir. Ayrıca klinik tipler açısından bakıldığında üniversal tipte mikrokimerizm oranı daha yüksek bulunmuştur. Hasta sayısı klinik tipler için birbirinden farklı ve üniversal tipte hasta sayısı çok az olduğu için bu sonuç anlamlı bulunmamıştır.

Otoimmün hastalıklarda mikrokimerik hücrelerin hasarlı dokuda başta CD68 pozitif dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar en fazla olmak üzere, Langerhans hücreleri, sitotoksik T hücreler, B lenfositler ve T helper lenfositlerden oluştuğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda fetal kimerik hücrelerin antijen sunan hücreler olarak görev yaptıkları kanısına varılmıştır^{185,215}. Vitiligonun etyopatogenezinde de hem hücresel hem de humoral immünite rol oynamaktadır. Perilezyoner alanda artmış CD3, CD4, CD8 ve CD68 hücreler gösterilmiştir^{64,65}. Bu bilgilerden yola çıkarak bizim çalışmamızda da vitiligo ile mikrokimerizmin ilişkisi araştırılmıştır. Anlamlı ilişki tespit edilmiştir. İleride daha geniş hasta sayısı olan çalışmalarda bu bulgu araştırılmalıdır. Henüz vitiligo ve

mikrokimerizm ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma olmadığı için yaptığımız araştırmanın daha sonraki çalışmalara örnek oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız kliniğimizde vitiligo tanısı alan 105 hasta ve 103 sağlıklı birey üzerinde yapılmıştır.

- Hastalarımızın ve sağlıklı kontrol bireylerimizin hepsi doğurgan çağdaki bayanlardan oluşmaktadır.
- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.199$).
- Hastalar klinik tiplerine göre gruplara ayrılmıştır. Hastaların tümünün 89'u (%84.5) vulgar, 6'sı(%5.7) üniversal ve 10'u(%9.5) akrofasiyal tiptedir.
- Hastalar erkek çocuk sahibi olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldıklarında klinik tipler açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da çoğunluk vulgar tiptedir. Üniversal klinik tipte olan hastaların ise hepsi erkek çocuk sahibi bayanlardan oluşmaktadır.
- Hasta gruplarımız aile öyküsü ve hastalık başlangıcının stresle olması açısından değerlendirildiklerinde aralarında fark gözlenmemiştir ($p: 0,597$, $p:0.254$).
- Hasta grubumuzda % 35,2 oranında iken, kontrol grubunda ise %3,9 oranında SRY varlığı tespit edilmiştir. Hastalar ve kontrol grupları arasında SRY varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p< 0.0001$).
- Hasta erkek çocuk doğuranlar ve doğurmamış olanlar olarak ikiye ayrıldığında gruplar arasında SRY varlığı açısından farklılık saptanmamıştır.
- Hastalarda klinik tipler arasında SRY varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0.265$).

Sonuç olarak vitiligo hastalığının etyopatogenezinin otoimmünitinin sorumlu olduğunu destekleyen çalışmalar nedeni ile mikrokimerizmin rolünü araştırmak amacı ile bu çalışmayı gerçekleştirdik. Hasta grubumuzda fetal mikrokimerizmin belirteci olan SRY geni varlığının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastalık klinik tipi, şiddeti ile SRY gen varlığı arasında hasta sayılarının farklı dağılımı nedeni ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kesin sonuçlar için daha farklı popülasyonlarda ve daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

Vitiligo ile mikrokimerizm ilişkisini inceleyen bizim çalışmamız dışında yapılmış bir çalışma olmadığı için yapmış olduğumuz araştırmanın ileride yapılacak çalışmalara örnek oluşturabileceği dūřüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1.Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, Hori Y: Hypomelanoses and hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI . 6th ed. New York, McGraw Hill, 2003; 836-881.
2. Sharquie KE. Vitiligo. Clin Exp Dermatol 1984 ;9:117-126
3. Koranne RV. Derm D, Sachdova KG. Vitiligo. Int. J. Dermatol 1988; 27:676-83.
4. Kovacs SO. Vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1998 May;38:647-666
5. Moschella SL, Hurley HJ. Dermatology. W.B. Saunders Company, third edition volume two, Philadelphia, 1992, 1442-1474
6. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. Arch Dermatol 1977, 113(1):47-52.
7. Mehta NR, Shah KC, Theodore C, Vyas VP, Patel AB. Epidemiological study of vitiligo in Surat area, South Gujarat. Indian J Med Res 1973, 61(1): 145-154.
8. Nordlund JJ, Halder RM, Grimes P. Management of vitiligo. Dermatol Clin 1993, 11(1):27-33.
9. Gupta G, Gupta N, Singh V. Efficacy of homoeopathic drugs in cases of leucoderma: A clinical study. The Homoeopathic Heritage, 2002.
10. Odom RB, James WD, Berger TG. Disturbances of pigmentation. Andrews Diseases of the skin. Ed.Odom RB, James WD, Berger TG. Nineth edition. Philadelphia, WB Saunders, 2000; 1065–1068
11. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: A study of 625 patients from North India. Pediatric Dermatology 2003; 3: 207-210
12. Tao Lu, MD, PhD, Tianwen Gao, MD, PhD, Anhui Wang, PhD, Yan Jin, PhD, Qiang Li, MD, PhD, and Chunying Li, MD, PhD. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. International Journal of Dermatology 2007,46, 47-51
13. George AO. Vitiligo in Ibadan, Nigeria. Incidence, presentation, and problems in management. Int J Dermatol 1989, 28(6):385-387
14. Khan H M . Clinical therapeutic analysis of vitiligo phasc-11. Bangladesh Med Res Counc Bul I 1984; 10:71-5.

15. Singh M , Singh G , Kanwar AJ . Belhaj M S . Clinical pattern of vitiligo,Libya. *Int J Dermatol* 1985; 24:233-5.
16. Turgut K. Vitiligoda psikolojik araştırma ve 250 vakanın tetkiki. *Haseki Tıp Bülteni* 1971;9:152 156
17. Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Arıca M. Van ve çevresinde vitiligo hastalığı, *T Klin Dermatol* 1999; 9:22-26.
18. Bleehen SS. Disorders of Skin Colour: Textbook of Dermatology. Sixty Edition. Rook A,Wilkinson DS, Ebling FJG (ed). Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (ed). Blackwell Science Ltd, UK, London, 1998; 1753-1815.
19. Liu JB, Li M, Yang S et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol*, 2005; 30(4): 327-331.
20. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol*. 1993; 129(8): 994-998.
21. Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Türk popülasyonunda vitiligo. XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Poster kitabı, Antalya, 2000; 1-119.
22. Bleehen SS, Anstey AV. Vitiligo. Rook's Textbook of Dermatology. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford, Blackwell Science, 2004; 39.53–39.57.
23. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet*. 1994; 55(5): 981-990.
24. Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 2005; 14(4): 137-42, 144-45.
25. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci*. 2006; 41(1): 3-10.
26. Zamani M, Spaepen M, Sghar SS et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol*, 2001; 145(1): 90-94.
27. Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F. Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol*, 1993; 129(4): 408-410.
28. Finco O, Cuccia M, Martinetti M et al. Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet*, 1991; 39(1): 48-54.

29. Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. Edinburg, Mosby, 2003; 947-955.
30. Deng GY, Muir A, Maclaren NK, She JX. Association of LMP2 and LMP7 genes within the major histocompatibility complex with insulin-dependent diabetes mellitus: population and family studies. *Am J Hum Genet*, 1995; 56(2): 528-534.
31. Prahalad S, Kingsbury DJ, Griffin TA et al. Polymorphism in the MHC-encoded LMP7 gene: association with JRA without functional significance for immunoproteasome assembly. *J Rheumatol*, 2001; 28(10): 2320-2325.
32. Karıncalıoğlu Y, Doğan G. Vitiligo. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2001; 21:200-209.
33. Fain PR, Babu SR, Bennett DC, Spritz RA. HLA class II haplotype DRB1*04 DQB1*0301 contributes to risk of familial generalized vitiligo and early disease onset. *Pigment Cell Res* 2005; 19:51-57.
34. Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, İnal A. Association of HLA Class I Antigens and HLA Class II Alleles with Vitiligo in Turkish Population. *Pigment Cell Res* 2004; 17:181-184.
35. Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997; 15(6): 845-851.
36. Le Poole IC, Sarangarajan R, Zhao Y, Stennett LS, Brown TL, Sheth P, Miki T, Boissy RE. 'VIT1', a novel gene associated with vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2001; 14(6): 475-484.
37. Jin SY, Park HH, Li GZ, Lee HJ, Hong MS, Hong SJ, et al. Association of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism of vitiligo in Korean population. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 84–6.
38. Casp CB, She JX, McCormack WT. Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. *Genes Immun* 2003; 4: 492- 9.
39. Kemp EH, Ajjan RA, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Cork MJ, Watson PF, et al. Analysis of a microsatellite polymorphism of the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 1999; 140: 73-8.
40. Blomhoff A, Helen Kemp E, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Husebye ES, Akselsen HE, et al. CTLA4 polymorphisms are associated with vitiligo, in

patients with concomitant autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 2005; 18: 55-8.

41. Casp CB, She JX, McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res*. 2002 Feb; 15(1): 62-66.

42. De La Fuente-Fernandez R. Mutations in GTP-cyclohydrolase I gene and vitiligo. *Lancet* 1997, 350:640.

43. Arıcan Ö. Vitiligoda etyoloji, patogenez ve klinik. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Derg*, 2004; 15: 55-60.

44. Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand? *Pigment Cell Res* 1993; 6: 61-72

45. Orecchia GE. Neural pathogenesis in vitiligo, Ed. SK Hann, JJ Nordlund. London, Blackwell Science, 2000; 142.

46. Ongenaes K, Geel NV and Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 90–100.

47. Moretti S. Vitiligo. *Orphanet Encyclopedia* October 2003. <http://orpha.net/data/patho/GB/uk-vitiligo.pdf>

48. Gürkan E. Vitiligoda melanokortin-1 reseptör geni polimorfizmleri sıklığı (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2005.

49. Tayan R. 83 vitiligolu olgunun klinik özellikleri, HLA doku grubu antijenleri ve erken tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi (tez). İstanbul: İÜ Tıp Fak; 1989.

50. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Disorders of Melanin Pigmentation, In: *Dermatology*, 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin, 2000, pp 1013-1042.

51. Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994; 131:160-5.

52. Tu C, Zhao D, Lin X: Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 2001; 27: 178–182.

53. Schallreuter KU, Wood J, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 1081–85.

54. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S. Catecholamine increase in the urine of nonsegmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 111–116.

55. Morrone A, Picardo M, De Luca C, et al. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992;5: 65–9.
56. Weedon D. Disorders of pigmentation. *Skin Pathology*. London, Churchill Livingstone, 2002; 321- 325.
57. Baransü O. Pigmentasyon bozuklukları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (Editörler). *Dermatoloji'de İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*; 1994; 555-560.
58. Schallreuter KU. Biochemical theory of vitiligo: A role of pteridines in pigmentation, in vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. London, Blackwell Science, 2000; 151.
59. Maresca V, Roccella M, Roccella F et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1997; 109(3): 310-313.
60. 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 (Suppl 2): 307-13.
61. Dell' Anna ML, Maresca V, Briganti S et al. Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001; 117:908-913.
62. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest*, 2001; 81(8): 1061-1067.
63. Arıcan Ö. Vitiligo patogenezinde immünitinin rolü. *Dermatose*, 2006; 1: 33-37.
64. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med*, 2001: 1-22.
65. Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro LC et al. Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol*, 2000; 39(11): 840-843.
66. Abdel-Naser MB, Kruger-Krasagakes S, Krasagakis K, Gollnick H, Abdel-Fattah A, Orfanos CE. Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1994 Feb; 7(1): 1-8.

67. Mozzanica N, Frigerio U, Finzi AF et al. T cell subpopulations in vitiligo: a chronobiologic study. *J AM Acad Dermatol* 1990;22:223-30
68. Van Der Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C et al. 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: 1299-1309.
69. Badri AM, Todd PM, Garioch JJ et al. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol*, 1993; 170(2): 149-155.
70. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P et al. High frequency of skin-homing melanocyte specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*, 1998; 188: 1203-1208.
71. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+)T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol*. 2001; 116(6): 891-897.
72. Le Poole IC, Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(1): 68-72.
73. Sehgal VR, Srivastava G. Vitiligo: Auto-immunity and immune responses. *Int J Dermatol* 2006; 45: 583–590.
74. Caixia T, Hongwen F, Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci*. 1999; 21(1): 59-62.
75. Yeo UC, Yang YS, Park KB, Sung HT, Jung SY, Lee ES, Shin MH. Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci*. 1999; 19(3): 182-188.
76. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT, Wu CS, Wu CS. 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(4): 527-529.
77. Tu CX, Gu JS, Lin XR: Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci* 2003; 31: 73–78.

78. 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(4): 1219-1228.
79. Das PK. A symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: Lessons from vitiligo. *Trends Immunol*, 2001; 22: 130.
80. Le Poole IC, Das PK, Van den Wijngaard RM et al. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol*, 1993; 2(4): 145-153.
81. Abdel-Naser MB, Ludwig WD, Gollnick H, Orfanos CE. Nonsegmental vitiligo: decrease of the CD45RA+ T-cell subset and evidence for peripheral T-cell activation. *Int J Dermatol*, 1992; 31(5): 321-326.
82. Al Badri AM, Foulis AK, Todd PM, Gariouch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Gracie JA, Goudie RB. Abnormal expression of MHC class II and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J Pathol.* 1993; 169(2): 203-206.
83. Zheng RQ, Abney ER, Grubeck-Loebenstien B, Dayan C, Maini RN, Feldmann M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-3 on human thyroid epithelial cells in Graves' and Hashimoto's diseases. *J Autoimmun.* 1990; 3(6): 727-736.
84. Riordan AT, Nahass GT. Occupational vitiligo following allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1996; 34(5): 371-372.
85. Barona MI, Arrunategui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33(4): 621-625.
86. Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 2000; 13(8): 41-47. 121
87. Weedon D. *Skin Pathology. Disorders of Pigmentation.* Ed. Second Edition, London, Churchill Livingstone, 2002; 321-325.
88. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Disorder of hypopigmentation. *Pathology of The Skin.* Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005; 993-997.
89. Ramirez - Hernandez M, Marras C, Martinez - Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo. *Dermatology*, 2005; 210(1): 79-80.
90. Hu Z, Liu JB, Ma SS et al. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol*, 2006; 23(2): 114-116.

91. Lee D, Lazova R, Bologna JL. A figurate papulosquamous variant of inflammatory vitiligo. *Dermatology*, 2000; 200: 270-274.
92. Downs AM, Lear JT, Dunnill MG. Polymorphic light eruption limited to areas of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, 1999; 24: 378-381.
93. Koo SW, Suh CO, Hann SK. Vitiligo following radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol*, 1996; 135: 852-853.
94. Kim DH, Kim CW, Kim TY. Vitiligo at the site of radiotherapy for malignant thymoma. *Acta Derm Venereol*, 1999; 79: 497.
95. 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.
96. Homan S, Yücel A, Denli YG ve ark. Psoriasis ve vitiligo birlikteliği. Ankara, XV. Prof. Dr. A Lütfü Tat Simpozyumu kitabı, 2001; 126.
97. 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, AyrıntıOfset, 1995; 108.
98. Denli YG, KarakaşM, Memişoğlu HR, Acar MA. Vitiligolu olgularda PUVA tedavisinin etkinliği. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Kitabı. Ankara, AyrıntıOfset, 1995; 33-41.
99. Amato L, Gallerani I, Fuligni A et al. Dermatitis herpetiformis and vitiligo: report of a case and review of the literature. *J Dermatol*, 2000; 27(7): 462-466.
100. Baba M, KarakaşM, Memişoğlu HR. Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. *T Klin Dermatoloji*, 2001; 11: 168-173
101. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat*, 2006; 17(5): 262-275.
102. Tüzün Y, Özdemir M. Vitiligoda yeni tedavi yöntemleri. *Hipokrat*, 1999; 5: 152-155.
103. Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol*, 1999; 38(11): 866-872.
104. Lebwohl M, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Disease*. London, Mosby, 2002; 653-657.

105. Hazneci E. Vitiligo tedavisinde yenilikler. XIX Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı. İstanbul, Ege Reklamcılık, 2002; 235-250.
106. İşçimen A: Akkiz pigmentasyon bozuklukları. Pediyatrik dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotogyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 318-326.
107. Hann SK, Nordlund J. Sunscreens and sun protection. Vitiligo. Blackwell Science Ltd, Oxford, 2000; 218-221.
108. Behl PN. Copper therapy in vitiligo-cirrent status. Asian Clin Dermatol, 1994; 1: 39-41.
109. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. Acta Derm Venereol, 1997; 77(6): 460-462.
110. Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. Cutis, 1992; 50(1): 39-42.
111. Behl PN. Vitiligo. Ed. Behl PN, Agarwal A, Srivastava G. In: Practice of dermatology. New Delhi, CBS Publishers and Distributors, 2004; 304-310.
112. Tüzün Y, Arzuhal N. Vitiligo tedavisi. Dermatose, 2004; 3(2): 108-116.
113. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. Vitiligolu çocuklarda yüksek potensli steroid kullanımı: Retrospektif bir çalışma. J Am Acad Dermatol Türkçe Baskı 2007; 4: 32–36.
114. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. Clin Dermatol, 1997; 15(6): 907-919.
115. Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol, 2001; 44(5): 814-817.
116. Muto M, Furumoto H, Ohmura A, Asagami C. Successful treatment of vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. J Dermatol, 1995; 22(10): 770-772.
117. Agarwal S, Ramam M, Sharma VK, Khandpur S, Pal H, Pandey RM. A randomized placebo controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. Br J Dermatol. 2005 Jul;153(1):163–6.

118. Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol*, 1994; 33(8): 584-587.
119. Grimes PE. Vitiligo. An overview of therapeutic approaches. *Dermatol Clin* 1993; 11: 325-338.
120. Hadler RM, Young CM. New and emerging therapies of vitiligo. *Dermatol Clin*, 2000; 18: 79-89.
121. Shaffrali FCG, Gawkrödger DJ. Management of Vitiligo. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2000; 25,575–579
122. Tsukamoto K, Osada A, Kitamura R et al. Approaches to repigmentation of vitiligo skin: new treatment with ultrasonic abrasion, seed-grafting and psoralen plus ultraviolet A therapy. *Pigment Cell Res*, 2002; 15(5): 331-334.
123. Hann SK, Im S, Park YK, Hur W. Repigmentation of leukotrichia by epidermal grafting and systemic psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*, 1992; 128(7): 998-999.
124. Lee AY, Jang JH. Autologous epidermal grafting with PUVA-irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol*, 1998; 37(7): 551-554.
125. Ermis O, Alpsoy E, Çetin L, Yılmaz E. Is the efficiency of psoralens plus UVA-therapy enhanced by concurrent topical calcipotriol? *Br J Dermatol*, 2001; 145: 472-475.
126. Kanwar JA, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *International Journal of Dermatology* 2005; 44, 57-60
127. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell'Immacolata-Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology*. *Arch Dermatol*. 1999 Dec;135(12):1514–21.
128. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003 Feb;19(1):1–4.
129. Schallreuter KU, Moore J, Behrens-Williams S et al. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol*, 2002; 41(8): 482-487.

130. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: A preliminary study. *Pediatric Dermatology*, 1999; 16(4): 317-320.
131. Göktaş EO, Aydın F, Şentürk N, Cantürk MT, Turanlı AY. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 May; 20(5):553–7.
132. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50(1): 63-67.
133. Wollenberg A, Sharma S, Von Bubnoff D et al. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107(3): 519-525
134. Plettenberg H, Asman T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: Immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Archives of Dermatology*, 2003; 139(5): 651.
135. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP et al. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol*, 2003; 139(5): 581-585.
136. Leite RMSL, Leite AAC. Two therapeutic challenges: periocular and genital vitiligo in children successfully treated with pimecrolimus cream. *Int J Dermatol* 2007; 46:986-989.
137. Behl PN. Thin thiersch's grafts in the management of vitiligo. *Asian Clin Dermatol*, 1994; 1: 69 76.128
138. Arıca M. Dermatoloji polikliniğine başvuran 148 vitiligolu hastanın klinik değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 2003.
139. Hann SK, Im S, Bong SW, Park YK. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J Am Acad Dermatol*.1995;32: 943–8.
140. Falabella R. Suction blister device for separation of vitiligo epidermis from dermis. *Clin Exp Dermatol*, 2004; 29: 105-106.
141. Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified techniques of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol*.1999;38: 306–8.

142. Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1995;33: 990–5.
143. Sarkar R, Mehta SD, Kanwar AJ. Re-pigmentation after miniature autologous punch grafting in segmental vitiligo. *J Dermatol*.2001;28: 540–6.
- 144.Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Feb;26(2 Pt 1):191–4.
145. Na GY, Seo SK, Choi SK. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Apr;38(4):580–4.
146. Jimbow K. Vitiligo. Therapeutic advances. *Dermatol Clin*, 1998; 16(2): 399-407.
147. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42(5 Pt 1): 760-769.
- 148 Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46(5): 727-731.
149. Esposito M. Et. al. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol*. 2004; Mar;29(2):133-7
150. Yu HS, Wu CS, Yu CL et al. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2003; 120(1): 56-64.
151. Suga Y, Ikejima A, Matsuba S, Ogawa H. Medical Pearl: DHA application for camouflaging segmental vitiligo and piebald lesions. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 436–438.
152. Porter J. Helping the patient with vitiligo to adjust. *Vitiligo*. Ed Hann SK, Nordlund J. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2000; 214-217
153. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003; 16(3): 208-214.
154. Vivier AD. Hypopigmentation. *Atlas of Clinical Dermatology*. London, Times International Publusers Limited, 1997; 25.8–25.11.
155. Bazopoulou-Kyrkanidou, E. Chimeric creatures in Greek mythology and reflections in science. *American Journal of Medical Genetics* 2001; 100, 66-80.

156. Lo YM, Lay TK, Chan LYS, Leung TN, Chang AMZ. Quantitative analysis of the bi-directional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. *Clin Chem* 2000; 46: 1301-1309.
157. Schmorl G. *Patologisch-anatomische Untersuchungen über Puberal-Eklampsie*. 1st ed. Leipzig: FCV Vogel; 1893.
158. Douglas GW, Thomas L, Carr M, Cullen NM, Morris R. Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 960–73
159. Clayton EM Jr, Feldhaus WD, Withacre FE. Fetal erythrocytes in the maternal circulation of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1964; 23: 915–9.
160. Walknovska J, Conte FA, Grumbach MM. Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer *Lancet* 1969;1: 1119–22
161. De Grauchy J, Trebuchet C. Fetomaternal transfusion of blood lymphocytes and identification of the sex of the fetus. *Ann Genet* 1971; 14;133-7
162. Grosset L, Barrelet V, Odartchenko N. Antenatal fetal sex determination from maternal blood during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120;60-3
163. Herzenberg LA, Bianchi DW, Schroder J, Cann HM, Iverson GM. Fetal cells in the blood of pregnant women: Detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76;1453-5
164. Lo YM, Patel P, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA, Wainscoat JS. Detection of single-copy fetal DNA sequence from maternal blood. *Lancet* 1990; 335;1463-4
165. Lo YMD, Lay TK, Chan LYS, Leung TN, Chang AMZ. Quantitative analysis of the bi-directional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. *Clin Chem* 2000; 46: 1301-1309.
166. Lo YM et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood* 1996; 88: 4390-5
167. Cadavid A, Rugeles MT, Pena B, et al. Cell microchimerism in patients with recurrent spontaneous abortion: Preliminary results. *Early pregnancy* 1997; 3:199-203
168. Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell Md WM, Bianchi DW. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long term survival and expansion. *Hepatology* 2002;36:1295-7

169. Sato T, Fujimori K, Sato A, Ohto H. Microchimerism after induced or spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2008; 112(3):593-7.
170. Weiler IJ, Hickler W, Sprenger R. Demonstration that milk cells invade the suckling neonatal Mouse. *Am J Reprod Immunol* 1983; 4:95-8
171. Vabres P, Malinge MC, Larregue M, Bonneau D. Microchimerism from a dizygotic twin in juvenile ulcerative lichen planus. *Lancet* 2002; 359:1861-2
172. Shulman LP. Fetal cells in maternal blood. *Curr Womens Health Rep.* 2003; 3(1):47-54
173. Sarkar K , Miller FW,. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmune Rev* 2004; 3:454-63
174. Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, Lee TH. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion* 2001; 41(12):1524-30
175. Shields LE, Andrews RG. Gestational age changes in circulating CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells in fetal cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5):931-7.
176. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, De-Maria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 705–8
177. Hamada H, Arinami T, Hamaguchi H and Kubo T. Fetal nucleated cells in maternal peripheral blood after delivery in cases of fetomaternal hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology* 1995; (85) 449-451.
178. Evans P.C. et. Al. Long term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women with scleroderma. *Blood*, 1999; 93; 2033-2037.
179. Gillmore G.L. et. Al. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females and parous female cancer patients. *Experimental Hematology* 2008; 36, 1073-1077.
180. Hromadnikova I, Zlacka D, Hien Nguyen TT, Sedlackova L, Zejskova L, Sosna A. Fetal cells of mesenchymal origin in cultures derived from synovial tissue and skin of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(5):563-6.

181. Lissauer D, Piper KP, Moss PA, Kilby MD. Persistence of fetal cells in the mother: friend or foe? BJOG 2007; 114(11):1321-5.
182. Simpson JL, Elias S. Fetal cells in maternal blood: Overview and historical perspective. Fetal cells in maternal blood: prospective for noninvasive Prenatal diagnosis. 1st ed. New York: Ann NY Acad Sci; 1994; p.731:1-8.
183. Nelson JL, Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? Arthritis Rheum 1996;39:191-4.
184. Wagner FF, Flagel WA. Transfusion associated graft versus host disease: Risk due to homozygous HLA haplotypes. Transfusion 1995 Apr;35(4):284-91.
185. Leduc M, et. al. Fetal cell microchimerism, lymphopoiesis, and autoimmunity. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2009;57(5):325-9.
186. Göksu A.Y. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde mikrokimerizmin olası rolleri? Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:163-168).
187. Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, Ali J. Current remedies for vitiligo. Autoimmun Rev. 2010 May;9(7):516-20.
188. Yan Z et. al. Male microchimerism in women without sons: Quantitative assessment and correlation with pregnancy history. Am J Med. 2005;118: 899 - 906.
189. Zhong, XY, Holzgreve, W., And Hahn, S Direct quantification of fetal cells in maternal blood by real time PCR. Prenat Diagn 2006;26: 850-854.
190. Zimmermann, B. et. al. (2005) Optimized real-time quantitative PCR measurement of male fetal DNA in maternal plasma. Clin Chem. 2005;51;1598-1604.
191. Lambert, NC, et. al. Male mikochimerism in healthy women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. Blood. 2002;100;2845-2851
192. <http://www.eurogentec.com/product/research-yakima-yellow.html>. Erişim tarihi: 13.12.2010.
193. Kuchta T, Krascenicsova K, Banreti G. Optimization of fluorescence measurement in duplex real-time PCR with TagMan probes labeled with VIC and quenched by TAMRA. Biotechniques, 2007 Feb;42(2): 147–149
194. Guerra L et al. Vitiligo: pathogenesis hypotheses and targets for current therapies. Curr Drug Metab. 2010 Jun 1;11(5):451-67

195. Sandoval-Cruz M et al Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev*, 2011 Feb 17
196. Lleo A et al. Is autoimmunity a matter of sex? *Autoimmun Rev* 2008;7(8):626-30
197. Fairweather D, Rose NR. Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):2005-11
198. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, and Loscalzo J, Eds. .Autoimmunity and Autoimmune Diseases. *Harrison's Online: Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17e, Chapter 312.
199. Pendergraft JS. Autoimmune diseases-causes, symptoms and treatments. [http://ezinearticles.com/Autoimmune Diseases-Causes, Symptoms-and treatments. id= 1920321.](http://ezinearticles.com/Autoimmune_Diseases-Causes,_Symptoms-and_treatments.id=1920321)
200. Gammill HF, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2-3):531-43
201. Grove JE, et. al. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells*. 2004;22(4):487-500
202. Gilliam AC. Microchimerism and skin disease: true-true unrelated? *J Invest Dermatol*. 2006;126 (2): 239–41)
- 203 Nelson JL, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationship of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559-62
204. Nelson JL. et.al. Maternal-fetal disparity in HLA Class II Alloantigens and The Pregnancy-Induced Amelioration of Romatoid Arthritis. *N Eng J Med* 1993;329:466-471
205. O'Reilly RJ, et al. Chimerism detected by HL-A typing. *Transplantation* 1973;15:505–7
206. Bassukas ID. Is erythema toxicum neonatorum a mild self-limited acute cutaneous graft-versus-host-reaction from maternal-to-fetal lymphocyte transfer? *Med Hypotheses* 1992;38: 334–8.
207. Bell SA, et. al. Specificity of antinuclear antibodies in scleroderma-like chronic graft-versus-host disease: clinical correlation and histocompatibility locus antigen association. *Br J Dermatol* 1996;134:848-54.
208. Silman AJ, Black CM, Welsh KI. Epidemiology, demographics, genetics. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:23–49.

209. Steven VD, Medsger TA Jr. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16: 1–10
210. Graham-Brown RA, Sarkany I. Scleroderma-like changes due to chronic graft-versus-host disease. *Clin Exp Dermatol* 1983;8(5):531-8.
- 211 Lambert IA, et.al. Lymphoid infiltrates in skin in graft-versus-host disease. *Lancet* 1981;2: 1352.
212. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of Fetal DNA and Cells in Skin Lesions from Women with Systemic Sclerosis. *N Eng J Med.* 1998 Apr 23;338(17): 1186–91).
213. Johnson, K.L. et. al. (2001) Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis and Rheum* 44, 1848-1854
214. Selva-O'Callaghan, A. et.al. (2003) Lack of evidence of fetal microchimerism in female Spanish patients with systemic sclerosis. *Lupus* 12, 15-20.
215. McNallan, K.T. et.al. (2007) Immunophenotyping of chimeric cells in localised scleroderma. *Rheumatology* 46, 398-402.
216. Scaletti, C. et.al. (2002) Th2-oriented profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens. *Arthritis and Rheum* 46,445-450.
217. Rak, J.M. et.al. (2009) Male microchimerism and HLA compatibility in French Women with scleroderma: a different profile in limited and diffuse subset. *Rheumatology* 48, 363-366.
218. Fanning, P.A. et. al. (2000) Detection of male DNA in the liver of female patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 33, 690–695.
219. Czaja, AJ. Chronic graft-versus-host disease and primary biliary cirrhosis sorting the puzzle pieces. *Lab Invest* 1994;70(5):589-92
220. Culp, KS. et. al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982, 57: 365–70
221. Tanaka, A. et. al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 1999 Oct;30(4):833-8
222. Schoniger-Hekele, M. et. al. Lack of evidence for involvement of fetal microchimerism in pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis and Sci* 2002;47:1909-1914.

223. Corpechot, C. et. al. Fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:696-700.
224. Invernizzi P. et.al. Blood fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2000 Dec; 122(3):418-22
225. Gratwohl AA, et. al. Sjögren's-type syndrome after allogenic bone-marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1977;87: 703-6.
226. Hiroki A. et. al. A comparison of glandular involvement between chronic graft versus host disease and Sjögren's syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:298-30)
227. Toda I. et. al. Lack of evidence for an increased microchimerism in the circulation of patients with sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:248-253.
228. Endo Y.,Negishi, I. And Ishikawa, O. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2002;41:490-495.
229. Davies TF, et. al. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid.* 1999;;9:675-84.
230. Jansson R, et al. The postpartum period constitutes an important risk for the develepment of clinical Graves' disease in young women. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;116:321-5.
231. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggrevation of autoimmune diesase. *Thyroid.* 1999;9;705-13
232. Imaizumi, M. et. al. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology* 2002;143:247-253
233. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2494-8.
234. Klintschar, M. Et. al. Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. *Eur J Endocrinol.* 2006 Feb; 154(2):237-41.
235. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Samura O, Lee SL, Bianchi DW. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case control study. *Lancet* 2001 Dec 15; 358(9298):2034-8

236. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(7):3315-20.
237. McAlindon T. Update on the epidemiology of systemic lupus erythematosus: new spins on old ideas. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:104-12.
238. Johnson, K.L. et. al. (2001) Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 44, 2107-2111.
239. Abbud, F.M. et.al. (2002) Systemic lupus erythematosus and microchimerism in autoimmunity. *Transplant Proc* 34, 2951-2952.
240. Mosca, M: et. al. (2003) Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data. *Ann Rheum Dis* 62, 651-654
241. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic infections rheumatoid arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1938;13: 161–175
242. Ostensen M.E., Nelson J.L. Pregnancy in Rheumatoid Arthritis. Clair ES., Pisetsky D., Hayes B., eds. *Lipincott Williams; Philedelphia, PA: 2004.* p. 496-503.
243. Yan Z. et. al. Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2069–2073.
244. Rak JM et. al. Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Jan;60(1):73-80.
245. Guettier C., et. al. Male cell microchimerism in normal and diseased female livers from fetal life to adulthood. *Hepatology* 2005;42:35-43
246. Wang, X. et al. Conception, early pregnancy loss and time to clinical pregnancy: a population based prospective study. *Fertil Steril* 2003;79:577-584.
247. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band UVB is a useful and well tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 999–1003.
248. El Mofly M, Mostafa W, Esmat S, Youssef O, Azam N. Narrow band UVB in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 6–11.

249. Na GY, et.al. Polymorphism in the melanocortin-1 receptor (MC1R) and agouti signaling protein (ASIP) genes in Korean vitiligo patients. *Pigment Cell Res* 2003; 16(4):383-387.
250. Firooz A, et. al. What patients with vitiligo believe about their condition. *Int J Dermatol* 2004; 43: 811–814.
251. Gürkan E. Vitiligoda melanokortin-1 reseptör geni polimorfizmleri sıklığı (tez).Edirne: TÜ Tıp Fak; 2005.
252. Hann SK, Chun WH, Park YK. Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol*,1997; 36(5): 353-355
253. Onunu AN, Kubeyinje EP. Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. *Int J Dermatol*, 2003; 42(10): 800-802
254. Özbilen A. Vitiligoda Otoimmünite. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniverstesi, 2007, Adana
255. Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 Aug; 21(7):921-8.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HLA: Human leukocyte antigen-İnsan lökosit antijeni

ICAM: Intacellular adhesion molecule-İntraselüler adezyon molekülü

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

GM-CSF: Granulocyte macrphage stimulating factor-Granüosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

GVHH: Graft versus host hastalığı

NPY: Nöropeptid Y

PBS: Primer biliyer siroz

PKMH: Periferik kan mononükleer hücre

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RA: Romatoid artrit

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SS: Sjögren sendromu

SSk: Sistemik sklerozis

TGF: Transforming growth factor-Transforme edici büyüme faktörü

TNF: Tümör nekrozis faktör

VCAM: Vasculer cell adhesion molecule Vasküler adezyon molekülü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1: Gövdesi aslan başı keçi ve kuyruğu yılan olan mitolojik canavar Kimera	33
Şekil 2: Standard eğri için farklı konsantrasyonlarda DNA örneklerinin Hazırlanması	40
Şekil 3: FAM ile işaretlenen "SRY" geninin dağılımı.	41
Şekil 4: Yakıma Yellow ile işaretlenen "ACTB" geninin dağılımı	42
Şekil 5: İnsan erkek bireye ait grafik	44
Şekil 6: SRY pozitif hasta bayana ait grafik	45
Şekil 7: SRY negatif hasta bayana ait grafik	46
Şekil 8: Hastaların hastalık klinik tipine göre dağılımı	49
Şekil 9: Hasta grupları içinde klinik tiplere göre dağılım	50
Şekil 10: Hasta grupları içinde stres öyküsü varlığının karşılaştırılması	53
Şekil 11: Hasta grupları içinde aile öyküsü varlığı	53
Şekil 12: Tüm hastalar ve tüm kontrol grubunda SRY varlığı	54
Şekil 13: Hasta ve kontrol alt gruplarında SRY varlığı	54

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa no
Tablo 1: Kullanılan primer ve problemler	38
Tablo 2: Hasta ve kontrol grupları	48
Tablo 3: Vitiligin bayanların klinik tipe göre dağılımı	49
Tablo 4: Klinik tiplere göre hasta gruplarının dağılımı	50
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun yaş açısından karşılaştırılması	51
Tablo 6: Hasta gruplarının başlangıç yaşı açısından karşılaştırılması	51
Tablo 7: Hastalık süresi bakımından Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırılması.	52
Tablo 8: Hastalar arasında vitiligin stresle başlama durumunu	52
Tablo 9: Hasta gruplarında aile öyküsü varlığının karşılaştırılması	53
Tablo 10: SRY gen varlığının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	53
Tablo 11: Hastalar ve kontrol grupları erkek çocuk doğuran ve doğurmayan 4 grubun karşılaştırılması	54
Tablo 12: Hasta grupları arasında SRY varlığının karşılaştırılması	55
Tablo 13: Kontrol gruplarında SRY varlığının karşılaştırılması	55
Tablo 14: Gruplar arasında SRY miktarının farklılığı	55
Tablo 15: Hasta grupları arasında SRY miktar farklılığı	56
Tablo 16: Klinik tiplere göre SRY varlığının karşılaştırılması	56
Tablo 17: Hasta grupları içinde farklı klinik tiplerde SRY varlığı	57
Tablo 18: Otoimmün hastalıklarda mikrokimerizmi araştıran çalışmalar	68