

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

VİTİLİGOLU HASTALARDA
EMME BÜLÜ OLUŞTURULARAK
CMV VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI
UZMANLIK TEZİ

DR. NECİBE YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. BERNA ŞANLI ERDOĞAN

DENİZLİ 2008

Doç.Dr. Berna ŞANLI ERDOĞAN danışmanlığında Dr. Necibe YILDIZ tarafından yapılan “Vitiligolu Hastalarda Emme Bülü Oluşturularak CMV Varlığının Araştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç.Dr. Berna ŞANLI ERDOĞAN

ÜYE Doç. Dr. Şeniz ERGİN

ÜYE Yrd.Doç.Dr. M.Levent TAŞLI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

06.10.12.009

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

Prof.Dr. Züher AYBEK
Dekan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vitiligo	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Patogenez	5
2.1.6. Klinik	12
2.1.7. Vitiligoya eşlik edebilen hastalıklar	14
2.1.8. Ayırıcı tanıya giren hastalıklar	15
2.1.9. Histopatoloji	16
2.1.10. Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	32
4.1. Vitiligo hastalar ve kontrol grubunun tanımlayıcı bulguları	32
4.2. Vitiligo hastalar ve kontrol grubunda CMV IgM, IgG ve CMV DNA sonuçları	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	47
7. ÖZET	48
8. YABANCI DİL ÖZETİ	50
9. KAYNAKLAR	52
10. EKLER	62
10.1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (hasta grubu)	62
10.2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (kontrol grubu)	64

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: El bileği volar yüzde vitiligolu deride emme bülü oluşumu	23
Şekil 2: Abdominal bölgede sağlam deride emme bülü oluşumu	23
Şekil 3: Vitiligolu deride oluşmuş 2 adet bül	24
Şekil 4: Sağlam deride oluşmuş bül	24
Şekil 5: HEx10	25
Şekil 6: HEx20	25
Şekil 7: Doku örnekleri PCR ürünlerinin %2 Agaroz jel elektroforezdeki görüntüleri	30
Şekil 8: Serum örnekleri PCR ürünlerinin %2 Agaroz jel elektroforezdeki görüntüleri	31
Şekil 9: Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı (n:76)	34

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubu olgularının cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo-2: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubu olgularının yaş ortalaması	33
Tablo-3: Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı	34
Tablo-4: Vitiligolu hastaların çeşitli klinik özellikleri (n:76)	35
Tablo-5: Aktif dönemdeki hastaların klinik özellikleri (n:44)	37
Tablo-6: Aktif vitiligo olgularının klinik tiplere göre dağılımı	38
Tablo-7: Vitiligolu hastalarda klinik tiplere göre Koebner fenomeni, lökotrişi pozitifliği, mukozal tutulum, aktivasyon ve aile öyküsü sıklığı	38
Tablo-8: Emme bülü oluşturulan vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	40
Tablo-9: Emme bülü oluşturulan vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun yaş ortalaması	40

KISALTMALAR:

CMV:	Sitomegalovirus
HLA:	İnsan lökosit antijeni
IgG 1-2-3:	İmmunglobulin G 1-2-3
C3:	Kompleman 3
TRP1-2:	Tirozinaz ilişkili protein 1-2
MCHR-1:	Melanin konsantre hormon reseptörü
IgA:	İmmunglobulin A
NK:	Naturel killer
IL:	İnterlökin
INF- γ :	İnterferon gama
GM-CSF:	Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimülan Faktör
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
DM:	Diabetes mellitus
RA:	Romatoid artrit
LE:	Lupus eritematozus
MS:	Multipl skleroz
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus)
SL:	Smyth line
HVT:	Hindi herpes virüs
SOR:	Serbest oksijen radikalleri
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
SOD:	Süperoksit dismutaz
DOPA:	Dihidroksi fenil alanin
MAO:	Monoaminooksidaz
NY:	Nöropeptid Y
VIP:	Vazoaktif intestinal polipeptid
CGRP:	Kalsitonin geni ile ilişkili polipeptid
UVA:	Ultraviyole A
PUVA:	Psoralen ve UVA

8-MOP:	8-metoksipsoralen
DUVB:	Dar bant UVB
5-FU:	5-Florourasil
ICAM-1:	İnter cellululer adhesion molecule-1
UVB:	Ultraviyole B
IgM:	İmmunglobulin M
EV:	Endojen virüs
EBV:	Epstein-Barr virüs

GİRİŞ

Vitiligo, kalıtsal ya da edinsel olabilen, spesifik olarak melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak ise iyi sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır (1,2,3).

Vitiligo, sıklıkla çocukluk ve genç erişkin dönemde ortaya çıkmakta ve olguların yaklaşık yarısı 20 yaş altında başlamaktadır (3,4).

Vitiligonun etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, multifaktöriyel olduğu ileri sürülmektedir. Genetik predispozisyonun varlığı ve stres, sistemik hastalıklar ve fiziksel travma gibi bir çok tetikleyici faktör hastalığın nedeni olarak görülmektedir (1,4,5,6). Tam gelişmiş vitiligo maküllerinde melanositlerin bulunmaması nedeniyle melanosit yıkımına yol açabilecek mekanizmalar üzerinde durulmuştur (6). Bunlar otoimmün, nöral ve otositotoksik teorilerdir (1,6,7).

Bir otoimmün hastalık olarak kabul edilen vitiligoda otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, *Addison* hastalığı, hipoparatiroidizm ve romatoid artrit gibi başka otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır (8,9). Viral enfeksiyonlar tip 1 diabetes mellitus, romatoid artrit, lupus eritematozus, multipl skleroz, *Sjögren's* sendromu ve *Hashimoto* tiroiditi gibi çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde sorumlu tutulmuştur. Dolayısıyla vitiligo patogenezinde diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde sitomegalovirüs (CMV)'ün olası rolü olabileceği akla gelmektedir (8).

Vitiligo tipik olarak epidermal melanositlerin kaybı ile karakterizedir. Vitiligolu hastalarda melanosit yıkımına neden olan çeşitli hümmoral ve hüccresel immünolojik defektler bildirilmiştir (8).

CMV herpesvirüs ailesinden, primer, latent, persistan ve rekürren enfeksiyona neden olabilen bir virüstdür (8). CMV sıklıkla epitelyal ve endokrin hüccreleri enfekte ederken polimorf nükleer lökositler ve T lenfositlerde de tanımlanmıştır (8).

Vitiligoda görülene benzer humoral ve hücresele immunolojik anormallikler CMV enfeksiyonu ile ilişkili olarak da yayınlanmıştır (8).

Çalışmamızda vitiligo patogeneğinde CMV enfeksiyonunun direkt ve indirekt rolünün tespiti yoluyla, vitiligo gelişiminde primer ya da reaktif CMV enfeksiyonunun risk faktörü olarak göz önüne alınmasının hastalığın tedavisine katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

GENEL BİLGİLER

2.1. VİTİLİGO

2.1.1. TANIM

Vitiligo; tebeşir veya süt beyazı renginde yuvarlak veya oval şekilli, boyutu birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen çeşitli klinik tipleri olan melanosit hasarına bağlı bir deri hastalığıdır (1).

2.1.2. TARİHÇE

Vitiligo hakkındaki en eski belgelere Ebers papiruslarında rastlanmıştır. Bazı kültürlerde lepra ile karıştırılan hastalık, ilk burada lepradan ayrı bir tablo olarak tanımlanmıştır. Vitiligo kelimesinin ortaya çıkışı ile ilgili çeşitli hipotezler vardır. Eksik, noksan anlamına gelen Latin kökenli *vitium* ya da baldırın beyaz yamaları anlamındaki *vitelius* sözcüklerinden köken aldığı düşünülmektedir. Hint literatüründe MÖ 1500-1000 tarihlerinde *kilas* ('kil' beyaz, 'as' istenilmeyen bir şeyi uzaklaştırma) ve *palita* ('pal' gri, yaşlı, yaşlanmış), ciltteki beyaz yamaları tanımlamak amacıyla kullanılan kelimelerdir (4).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligo epidemiyolojisine ilişkin yapılan çalışmalarda hastalık insidansının %0.14-8.8 gibi geniş bir aralık gösterdiği ortaya kinsa da; ortalama insidansın %1-2 olduğu kabul edilmektedir (1,6). Ülkemizde de sıklığı %0.15-0.32 olarak bildirilmektedir (10). Vitiligo genellikle çocukluk veya genç erişkin yaşta başlamakla birlikte, hemen hemen tüm olguların yarısında lezyonlar 20 yaşından önce başlar ve insidansı yaşla birlikte azalır (1,4). Konjenital vitiligo ise nadirdir (1). Vitiligolu hastaların pek çoğunda hastalığın başlamasına neden olan fiziksel ve emosyonel travma, güneş yanığı, hastalık ya da gebelik gibi tetikleyici bir faktör bulunur (9). Her iki cinste yaklaşık olarak eşit sıklıkta görülmesine rağmen kadınların kozmetik olarak hastalığı daha çok sorun yapmalarından dolayı literatürde kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (2,4,5).

2.1.4. ETİYOLOJİ

Vitiligonun etiyolojisi bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel olduğu ileri sürülmektedir. Genetik predispozisyonun varlığı ve birçok tetikleyici faktörler hastalığın nedeni olarak görülmektedir (1,4,5).

I-GENETİK FAKTÖRLER

Ailesel vitiligo vakalarının sıklığı, kuvvetle altta yatan genetik bir eğilim olasılığını düşündürür (1). Epidemiyolojik çalışmalar vitiligolu hastaların akrabalarının dörtte biri ile üçte birinde hastalığın olduğunu göstermiştir (4,5). Daha büyük ve kapsamlı çalışmalarda ise henüz belirgin bir genetik geçiş gösterilememiştir (4). Ancak bu hastalarda eritrositler üzerinde kromozom 1 üzerindeki RH, Kromozom 2 üzerindeki ACP1 ve kromozom 4 üzerindeki MN bölgeleri gibi çok sayıda otozomal alan tespit edilmiştir (4,5).

İnsan lökosit antijenleriyle (HLA: Human Leucocyte Antigen) ilgili birçok etnik gruba ait çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarlı değildir. Çalışmalarda B13, DR 4, BW 35, BW 60, A 2 antijen mevcudiyeti ile vitiligo arasında belirgin bir ilgi olduğu gösterilmiştir (5). 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 edilmiştir (11). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise Türk toplumunda DRB1*03, DRB1*04 ve DRB1*07 allellerinin vitiligolu hastalarda genetik belirteç olduğu bildirilmiştir (12).

II- TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Ruhsal veya fiziksel bir travmayı takiben vitiligonun meydana gelmesi sık rastlanılan bir durumdur. Stres, ısı ve ultraviyole ışını, basınç gibi fiziksel travmalar sonrasında lezyonların başlaması veya yeni lezyonların gelişimi de sık görülen bir olaydır. Bu olay Koebner fenomeninin vitiligoda varlığı ile ilgili bir bulgudur (1,5,13).

2.1.5. PATOGENEZ

Vitiligo etiyopatogenezi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. En çok üzerinde durulan üç teori hala güncelliğini korumaktadır. Bunlar, hümmoral ve hüccresel immünolojik olayların sonucunda melanositlerin tahrip olduğu görüşünü ortaya koyan otoimmün teori, nöral mediatörlerin melanositlerin üzerine tahrip edici etkilerine dayanan nöral teori ve melanin sentezindeki ara maddelerin ve metabolitlerin toksik etki göstererek melanositlerin tahrip olmalarına yol açtığı otositotoksik teoridir (1,4,5).

I-OTOİMMÜN TEORİ

Vitiligo ve otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi ve derideki inflamatuvar değışiklikler otoimmün teorinin temelini oluşturmaktadır (1,5,14). Vitiligolu hastalarda multipl glandüler yetersizlikler, tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, tip 1 diabetes mellitus (DM), *Addison* hastalığı ve otoimmün hipoparatiroidizm gibi otoimmün hastalıklara sık rastlanır (1,5,14,15).

Vitiligolu olgularda hem hüccresel hem de humoral anomaliler tanımlanmıştır (5).

I-A-HUMORAL İMMÜNİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

Vitiligo lezyonlarında yapılan çalışmalarda keratinositlerde ve bazal membran bölgesinde İmmunglobulin G (IgG) ve Kompleman 3 (C3) birikimlerine rastlanmıştır (10,16). Fakat bu birikimler melanositlerde değil keratinositlerdedir (10). Antikeratinosit intrasellüler antikorların, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10). Vitiligoda melanosit yüzey antijenlerine karşı antikor tespit edilmiş ve özellikle hastalığın yaygın ve aktif olduğu durumlarda, antikor düzeyi ile korelasyon olduğu gösterilmiştir (4,5,14). Ayrıca bu hasta gruplarının yaklaşık %80'inde 40-45 kd, 75 kd genel doku antijenlerine, 65 kd ve 90 kd pigment hüccreleri-spesifik antijenlerine karşı antikor saptanmıştır (4,5). Vogt-Koyanagi-Harada sendromlu hastaların serumlarında, antimelanin antikorlar ve

melanin ile sensitize olan lenfositler bulunmuştur (4). Öte yandan vitiligolu hastaların serumlarında melanositlerden türeyen antijenlere karşı antikorların varlığı ve bunların hastalığın aktivitesi ile pozitif bağlantısı son yıllarda pek çok çalışma ile gösterilmiştir (10). Bu antikorlar tirozinaz, melanozomal matris glikoproteini olan gp100/Pmel, tirozinaz ilişkili protein (TRP)-1 ve TRP-2'dir (1,3,10). Bir yüzey reseptörü olan ve melanogenezisin regülasyonunda rol alan melanin konsantrasyon reseptörü (MCHR)-1'e karşı otoantikorun bazı hastaların serumlarında bulunduğu gösterilmiştir (10).

Nonsitotoksik, antikeratinosit intrasellüler antikorlar hastalığın aktivitesi ve şiddeti ile korelasyon gösterir. Artmış antikor titresi direkt olarak yapısal bağlantılı bileşik benzenlere (fenoller, katekol, hidrokinon, ve hidrokinon monobenzil eteri gibi) karşıdır ve bu depigmentasyona neden olur (4,5). Bir çalışmada, vitiligo olgularında insan melanom hücrelerine karşı gelişen spesifik İmmünglobulin A (IgA)'nın varlığı gösterilmiştir. Bununla birlikte başka bir çalışmada vitiligolu hastaların serumlarında anti-pigment IgG1,2 ve 3 bulunmuştur (4,5).

I-B-HÜCRESEL İMMÜNİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

İmmünohistokimyasal çalışmalar, generalize vitiligoda CD3+, CD4+ ve CD8+ makrofajlar dahil immünoositlerin tutulmuş derinin çevresinde varlığını göstermektedir (10). Bu T hücre infiltrasyonu içinde önemli oranda CD8+ T hücreleri izlenmektedir (10,17). Son zamanlarda hastaların periferik dolaşımlarında melanositlere özgü diferansiyasyon antijenlerinden biri olan CLA antijeni eksprese eden Melan-A/MART-1 spesifik CD8+ T hücreleri gösterilmiştir (10,18,19). 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 gösterilmiştir (20).

Bazı çalışmalarda, stabil vitiligolu olgularda periferik CD4+ T lenfositlerin ve CD4+/CD8+ oranlarının artmış olduğu saptanmıştır (4,5). Bazılarında ise periferik CD4+ T lenfositlerin ve CD4+/CD8+ oranlarının azaldığını bildirmişlerdir (5). Başka bir çalışmada ise hastalığın seyrine göre CD4+ ve CD8+ konsantrasyonlarının

farklı olduğu, aktif hastalık sırasında belirgin değişiklikler olduğu ve T helper ve supressörlerde azalma, naturel killer (NK) hücre sayısında ve aktivitesinde artış saptanmıştır (5,6).

Vitiligo lezyonlarının aktif kenarından alınan biyopsilerde immünolojik süreci destekleyen lenfositik infiltrasyon ve CD4+/CD8+ oranında azalma gösterilmiştir (4,6,21). Dahası, CD8+ T lenfositlerin HLA uyumlu melanositlere karşı sitotoksitesi de gösterilmiştir (10,22). T lenfosit fonksiyon göstergesi olan IgG immünglobulinin migrasyon inhibisyon faktör seviyesinin ve sirküler immün kompleks düzeyinin aktif vitiligolu hastalarda belirgin olarak artmış olduğu saptanmıştır (5,21).

Ayrıca, HLA-DR, İnterlökin (IL)-2 reseptör, IL-8 ve İnterferon gama (INF- γ) reseptör ekspresyonunun arttığına dair de kanıtlar vardır (10,23). Fokal ve generalize vitiligolu hastalarda IL-6 ve mononükleer hücreler tarafından üretilen Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimulan Faktör (GM-CSF) ile generalize vitiligolu hastalarda IL-1 β artmış olarak bulunmuştur (24). Hastalığın ilerleme evresinde stabil döneme göre GM-CSF hem fokal hem de generalize vitiligoda, IL-6 ise generalize vitiligoda artmıştır (23). IL-6 seviyesindeki artış melanositlerden intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunu arttırmakta iken, IL-8 seviyesindeki artışın vitiligo lezyonlarına nötrofil göçüne neden olabileceği düşünülmektedir (10).

Öte yandan otoimmün hastalıklarda önemli bir patojenik gösterge olan Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α 'nın vitiligoda düşük bulunduğu rapor edilmektedir (10). Çeşitli çalışmalarda vitiliginöz deride Langerhans hücrelerinin sayıları ise aynı hastaların pigmente derileri ya da sağlıklı kontrollere göre normal, artmış ve azalmış olarak bulunmuştur (10). Normalde epidermisteki T hücrelerine antijen sunan hücreler olan Langerhans hücrelerinin sayılarının artmasının, vitiligo lezyonlarında oluşan melanosit hasarındaki immünolojik sürece katkısı olduğu düşünülebilir (10,25).

I-C-VİRAL ETİYOLOJİ

Bir otoimmün hastalık olarak kabul edilen vitiligoda otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 DM ve romatoid artrit (RA) gibi başka otoimmün hastalıkların sıklığı da artmıştır (8). Viral enfeksiyonlar, tip 1 DM, RA, lupus eritematozus (LE), multipl skleroz (MS), *Sjögren's* sendromu ve *Hashimoto* tiroiditi gibi çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde sorumlu tutulmuştur (8,26). Dolayısıyla, vitiligo patogenezinde, diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde sitomegalovirüs (CMV)'ün olası rolü olabileceği akla gelmektedir.

CMV DNA'sı alopesi areatalı hastaların biyopsi örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi ile tespit edilmiştir (26). Alopesi areata ve vitiligo gibi otoimmün olduğu düşünülen hastalıkların aynı bireylerde saptanması, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) hastalarında da vitiligo ve alopesi areata birlikteliğinin olması ve antiretroviral tedaviyi takiben repigmentasyonun ortaya çıkması genetik olarak yatkın kişilerde viral bir ajanın otoimmün hastalıkların gelişimi için tetikleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (27).

Genel toplumda herpes ile birlikte dudakta lökoderma yaygın olarak görülmesine rağmen, tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonu sonrası virüsün neden olduğu sitotoksiste nedeniyle dudak çevresinde nadir de olsa depigmentasyon görülen hastaların mevcut olması da herpes virüs ailesinden olan CMV'ün vitiligoda etken olabileceğini düşündürmektedir (28).

İnsan vitiligosu için hayvan modeli olan Smyth line (SL) tavuklarında hindi herpes virüs (HVT) aşısı sonrası vitiligo insidensinde belirgin bir artış olması SL vitiligo ile HVT arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir (29).

Vitiligolu hastalarda melanosit yıkımına neden olan humoral ve hücrel immunolojik defektler bildirilmiştir (8). HLA antijen çalışmalarında class I ve II antijen haplotiplerinde çeşitli artışların olduğu ve bunun vitiligo için genetik yatkınlığa neden olduğu belirtilmektedir (8). CMV enfeksiyonuna genetik yatkınlığın olduğu ve vitiligoya benzer şekilde CMV enfeksiyonları ile birlikte humoral ve hücrel immunolojik anormalitelerin olduğu bildirilmektedir (8). CMV

sıklıkla epitelyal ve endokrin hücreleri infekte eder (8). Benzer şekilde polimorf nükleer lökositler ve periferel kandaki T lenfositleri de infekte eder (8).

CMV enfeksiyonları, primer enfeksiyon, latent enfeksiyon ve reenfeksiyon ile karakterizedir (8,30). CMV enfeksiyonuna ait deri bulguları nonspesifiktir (8,30). En sık görülen deri bulgusu perianal bölgede ülserasyon olmakla birlikte CMV'ün uyluktaki indüre alanlarda, yanık hastalarında granülasyon dokusunda, göğüsteki deri ülserlerinde, topuktaki verrüköz plaklarda, yüzdeki krutlu papüllerde, LE'lu hastalarda ülsere nodüllerde ve oral mukozadaki ülsere lezyonlarda bulunduğu bildirilmektedir (8,30). CMV enfeksiyonunda deri lezyonları immün yetmezlikli hastalarda ise sıklıkla makulopapüler döküntü şeklinde ortaya çıkar (31). Lezyonlar purpurik, ürtikeryal, vezikülobüllöz ve keratotik lezyon, genital ülser ve göğüste ülser şeklinde de görülebilir (31).

Grimes çalışmasında CMV'ün vitiligo etyopatogenezinde rolü olduğunu ileri sürmüşse de Pichler, Toker ve Akar'ın çalışmalarında bununla çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

II-OTOSİTOTOKSİK TEORİ

Melanositler, melanin toksik ara ürünleri (dopa, dopakrom, 5,6-dihidroksiindol) ve serbest radikallere karşı koruyucu mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizmaların bozukluğu ve hücrel oksidatif stresteki artış toksik maddelerin ve serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin birikimine ve melanosit hasarına yol açmaktadır (1,32). İnsan hücreleri, SOR'nin yarattığı oksidatif strese karşı kendilerini enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemlerle korurlar. Enzimatik sistemler, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz gibi antioksidan enzimleri içerir (32). Vitiligolu hastalarda lezyonlu ve lezyonsuz deride emme bülü oluşturularak alınan epidermis örneklerinde ve kültüre edilmiş melanositlerde epidermal hidrojen peroksit (H_2O_2) birikimine neden olan düşük katalaz düzeyleri saptanmıştır (33,34). Ayrıca SOR'nin daha çok mitokondrilerde hasar oluşturduğu ve SOR ile antioksidanlar arasındaki dengesizliğin, mitokondrilerdeki bozukluğa bağlı olduğu ileri sürülmektedir (35).

Melanin sentezi sırasında ortaya çıkan tirozin analogları ve ara ürünler, melanositler için oldukça toksiktir (1,4,5). Bu ara ürünlerden indol ve serbest radikaller melanositlerde birikerek hücre hasarına neden olmasının yanı sıra, hücresel antijeniteyi de değiştirebilirler. Değişen melanosit antijenitesinin sonucunda vitiligo oluşabilir. Ayrıca hücre içinde biriken serbest radikaller genetik mutasyona da neden olurlar (5).

Elektron mikroskopik çalışmalarda, hızlı ilerleyen vitiligosu bulunan hastalarda pigmente deride, baziler vakuolizasyon ve ekstragranüler birikimler gözlenmiştir (4). Bazı çalışmalarda, az miktarda melanositlere lenfositik infiltratın eşlik ettiği görülmüştür. Bu teori, melanositlerin, melanosit uyarıcı hormon (melanotropin) ve prekürsör moleküllere (dopakrom) artmış duyarlılığı gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (4).

Otositotoksisitenin nasıl oluştuğunu açıklayan bir diğer mekanizma melanosit membranına yerleşen serbest radikal bağlayıcısı tioredoksin redüktaz enziminin inhibisyonudur (1,4,36). Kalsiyum ile inihibe olan bu enzim, vitiligolu hastaların keratinosit membranlarında kontrollere göre daha az konsantrasyonlarda bulunmuştur (4). Artmış ekstrasellüler kalsiyum düzeyi, tioredoksin redüktazı inhibe ederek süperoksit radikallerinin artmasına yol açar. Bu durum vakuolizasyona, sonuçta da hücre ölümüne neden olmaktadır (4).

III-NÖRAL TEORİ

Sinir uçlarından salınan bir biyokimyasal ajanın melanositlerin yıkımına yol açtığını ileri süren teori daha çok segmental vitiligonun etyopatogenezinden sorumlu tutulmaktadır (6). Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, sinir hasarı görülen vücut alanlarında lezyonların bulunmaması, nörofibromatozis ve tüberoskleroz gibi nörodisplazilerde hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların varlığı, depigmente lezyonlardaki melanositlerin sinir sonlanmaları ile yakın ilişkisi, vitiligo lezyonlarında adrenerjik aktiviteyi gösteren terleme ve vazokonstriksiyon artışı bu teoriyi destekleyen ana bulgulardır (4,6,37).

Yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda, lezyon ortasında ve periferinde otonomik sinir hücrelerinde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler ve dermal Schwann hücrelerinin %75'inde "basement" membranda kalınlaşma gözlenmiştir. Hastaların yarısında minör aksonal hasar olduğu bildirilmiştir (4,5,38).

Yapısı melanin öncüsü dihidroksi fenil alanin (DOPA) ile benzer olan katekolaminler ve metabolitlerinin sitotoksik etkilerinin melanosit yıkımına yol açabileceği savunulmuştur (6). Nonsegmental vitiligoda hastalığın erken fazında plazmada katekolamin ve metabolitlerinin düzeyi yüksek bulunmuştur (39). Katekolamin metabolitlerinin özellikle hastalığın erken fazında idrardaki düzeylerinde artışlar saptanmıştır (40).

Tutulmuş derideki keratinositler ve melanositler kontrol keratinositler ile karşılaştırıldığında, monoaminooksidaz (MAO) aktivitesinin artışı ile norepinefrin sentezinin 4 kat arttığı ve epinefrin sentezinin 6.5 kat arttığı tespit edilmiştir (4,41).

İmmünohistolojik çalışmalarla, vitiligo lezyonlarının kenarında, nöropeptid Y (NY) ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) immünoreaktivitesinin arttığı ileri sürülmüştür. Genel olarak nöron belirleyicileri olan PGP9'5, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili polipeptid (CGRP: Calcitonin Gen-Related Peptide), VIP, NY'e karşı antikolar incelenmiş, sadece NY'e karşı belirgin reaktivite izlenmiştir ve miktarında artış saptanmıştır (1,5). Lokal ve segmental tip vitiligoda stabil döneme göre ilerleme döneminde NY düzeyi anlamlı derecede yüksek iken, generalize vitiligoda her iki dönemde NY düzeyinde farklılık saptanmamıştır (42). NY düzeyindeki artışın eksojen veya endojen uyarılara bağlı olarak salınımında bir artışa bağlı olabileceği düşünülmüştür. NY'de saptanan bu artışın melanosit tahribine neden olduğu ve immünojenik mekanizmaların aktivasyonunu başlatabileceği düşünülmektedir (1,5).

Vitiligo hastalarının lezyon alanlarının kenarında TNF- α , intrasellüler adhezyon molekül (inter celluler 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) sonrasında

göre ise 50 kat daha fazla bulunmuştur. Bu da nörolojik kontrolün olasılığını desteklemektedir (4).

Yapılan tüm bu çalışmalar, hayvan modelleri ve histopatolojik çeşitlilikler hastalığın tek bir teori ile açıklanamayacağını göstermektedir (4).

2.1.6. KLİNİK

Vitiligo; tebeşir veya süt beyazı renginde, yuvarlak veya oval şekilli, boyutu birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen keskin sınırlı depigmente lezyonlarla karakterizedir (1,7,43). En sık yüz, gövde üst kısımları, ellerin dorsal yüzü, aksilla, inguinal bölge, göz, burun, ağız, kulaklar, meme başı, umblikus, penis, vulva, anüs, dirsekler ve dizler etkilenir (2).

Vitiligo makülleri; trikrom vitiligo, kuadrikrom vitiligo, pentakrom vitiligo, konfeti maküller ve inflamatuvar vitiligo şeklinde görülebilmektedir (1,7). Trikrom vitiligoda normal deri ile vitiligo makülü arasında, dar veya geniş, uniform, sarımsı-kahve renkte bir ara halka bulunur (1,9,43). Kuadrikrom vitiligoda ise vitiligo plağında repigmentasyonun başlaması ile perifoliküler veya plağın sınırında hiperpigmentasyon izlenir (1,9,43). Pentakrom vitiligoda beyaz, açık kahverengi, kahverengi, mavi-gri hiperpigmentasyon ve normal deri rengi olmak üzere beş renk izlenir (1,9,43). İnflamatuvar vitiligoda tinea versikolor lezyonlarına benzer şekilde eritemli, yüksek bir sınır izlenmektedir. Eritem vitiligo makülünün güneşe maruz kalması sonrasında da izlenebilmektedir (1,9,43).

VİTİLİGO KLİNİK TİPLERİ

Vitiligo tutulumun yaygınlığına ve depigmentasyonun dağılımına göre fokal, segmental, generalize, akrofasiyal ve üniversal olmak üzere 5 farklı klinik tipte sınıflandırılır (1,43).

Fokal vitiligo, bir veya birkaç izole makül şeklindedir. Erişkin vitiligo hastalarının %5'ini, çocuk hastaların %20'sini oluşturur (1,43,44). Yerleşimi nondermatomaldır ve trigeminal bölge en sık tutulan alanlardan biridir (2,43).

Segmental vitiligoda ise bir veya birkaç dermatom bölgesine yerleşen vitiligo makülleri vardır. Genellikle diğer bölgelerde lezyonun saptanmaması, bölgesel olarak terlemede azalma olabilmesi, köbner fenomenine ve sistemik hastalıklar ile birlikteliğine rastlanmaması bu formun önemli özellikleri arasında yer alır (1,13, 43). Segmental vitiligo, generalize vitiligoya göre daha erken yaşlarda başlar ve genelde başlangıçtan 1-2 yıl sonra stabilize olur (1,43). Segmental vitiligoda depigmente maküller özel bir dermatoma sınırlıdır. Diğer otoimmün hastalıklar ya da ailesel kalıtım paterni ile ilişkili değildir. Vitiligolu çocuk hastaların %20'sinde, erişkin hastaların %5'inde segmental tip vitiligo görülür (43,45). Trigeminal bölge %50 ile en sık tutulan alandır, bunu %23 ile boyun ve %17 ile gövde izler. Multipl alan tutulumu %13'ten fazladır (1). Vakaların yaklaşık yarısında poliozis (beyaz saç) birlikteliği vardır (1).

Generalize vitiligo, en sık görülen vitiligo tipidir (1,4,5). Tüm vücutta yaygın, sıklıkla simetrik yerleşimli depigmente maküller ile karakterizedir (1,4). İnterfalangeal eklem, metakarpofalangeal/metatarsal interfalangeal eklem, diz ve dirsek gibi ekstensör yüzlerde daha sık olarak yerleşir (1,39,43,46). Diğer etkilenen alanlar, el bileği volar bölgesi, malleoller, umblikus, lumbosakral bölge, anterior tibia ve aksilladır (1,5). Vitiligo lezyonları gözler, burun, kulaklar, ağız ve anüs gibi periorifisyal bölgelerde de yerleşebilirler (1,4).

Akrofasiyal vitiligoda, parmakların distalinde ve yüzde orifislerin etrafında depigmente maküler lezyonlar bulunur (1,4).

Üniversal vitiligo, tüm vücut yüzeyinin depigmentasyonu ile karakterizedir (1,4). Multipl endokrinopati ile birlikte en sık görülen vitiligo formudur (1,2,4,5).

2.1.7. VİTİLİGOYA EŞLİK EDEBİLEN HASTALIKLAR

I. VİTİLİGO İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN KUTANÖZ ANOMALİLER

Vitiligolu hastalarda lökotişi, saçların erken beyazlaması, halo nevüs ve alopesi areata görülebilir (1). Lökotişi, olguların %9-45'inde ve genellikle de depigmente maküller üzerinde izlenir (1,5). Saçlarda erken beyazlama vitiligo hastalarının %37'sinde rastlanılan bir bulgudur (1). Yaygın beyaz saçlar kötü prognoz göstergesidir (1). Vitiligo lezyonları üzerinde psoriasis veya liken planus lezyonlarının geliştiği vakalar da bildirilmiştir (16). Aynı anda birlikte görülmelerinden immunolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (16,47). Vitiligo malign melanom hastalarında da görülebilmektedir ve sitotoksik T lenfositlerin normal melanositler ile birlikte melanom hücrelerini de direkt etkilemesi nedeniyle melanoma vitiligonun eşlik etmesi iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir (4,7,38,48,49).

II. OKÜLER ANOMALİLER

Hastalarda oftalmolojik şikayetler olmasa bile iriste ve retinada pigmentasyon anomalileri, %30'un üzerinde koroidal anomaliler ve %5'inde iritis bulunabilir (1,4).

III. OTİK ANOMALİLER

İç kulakta membranöz labirente ve skala vestibülde melanositler bulunmaktadır. Vitiligo bu melanositleri etkileyebileceği için hastalarda işitme problemleri görülebilir (4).

IV. VİTİLİGO VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

Bir otoimmün hastalık olarak kabul edilen vitiligoda otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 DM, pernisiyöz anemi, *Addison* hastalığı, hipoparatiroidizm, LE, Crohn hastalığı, skleroderma, *Sjögren* sendromu, primer biliyer siroz ve RA gibi başka otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır (1,4,7,8,9). Tiroid hastalıkları

olguların %30-40'ında görülmektedir (5). Hipertiroidi, hipotiroidi, *Grave's* hastalığı, *Hashimoto* tiroiditi vitiligoya sıklıkla eşlik eden tiroid hastalıklarıdır (9,16). Tip-1 ve

Tip-2 DM vitiligo hastalarında %1-7.1 oranında görülmekle birlikte, diabetli hastalarda %4.8 oranında vitiligo geliştiği tespit edilmiştir (1,4). Multipl endokrinopati sendromlu pek çok hastada da vitiligo görülebilir (9).

2.1.8. AYIRICI TANIYA GİREN HASTALIKLAR

Klinik olarak tipik yerleşimli, ilerleyici, süt beyazı maküller nedeniyle vitiligo tanısını koymak kolaydır. Az sayıdaki hastalık, vitiligodaki gibi seyir ve simetrik dağılım gösterebilir (1). Wood ışığı, özellikle açık tenli hastalarda fazla belirgin olmayan lezyonların saptanmasına yardımcı olabilir (1).

Vitiligonun ayırıcı tanısında aşağıdaki deri hastalıkları düşünülmelidir.

-Kimyasal lökoderma: Fenol ve sülfidril gibi kimyasallar ile sık temas sonrası oluşur.

-Lepra: Endemik bölgelerde, anestezi maküller ile karakterizedir.

-LE: İmmünfloresan ve serolojik çalışmaları pozitif ve atipik yerleşimli, inflamasyon ve atrofik lezyonlar ile karakterizedir.

-Melanom ile ilişkili lökoderma: Farklı yerleşimli, tamamen gözden kaybolabilen melanositlerin bulunduğu lezyonlar ile karakterizedir.

-Piebaldizm: Konjenital, depigmente alanlar içinde hiperpigmente maküller ile karakterizedir.

-Pitriasis alba: Hipopigmente maküller üzerinde, hafif kepeklenme gösteren lezyonlardır.

-Postinflamatuvar hipomelanozis: Psoriasis ve ekzema gibi inflamatuvar deri lezyonlarından sonra ortaya çıkan beyaz maküllerdir.

-Tinea versikolor: Wood ışığı ile sarımsı floresan veren lezyonlarda, nativ preparat ile hifa ve sporlar ya da mantar elemanları görülür.

-Tuberoskleroz: Konjenital, beyaz, sıklıkla segmental ya da konfeti maküller ile karakterizedir.

-Nevus depigmentosus: Konjenital, ünilateral, stabil ve beyazımsı maküllerdir.

-İdiyopatik guttat hipomelanozis: Keskin sınırlı hafif deprese görünümlü, porselen beyazı maküller ile karakterizedir (1,37).

2.1.9. HİSTOPATOLOJİ

Vitiligo lezyonlarında dermo-epidermal bileşkedeki melanositlerde destrüksiyon vardır. Gümüş boyama ve dopa reaksiyonu kullanılarak melanositlerin tamamen yok olduğu görülür. Lezyonların çevresindeki hipopigmente alanlarda az sayıda dopa duyarlı melanositler ve bazal tabakada melanositler gösterilmiştir. Lezyonların hiperpigmente sınırlarında melanin granülleri içeren uzun dendritik yapılar bulunur. Erken lezyonda sınırda yüzeyel perivasküler ve bazen likenoid mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Vitiligo lezyonları çevresindeki normal deride, dermo-epidermal bileşkede hafif mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte fokal vakuolar değişiklikler izlenebilir (50).

Depigmente alan ve lezyon çevresinin elektron mikroskopik incelemelerinde özellikle çok hızlı ilerleyen progresif lezyonlarda, bazal tabakada hem melanositlerde hem de keratinositlerde vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler ve ekstragranüler materyal birikimi bulunmuştur (5).

2.1.10. TEDAVİ

Vitiligolu hastalara tedavi önerilip önerilmeyeceği ve eğer tedavi verilecekse hangi yöntemin seçileceği konusunda farklı görüşler olmasına rağmen, çeşitli yöntemler ile elde edilen başarılı sonuçların, hem hastalığa hem de hastanın psikolojik durumuna sayısız yarar sağlayabileceği unutulmamalıdır (51). Tedaviyi planlarken hastanın yaşı, hastalığın tipi ve etkilenen vücut alanı mutlaka dikkate alınmalıdır (52).

Vitiligo tedavisinde en sık tercih edilen tedavi yöntemleri arasında topikal kortikosteroidler, fototerapi, immunomodülatör ilaçlar ve çeşitli cerrahi teknikler sayılabilir. Tedaviye başlamadan önce altta yatan otoimmün hastalıklar araştırılmalı ve hasta tedaviden yarar görmeme ihtimali açısından bilgilendirilmelidir (51).

I-DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

I-A- Güneş koruyucular: Yüksek koruma faktörlü (SPF 30 ve üzeri) gün örtüleri, ultraviyole B (UVB) ve ultraviyole A (UVA) ışınlarının uzun ve kısa dönem etkilerini azaltmak, Koebnerizasyonu önlemek ve lezyonlu ve normal alanlar arasındaki renk farklılığını azaltmak için, depigmente ve pigmente bölgeler dahil olmak üzere tüm alanlara uygulanmalıdır (1,5).

I-B- Kozmetik kamuflaj: Özellikle yüz, boyun ve ellerdeki depigmente makül ve yamalar için kozmetik makyaj boyaları veya topikal boyalar kullanılabilir (1,4). Sürekli uygulanabilir ve dış etkenlere karşı dirençlidirler (51).

II-CERRAHİ OLMAYAN YÖNTEMLER

II-A- Kortikosteroidler: Topikal kortikosteroidler, hem çocuklar hem de erişkinlerde vitiligo tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlardır (53). Hastanın yaşına, lezyonların lokalizasyonuna ve yaygınlık derecesine göre zayıf, orta etkili veya güçlü preparatlar seçilebilir. Genellikle tedaviye güçlü steroidler ile başlayıp, zayıf etkili olanlarla devam edilmesi önerilmektedir (51). Tedaviye en az 1-2 ay devam edilmeli, eğer 3 aylık tedaviden sonra cevap alınmıyorsa tedavi kesilmelidir (54). Uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımı konusunda yaşanan en önemli sorunlar lokal (atrofi, telenjektazi) ve sistemik yan etkilerdir: bunların içinde en ciddi olanı özellikle çocuklarda uzun süreli yüksek potensli topikal kortikosteroid kullanımı sonrası adrenal supresyon gelişimidir (53).

İntralezyonel kortikosteroid tedavisinin başarısız olduğu bilinmekte ve yan etkileri nedeniyle de kullanımı önerilmemektedir (52,55).

Sistemik steroidlerin, sitotoksik melanosit antikörlerini azaltarak etki ettiği, özellikle yeni başlayan ve yaygın lezyonu olan olgularda daha etkili olduğu düşünülmektedir (55). Düşük doz oral kortikosteroid kullanarak yapılan bir çalışmada yan etki ortaya çıkmaksızın, oral kortikosteroid kullanımı ile vitiligonun

ilerlemesinin durduğu ve aktif olan hastalıkta repigmentasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (56).

II-B- Kalsipotriol: Tek başına, topikal steroidler ile veya ultraviyole ile kombine edilerek uygulanabilen diğer bir topikal tedavi şeklidir (54,57).

II-C- Takrolimus/Pimekrulimus: Takrolimus, T hücre aktivasyonunu baskılayarak ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, INF- γ , TNF- α ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını engelleyerek etki gösterir (58). Kollajen sentezi ve keratinosit proliferasyonu üzerine etkisi olmadığından deride atrofiye yol açmaz. Bu nedenle çocuklarda ve göz kapakları gibi derinin daha ince olduğu alanlarda güvenle kullanılabilir (59).

Topikal pimekrulimusta takrolimusa benzer şekilde etki gösterir. Özellikle perioküler ve genital bölgede vitiligosu olan çocuklarda tercih edilebilir (60).

II-D- Fotokemoterapi: Fotokemoterapi, psoralen ve UVA (PUVA) vitiligoda repigmentasyon sağlayan tek efektif tedavi yöntemidir (5). Psoralen grubu ilaçların 320-400 nm dalga boyunda olan UVA ile uyarılarak, melanosit aktivasyonu ve melanin yapımı artışına neden olması esasına dayanır (5).

Sistemik PUVA tedavisinde 0,6-0.8 mg/kg/g 8-metoksipsoralen (8-MOP) alımını takiben 1.5-2 saat sonra UVA uygulanır. UVA dozu 1-2 J/cm² olacak şekilde başlanır ve her tedavide doz 1 joule/ cm² artırılır. Haftada 2-3 kez tedavi uygulanır ve 100-300 seansa kadar tedaviye devam edilebilir (7). Üç ay içinde tedaviye cevap vermezse PUVA sonlandırılır (54,61). PUVA tedavisinin potensiyel yan etkileri, PUVA yanığı, bulantı, eritem, kaşıntı, kserozis, yorgunluk, pigmente lezyonlar, katarakt, deri yaşlanması ve karsinojenitedir (4). Yüztatmış veya daha az sayıda PUVA seansı alan hastalar ile 260 seans PUVA tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında uzun süreli sistemik PUVA tedavisinin nonmelanom deri kanseri gelişimi açısından 11 kat daha fazla risk artışına neden olduğu bilinmektedir (62).

Topikal PUVA tedavisinde topikal olarak psoralen uygulamasını takiben 20 dakika sonra 0.1,0.2 J/cm² başlangıç dozuyla UVA uygulanır ve haftalık 0.12 ile 0.25 J/cm² arasında doz artışı yapılır (5,7). Topikal PUVA tedavisinde en önemli yan etki şiddetli büllü reaksiyonlar, perilezyonel hiperpigmentasyon ve fototoksitedir. Bu yan etkilere rağmen kümülatif UVA dozunun düşük olması ve sistemik ya da oküler toksisitesinin olmaması en büyük avantajıdır (51).

Kellin fototerapi (KUVA) ; *Amni visgana* bitkisinin tohumundan elde edilen ve kimyasal yapısı psoralene benzeyen Kellin'in 50-100mg/g oral alımını takiben 2.5 saat sonra UVA uygulanmasıdır (5,51). Mutajenik ve karsinojenik etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir (51).

Fenilalanin ve fototerapi kombinasyonu; Bir tirozin prekürsörü olan fenilalaninin oral (50-200 mg/kg) ya da lokal formunun UVA, UVA+UVB ve doğal güneş ışığı ile birlikte kullanıldığı ve %80'lere varan iyileşme oranlarının bildirildiği alternatif bir tedavi şeklidir (4,51).

Dar bant UVB, insan keratinositlerinde tirozinaz ile birlikte endotelin-1, IL-1 α ekspresyonunu artırarak melanositlerde mitogenez, melanogenez ve melanosit migrasyonunu sağlayarak repigmentasyona neden olur (63). Hastanın deri tipine göre 200-300 mJ/cm² ile UVB tedavisine başlanır ve her seansta 50 mJ/cm² doz artışı yapılır (64). Yaklaşık 1 yıllık tedavi sonrasında hastalarda %75'den fazla repigmentasyon izlenir (64). Daha az karsinojenik olması ve oral ilaç alımına ihtiyaç olmaması PUVA ile karşılaştırıldığında dar bant UVB (DUVB) tedavisinin önemli bir avantajıdır (65).

5-Florourasil: Topikal 5-Florourasil (5-FU) kremin dermabrazyon ile kombine halde etkili olduğu görülmüştür. Vitiligolu alana dermabrazyon uygulandıktan sonraki 7-10 gün boyunca, 5-FU'in günde 2 kez oklüzyon şeklinde uygulanmasını takiben en erken 1 ay sonra repigmentasyonun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Segmental vitiligolu hastalarda ise tedaviye yanıt alınmaması nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (51).

III-CERRAHİ YÖNTEMLER

Medikal tedavilerin başarılı olamadığı durumlarda, özellikle akral yerleşimli olmayan, segmental veya stabil lokalize vitiligolu olgularda cerrahi tedavilere başvurulabilir (5,51). Cerrahi tedavi yöntemleri arasında otolog epidermal greftler, otolog melanosit transplantları ve lazer sayılabilir (51,66). Bu tedavi yaklaşımları, hipertrofik skar ya da keloid anamnezi veren hastalarda kontrendikedir (51,67).

IV- DEPIGMENTASYON

Vücudun %50'sinden fazla vitiligo tutulumunda ve repigmentasyon oluşumuna direnç olan hastalarda kozmetik iyilik sağlamak için depigmentasyon yapıcı ilaçlar kullanılabilir (5,51). Vitiligoda bu amaçla hidrokinonlar kullanılmaktadır (51). İlacın başlıca yan etkileri eritem, kaşıntı, kontakt dermatit ve uygulama alanları dışında da gelişen tam ve irreseversibl depigmentasyondur (51).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

‘Vitiligolu hastalarda emme bülü oluşturularak CMV varlığının araştırılması’ adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Çalışmamıza 01.08.2007-01.03.2008 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik tablosu ve Wood ışığı muayenesi ile vitiligo tanısı koyduğumuz, 43 kadın ve 33 erkek toplam 76 vitiligo hastası ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin çeşitli bölümlerinde çalışan sağlıklı gönüllüler ile vitiligo dışında başka bir dermatolojik rahatsızlık nedeniyle polikliniğe başvuran gönüllülerden oluşan 20 kadın ve 14 erkek toplam 34 kişilik kontrol grubu alındı.

Çalışmaya alınan her hasta ve kontrol grubu olgusuna, çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ (Ek 1-2) dolduruldu ve imzalandı.

Vitiligolu hastalarda yaş, cinsiyet, meslek, hastalık süresi, hastalığın başlama yaşı, son 6 aydır sistemik ve topikal tedavi alıp almadıkları, eşlik eden sistemik hastalık ve soygeçmişte vitiligo öyküsü sorgulandı. Son 3 ayda yeni lezyon çıkışı olan ya da eski lezyonda genişleme olan olgular aktif vitiligo olarak kabul edildi (24,45). Dermatolojik bakıda vitiligo tipi, lezyonların lokalizasyonu, halo nevüs, Koebner fenomeni, lökotrişi, mukozal tutulum ve Fitzpatrick deri fototipine göre deri tipleri kaydedildi. Kliniğe göre hastalar fokal, segmental, akrofasial, jeneralize ve üniversal olmak üzere 5 farklı şekilde gruplandı. Lezyonların kapladığı alan 9’lar kuralına göre kaydedildi.

Vitiligoya eşlik eden sistemik hastalıklar açısından öyküsü alınan hastalarda DM, tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotiroidi, *Hashimoto* tiroiditi), pernisiyöz anemi açısından açlık kan şekeri düzeyi, kan biyokimyası, tam kan sayımı ile folik

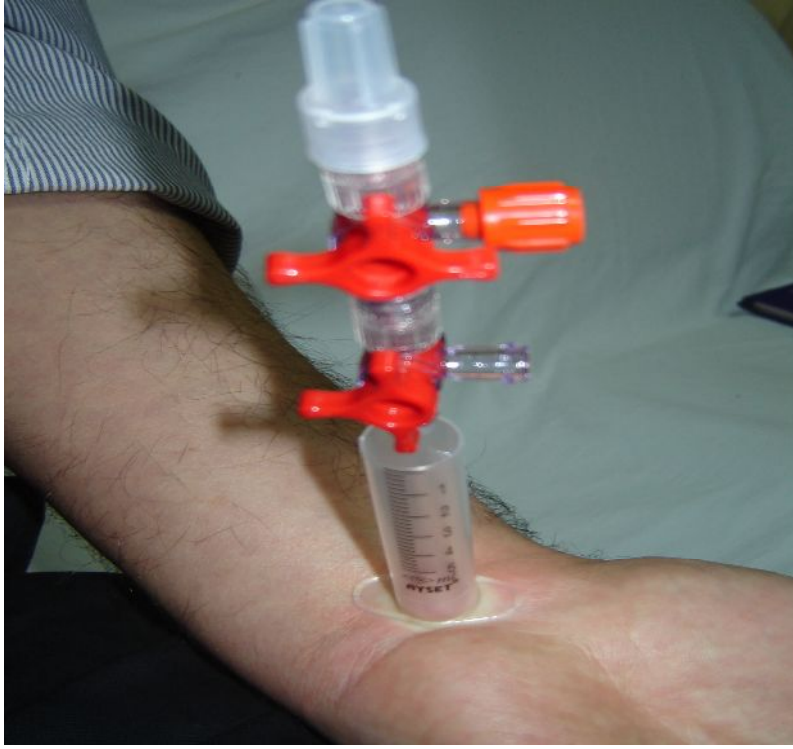
asit, B12 vitaminlerinin kan düzeyi ve tiroid stimulan hormon, triiyodotironin, tiroksin, tiroid otoantikorları (anti-TPO, anti-tiroglobulin) düzeyine bakıldı.

On dört yaşın altındaki hastalar, son 6 aydır sistemik steroid ya da diğer immunosupresif tedavi ile PUVA-UVB tedavisi alanlar, gebe ve emzirenler çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu sağlıklı gönüllüler ve vitiligo dışında dermatolojik hastalığı nedeniyle polikliniğe başvuran, sistemik tedavi almayan gönüllüler arasından oluşturuldu ve yaş ile cinsiyetleri sorgulanarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu olgularında tek kullanımlık enjektör ile 3 ml kan alındı ve kan örnekleri 5000 devir/dakika hızında 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri, çalışma gününe kadar -20 °C’de derin dondurucuda saklandı.

Yetmiş altı vitiligo hastasından 38’inde bül oluşturulabilmesi için uygun lokalizasyonda lezyonu olmadığından, 6 hasta bül oluşturulmasını kabul etmediğinden, 1 hasta sistemik PUVA tedavisi almakta olduğundan, 1 hastada ise hem uygun lokalizasyonda lezyonu olmadığından hem de lokal PUVA tedavisi almakta olduğundan bül oluşturulamadı. Uygun lokalizasyonda (el bileği volar yüz veya abdominal bölge) lezyonu olan 30 hastada lezyonlu deride ve abdominal bölgede lezyonsuz deride birer adet, kontrol hastalarında sağlam deride bir adet alkol ile silindikten sonra emme bülü oluşturuldu. Emme bülü vitiligoya ait lezyonlarda depigmente alanın iç sınırında oluşturulurken lezyonsuz deriye ait emme bülü depigmente alana en az 8-10 cm uzaklıktaki normal görünümlü deride oluşturuldu. Emme bülü, birbiriyle bağlantılı 2 adet 3 yönlü musluğun 1 ucuna 5 cc.lik enjektörün yerleştirilmesi ve silindir şeklindeki açık ucunun hastanın derisine temas ettirilmesi, musluğun diğer ucuna 60 cc.lik enjektör yerleştirerek pistonun çekilmesi ve negatif basınç oluşturulması ile elde edildi (şekil 1-4) (68,69).



Şekil 1: El bileği volar yüzde vitiligolu deride emme bülü oluşumu



Şekil 2: Abdominal bölgede sağlam deride emme bülü oluşumu

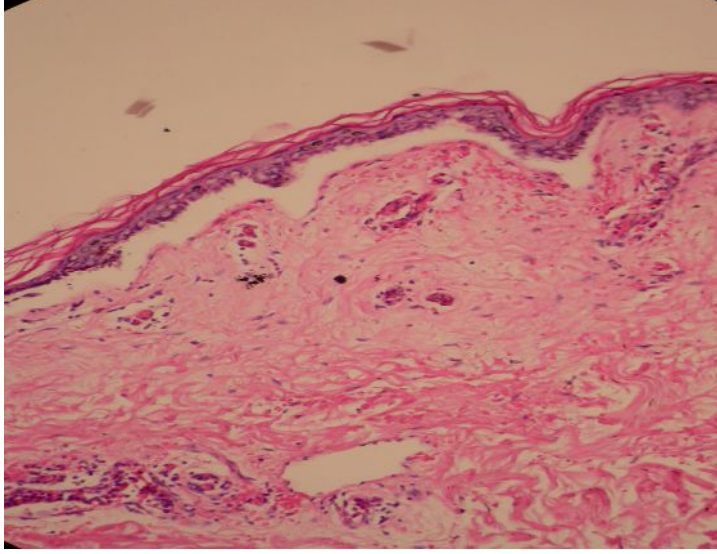


Şekil 3 : Vitiligolu deride oluşmuş 2 adet bül

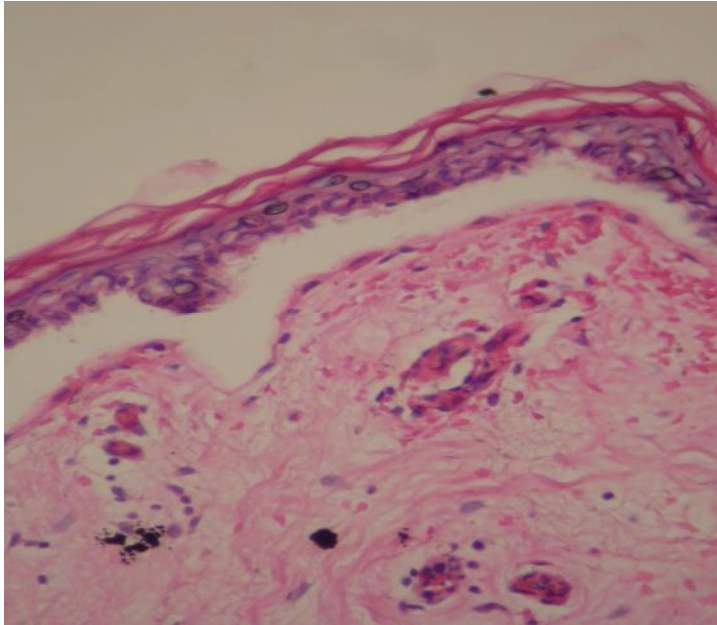


Şekil 4 : Sağlam deride oluşmuş bül

Her hastada ortalama 15-60 dakika sonra bül oluşumu izlendi (70). Oluşturulmuş bül düzeyini belirlemek amacıyla bir hastada bül oluşturulduktan sonra bül tabanı ve komşu sağlam deriyi de içerecek şekilde punch biyopsi alınarak biyopsi örnekleri histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik olarak emme bülü ile subepidermal seviyede bül oluşumu gözlemlendi (şekil 5-6) (50,71).



Şekil 5:HEx10



Şekil 6: HEx20

Subepidermal bül oluşumu

Bül sıvısı steril bir enjektör ile alındı ve ependorf tüp içine koyuldu. Bül tavanı ise steril bir bistüri ile alınarak TE buffer içeren ependorf tüpü içine koyuldu ve PCR ile CMV DNA'sı çalışma anına kadar -20°C'de saklandı. Yüzeysel bir erozyon oluşması beklenen bül tabanına enfeksiyon gelişimini engellemek için antibiyotikli krem uygulandı. Kontrol grubu ve vitiligo hastaları 7-10 gün sonra tekrar kliniğe çağrılarak bül iyileşmesi takip edildi.

Araştırmamızın laboratuvar çalışmaları, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Tüm vitiligo hastaları ve kontrol grubunda serumda CMV İmmunglobulin M (IgM) ve CMV IgG değerlerine bakıldı. Serum CMV IgG ve IgM varlığı mikroelisa yöntemiyle çalışıldı (BLK infect CMV IgM ve CMV IgG ELISA/BLK Diagnostics-Spain). Sınır değerinde çıkan örnekler ikinci bir yöntemle doğrulandı (Access® Bio-Rad kitleri ile Access Unicel DxI 800/ Beckman Coulter cihazında). CMV IgG pozitifliği olan 76 vitiligo hastasından 30'unda, kontrol grubundaki 34 olguda serum, bül sıvısı ve bül tavanında PCR ile CMV DNA'sı arandı ve çalışma aşağıda belirtilen şekilde yürütüldü.

1. DNA ekstraksiyonu
 - a) Serum ve bül sıvısı DNA ekstraksiyonu
 - b) Bül tavanı (doku) DNA ekstraksiyonu
2. PCR uygulaması
 - a) 1. Tur reaksiyon
 - b) 2. Tur reaksiyon
3. PCR ürünlerinin Agaroz jelde elektroforezi
4. Görüntüleme

1. DNA Ekstraksiyonu:

Örneklerden DNA ekstraksiyonu hazır ticari DNA ekstraksiyon kitleri kullanılarak yapıldı.

a) Serum ve bül sıvısı DNA ekstraksiyonu: Serum ve bül sıvısı DNA ekstraksiyonu hazır ticari DNA ekstraksiyon kiti (Heliosis® viral DNA ekstraksiyon modülü A101/Metis Biyoteknoloji-Türkiye) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda aşağıdaki gibi yapıldı.

Tüm örnekler çalışılmadan önce spin santrifüj yapıldı.

- 400 µl DNA Lysis Binding Solution
- 20 µl Proteinaz K
- 100 µl Serum/Bül sıvısı

eklenip vorteksledi. Karışım 65 °C'de 10 dk, takiben 95 °C'de 10 dk ve +4 °C'de 3 dk. bekletildi. Spin santrifüj edildikten sonra üzerine 500 µl DNA Precipitation solution eklenip vorteksledi. Vorteksleme sonrası 15 dk. 13,000xrpm'de santrifüj edilip üst kısım, çökeleğe dokunmadan pipetle tamamen alındı. Sonra 500 µl DNA Washing solution eklenip tekrar vorteksledi. Bu işlem sonrası 5 dk. 13,000xrpm'de santrifüj edilip üst kısım pipetle tamamen alındı ve 10 dk. oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutma sonrası 20 µl DNA Sample diluter eklenip vorteksledi ve spin santrifüj edildi.

b) Bül tavanı (doku) DNA ekstraksiyonu: Bül tavanı (doku) örneklerinden DNA ekstraksiyonu hazır ticari kit (Heliosis® A221 ekstraksiyon modülü /Metis Biyoteknoloji-Türkiye) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı.

Doku örnekleri steril bir bistüri ile steril petride parçalandıktan sonra işleme alındı. Parçalanmış doku örnekleri endorff tüpe alındı ve üzerine 100 µl Tissue Digestion Buffer aktarılıp pipetaj ile homojenize edildi. Homojenize edilen doku örnekleri 65°C'de 3 saat inkübe edilip, takiben 95 °C'de 10 dk. bekletildi. Tüpler 1 dk. 10.000xrpm'de santrifüj edildi ve üst sıvı PCR'da kullanıldı.

2. PCR uygulaması

PCR amplifikasyonu 2 turlu Nested PCR yöntemiyle yapıldı. PCR amplifikasyonu için üretici firma tarafından UL97 gen bölgesine spesifik tasarlanmış primerleri içeren hazır amplifikasyon miksi kullanıldı (Heliosis® CMV DNA amplifikasyon miksi BM 103/ Metis/Biyoteknoloji-Türkiye).

Nested PCR uygulaması:

Nested PCR protokolü üretici firmanın önerileri doğrultusunda aşağıdaki şekilde uygulandı.

a) 1. Tur reaksiyon:

1. tur reaksiyon için 20 µl CM1 amplifikasyon miksi (Heliosis® CMV DNA amplifikasyon miksi/Metis Biyoteknoloji-Türkiye) içine 0.2 µl Taq DNA polimeraz ve 5 µl DNA örneği koyuldu ve aşağıda belirtilen PCR programında thermal cycler (Mycycler, BIO-RAD, USA)'a koyulup amplifiye edildi.

Thermal Cycler Programı

Derece	Süre	Siklus sayısı
94 °C	5 dk.	1
94 °C	20 sn.	25
55 °C	45 sn.	
72 °C	60 sn.	
72 °C	5 dk.	1

b) 2. Tur reaksiyon:

2. tur reaksiyon için 48 µl CM2 amplifikasyon miks (Heliosis® CMV DNA amplifikasyon miks/Metis Biyoteknoloji-Türkiye) içine 0.2 µl Taq DNA polimeraz ve 1. tur amplifikasyon ürününden 2 µl eklendi ve aşağıda belirtilen PCR programında thermal cycler'a koyuldu.

Thermal Cycler Programı

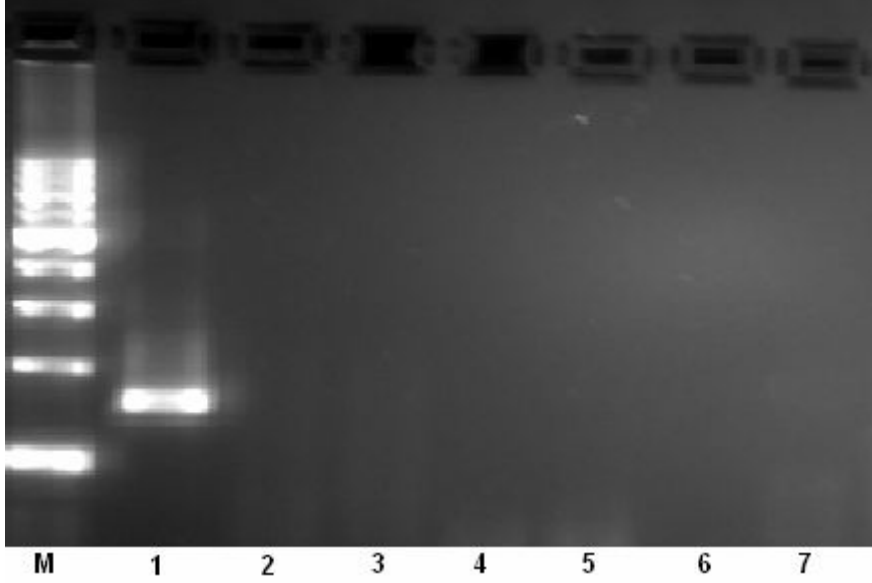
Derece	Süre	Siklus sayısı
94 °C	2 dk.	1
94 °C	20 sn.	30
55 °C	35 sn.	
72 °C	45 sn.	
72 °C	5 dk.	1

3. PCR ürünlerinin Agaroz jelde elektroforezi

2. turda elde edilen amplifikasyon ürünleri %2 Agaroz jel elektroforezde 150 Watt'ta 20 dk. yürütüldü.

4. Görüntüleme

Elektroforezdeki görüntüler CCD kamera (Gel Logic 2200, KODAK, USA)'da görüntülendi. Görüntüler 100 bp'lık marker ile CMV pozitif ve negatif kontrol kullanılarak değerlendirildi. Görüntüde 159 bp'lık ürün varlığında sonuçlar pozitif olarak kabul edildi.



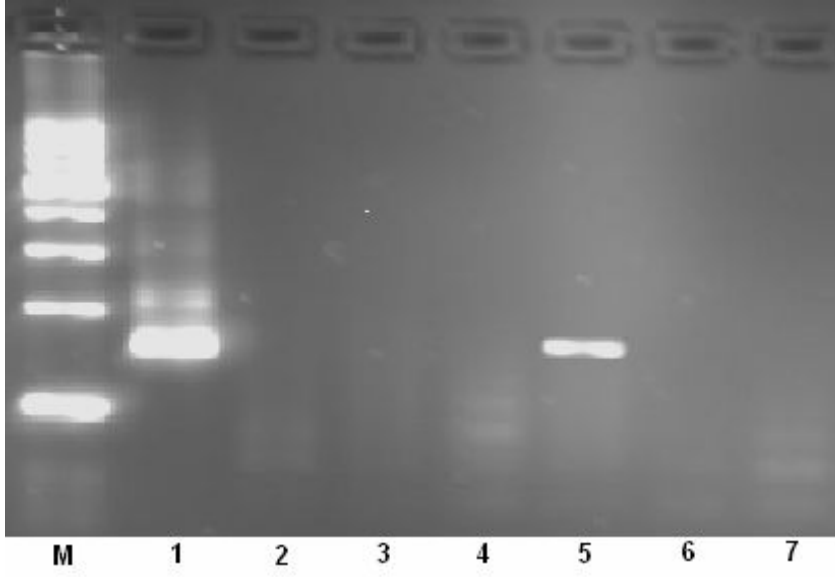
Şekil 7: Doku örnekleri PCR ürünlerinin %2 Agaroz jel elektroforezdeki görüntüleri

M: 100 bp DNA marker

1. kuyucuk pozitif kontrol (159 bp.seviyesinde bant varlığı)

2. kuyucuk negatif kontrol

3,4,5,6,7. kuyucuklar negatif doku örnekleri



Şekil 8: Serum örnekleri PCR ürünlerinin %2 Agaroz jel elektroforezdeki görüntüleri

M: 100 bp DNA marker

1. kuyucuk pozitif kontrol (159 bp.da bant varlığı)

2. kuyucuk negatif kontrol

3,4,6,7. kuyucuklar negatif hasta serum örnekleri

5. kuyucuk pozitif hasta serumu (159 bp.da bant varlığı)

Çalışmaya dahil edilen 76'sı vitiligo hastası ve 34'ü kontrol grubunda olan toplam 110 kişiye ait veriler SPSS 11.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplarımız bağımsız olduğu için değişkenlerin analizinde niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında student t testi, niteliksel değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. P değeri <0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1 VİTİLİGOLU HASTALAR VE KONTROL GRUBUNUN TANIMLAYICI BULGULARI

Çalışmamıza 76 vitiligolu hasta ve 34 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmaya alınan 76 vitiligolu hastanın 43'ü (%56,60) kadın, 33'ü (%43,40) erkekti. Hastaların yaşları 14-69 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $36,72 \pm SD 14,93$ olarak bulundu. Kadınların yaşları 14-69 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $34,97 \pm SD 15,90$, erkeklerin yaşları ise 17-63 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $39,00 \pm SD 13,45$ olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş dağılımları arasında fark bulunamadı ($p > 0,05$).

34 kişiden oluşan kontrol grubunun 20'si (%58,80) kadın, 14'ü (%41,20) erkekti. Kontrol olgularının yaşları 24-67 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $37,82 \pm SD 11,05$ bulundu. Kadınların yaşları 24-57 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $35,35 \pm SD 9,45$, erkeklerin yaşları ise 24-67 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $41,35 \pm SD 12,52$ olarak bulundu. Kontrol grubunda kadın ve erkek bireyler arasında yaş dağılımları arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

Vitiligolu olgular ile kontrol grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p > 0,05$). Tablo 1-2'de vitiligolu hastalar ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı görülmektedir.

Tablo-1: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı

		Vitiligo	Kontrol
Kadın	n	43,00	20,00
	%	56,60	58,80
Erkek	n	33,00	14,00
	%	43,40	41,20
*Toplam	n	76,00	34,00
	%	100,00	100,00

*p>0,05

Tablo-2: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubu olgularının yaş ortalaması

	Vitiligo	Kontrol
Kadın(ort.yaş)	34,97±SD 15,90	39,00±SD 13,45
Erkek(ort.yaş)	35,35±SD 9,45	41,35±SD 12,52
*Toplam(ort.yaş)	36,72± SD 14,93	37,82±SD 11,05

*p>0,05

Hastalık süresi 1 ay ile 42 yıl arasında değişirken, ortalama hastalık süresi $8 \pm$ SD 7,68 olarak bulundu.

Vitiligolu hastalarda hastalık başlangıç yaşı $29,97 \pm$ SD 15,69, kadınlarda hastalık başlangıç yaşı $28,53 \pm$ SD 16,61 iken erkeklerde hastalık başlangıç yaşı $31,84 \pm$ SD 14,45 olarak bulundu. Vitiligo başlangıç yaşına göre kadın ve erkek arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p > 0,05$).

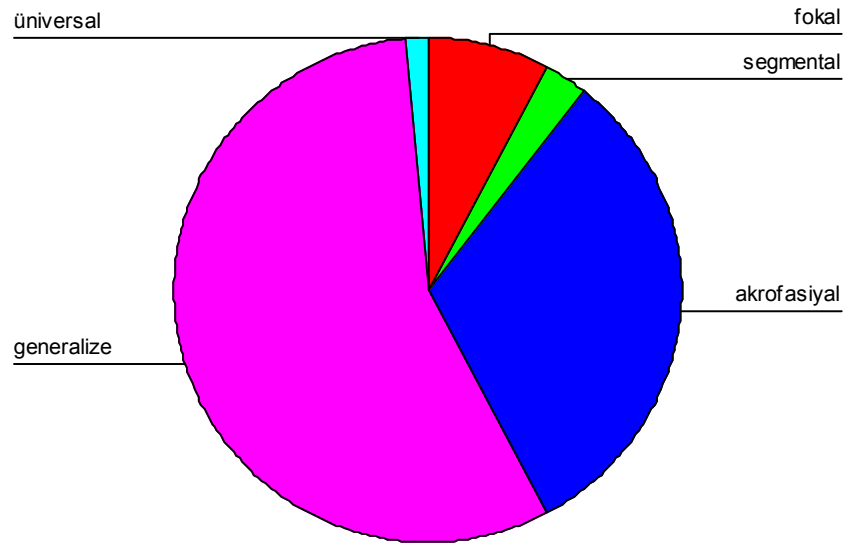
23 hastada (% 30,3) soygeçmişte vitiligo öyküsü saptandı. Vitiligo başlangıç yaşı, ailede vitiligo öyküsü olan hastalarda $24,22 \pm$ SD 14,76 iken, ailede vitiligo öyküsü olmayanlarda $32,31 \pm$ SD 15,59 olarak tespit edildi. Ailede vitiligo bulunması ile hastalığın başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Klinik dağılıma bakıldığında 76 vitiligo hastasının 6'sının (%7,90) fokal tip, 2'sinin (%2,60) segmental tip, 24'ünün (31,60) akrofasiyal tip, 43'ünün (%56,60) generalize tip, 1'inin (%1,30) üniversal tipte olduğu saptandı (Tablo-3, Şekil 9).

Tablo-3: Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı

	n	%
Fokal tip	6	7,90
Segmental tip	2	2,60
Akrofasiyal tip	24	31,60
Generalize tip	43	56,60
Üniversal tip	1	1,30
Toplam	76	100

Şekil 9: Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı (n:76)



Hastalık süreleri açısından baktığımızda, hastalık süresi 1 yıl ve altında olan hastaların 3'ünün (%15,80) fokal tip vitiligolu, 9'unun (%47,40) akrofasiyal tip vitiligolu, 5'inin (%26,30) generalize tip vitiligolu ve 2'sinin (%10,50) segmental tip vitiligolu olduğu saptandı. Universal tipteki 1 hastada (1,80) ise hastalık süresi 1 yıl ve üzerindeydi.

Halo nevüs vitiligo hastaların 7'sinde (%9,20), Koebner fenomeni 9'unda (%11,80), lökotrişi 14'ünde (%18,40), mukozal tutulum 24'ünde (%31,60) izlendi. Aktivasyon ise 40 (%57,90) hastada saptandı (Tablo-4).

Tablo-4: Vitiligolu hastaların çeşitli klinik özellikleri (n:76)

	n	%
Halo nevüs	7	9,20
Koebner fenomeni	9	11,80
Lökotrişi	14	18,40
Mukozal tutulum	24	31,60
Aktivasyon	44	57,90

Toplam 76 hastanın 9'unda (%8,20) Koebner pozitifliği saptandı. Bu hastaların 1'i (%11,10) fokal tip, 7'i (%77,80) generalize ve 1'i(%11,10) ise üniversal tip vitiligo hastasıydı. Segmental ve akrofasiyal tipteki hastalarda Koebner pozitifliğine rastlanmadı.

Çalışmamızda cinsiyet, klinik tip, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, Koebner fenomeni, lökotrişi ve mukozal tutulum ile aktivasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, aktivasyon gösteren 44 hastadan 19'nun (%43,20) erkek, 25'sinin (%56,80) ise kadın olduğu tespit edildi. Kırk dört hastanın 2 tanesi (%4,50) segmental tip, 42'i (%95,50) ise nonsegmental tip vitiligo grubundaydı. Başlangıç yaşı hastaların 15'inde (%19,70) 15 yaş ve altında, 25'inde (%32,90) 16-30 yaş arasında, 22'sinde (%28,90) 31-45 yaşlar arasında, 10'unda (%13,20) 46-60 yaşlar

arasında ve 4'ünde (%5,3) 61 yaş üstünde tespit edildi. Yetmiş altı vitiligo hastasının ortalama başlangıç yaşı $29,97 \pm SD 15,69$ idi.

Aktivasyon gösteren hastaların 18'inde (%40,90) hastalık süresi 1 yıl ve daha kısa, 11'inde (%25,00) 2-5 yıl arasında, 7'sinde (%15,90) 6-10 yıl arasında ve 8'inde (%18,20) 10 yıldan daha uzundu. Aktivasyon gösteren hastalardan 4'ünde (%9,10) Koebner pozitif iken, 5'inde (%11,40) lökotrişi saptandı. Mukozal tutulum aktivasyon gösteren hastaların 14'ünde (%31,80) pozitif. Cinsiyet, klinik tip, ortaya çıkış yaşı, Koebner fenomeni, lökotrişi, hastalık süresi ve mukozal tutulum ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p > 0,05$), (Tablo-5).

Tablo-5: Aktif dönemdeki hastaların klinik özellikleri (n:44)

Klinik özellik	n	%
<i>Cinsiyet</i>		
Kadın	25	56,80
Erkek	19	43,20
<i>Klinik tip</i>		
Segmental	2	4,50
Nonsegmental	42	95,50
<i>Başlangıç yaşı</i>		
≤15 yaş	6	13,60
16-30 yaş	15	34,10
31-45 yaş	13	29,50
46-60 yaş	7	15,90
>60 yaş	3	6,80
<i>Hastalık süresi</i>		
≤1 yıl	18	40,90
2-5 yıl	11	25,00
6-10 yıl	7	15,90
>10 yıl	8	18,20
<i>Koebner fenomeni</i>	4	9,10
<i>Lökotrişi</i>	5	11,40
<i>Mukozal tutulum</i>	14	31,80

Klinik tiplerde hastalık aktivasyonunun görülme sıklığına bakıldığında hastaların 3'ünün (%6,80) fokal tip vitiligolu, 2'nin (%4,50) segmental tip vitiligolu, 15'inin (%34,10) akrofasiyal tip vitiligolu ve 24'ünün (%54,50) generalize tip vitiligolu olduğu saptandı (Tablo-6). Klinik tipler ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-7).

Tablo-6: Aktif vitiligo olgularının klinik tiplere göre dağılımı

Klinik tip	n	%
Fokal tip	3	6,90
Segmental tip	2	4,50
Akrofasiyal tip	15	34,10
Generalize tip	24	54,50
Toplam	44	100

p>0,05

Tablo-7: Vitiligolu hastalarda klinik tiplere göre Koebner fenomeni, lökotrişi pozitifliği, mukozal tutulum, aktivasyon ve aile öyküsü sıklığı

	Fokal (n=6)		Segmental (n=2)		Akrofasiyal (n=24)		Generalize (n=43)		Üniversal (n=1)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Koebner	1	11,10	0	0	0	0	7	77,80	1	11,10
Lökotrişi	2	14,30	1	7,10	4	28,60	7	50,00	0	0
Mukozal	0	0	0	0	7	29,20	17	70,80	0	0
Aile öyküsü	0	0	0	0	3	13,00	17	70,80	1	4,30
Aktivasyon	3	6,80	2	4,50	15	34,10	24	54,50	0	0

Toplam 76 vitiligo hastasından 35'inde (%46,10) tiroid hastalığı (hiper-hipotirodi, *Hashimoto* tiroiditi), DM, pernisiyöz anemi, *Sjögren* hastalığı gibi otoimmün hastalıklar tespit edildi. Beş hastada 2 otoimmün hastalık birlikte idi.

Öyküde hastaların 9'unda (% 22,50) tiroid hastalığı, 8'inde (%20,00) DM, 3'ünde (%7,50) pernisiyöz anemi ve 2'sinde (%5,00) *Sjögren* hastalığı mevcut iken, yapılan tetkikler sonucunda bunlara ek olarak 13'ünde (%32,50) tiroid hastalığı ve 5'inde (%12,50) pernisiyöz anemi saptandı. Hastalardan 23'ü (%53,50) kadın, 12'si

(36,40) erkekti. Kadın ve erkek vitiligo hastalarında tiroid hastalığı, DM, pernisiyöz anemi ve *Sjögren* hastalığı ile birliktelik açısından farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Tiroid hastalığı, DM, pernisiyöz anemi ve *Sjögren* hastalığı ile birlikteliği tespit edilen hastaların 2'si (%5,70) fokal vitiligo, 12'si (%34,30) akrofasiyal vitiligo ve 21'i (%60,00) generalize vitiligolu idi. Otoimmün hastalık birlikteliği ve vitiligo klinik tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.2 VİTİLİGOLU HASTALAR VE KONTROL GRUBUNDA CMV İG M, İG G VE CMV DNA SONUÇLARI

Tüm vitiligo hastaları ve kontrol grubunda serumda CMV İg M ve CMV İg G değerlerine bakıldı. Yetmiş altı vitiligo hastasının tamamında (%100,00) CMV İg M negatif olarak saptanırken, sadece 1 hastada (%1,30) CMV İg G negatif, geriye kalan 75 vitiligo hastasında (%98,70) CMV İg G pozitif olarak saptandı. Hem CMV İg M hem de CMV İg G negatifliği olan tek hasta (%1,30) mevcuttu. Kontrol grubunda ise 34 kişinin tamamında (%100,00) CMV İg M negatif, (%100,00) CMV İg G ise pozitif olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki CMV İg M negatifliği ve CMV İg G pozitifliği açısından saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

CMV İg G pozitifliği olan 75 vitiligo hastasından emme bülü oluşturmak için uygun lokalizasyonda lezyonu olan 30'una hem sağlam deride hem de vitiligolu deride bül oluşturuldu. Emme bülü oluşturulan 30 vitiligo hastasının 16'ı (%53,30) kadın, 14'ü (%46,70) erkekti. Hastaların yaşları 17-68 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $36,16 \pm SD 16,33$, kadınların yaş ortalaması $33,00 \pm SD 16,66$, erkeklerin yaş ortalaması ise $38,78 \pm SD 15,76$ olarak bulundu. Bül oluşturulan kadın ve erkek hastaların yaş dağılımları arasında fark bulunamadı ($p>0,05$).

Otuz dört kontrol grubu olgusuna da sağlam deride emme bülü oluşturuldu. Bül oluşturulan 34 kontrol olgusunun 20'i (%58,80) kadın, 14'ü (%41,20) erkekti. Daha önce belirtildiği gibi kontrol olgularının yaşları 24-67 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $37,82 \pm SD 11,05$, kadınların yaş ortalaması $35,35 \pm SD 9,45$,

erkeklerin yaş ortalaması ise $41,35 \pm SD 12,52$ olarak bulundu. Kontrol grubunda kadın ve erkek bireyler arasında yaş dağılımları arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

Emme bülü oluşturulan vitiligolu olgular ile kontrol grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p > 0,05$). Tablo 8-9'da emme bülü oluşturulan vitiligolu olgular ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı görülmektedir (Tablo 8-9).

Tablo-8: Emme bülü oluşturulan vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

		Vitiligo	Kontrol
Kadın	n	16	20
	%	53,30	58,80
Erkek	n	14	14
	%	46,70	41,20
*Toplam	n	30	34
	%	100,00	100,00

* $p > 0,05$

Tablo-9: Emme bülü oluşturulan vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun yaş ortalaması

	Vitiligo	Kontrol
Kadın (ort.yaş)	$33,00 \pm SD 16,66$	$35,35 \pm SD 9,45$
Erkek (ort.yaş)	$38,78 \pm SD 15,76$	$41,35 \pm SD 12,52$
*Toplam (ort.yaş)	$36,16 \pm SD 16,33$	$37,82 \pm SD 11,05$

* $p > 0,05$

Emme bülü oluşturulan 30 vitiligo hastasında, vitiligolu ve sağlam deride oluşturulan bül sıvısı ve bül tavanında PCR ile CMV DNA'sı arandı. Otuz vitiligo hastasından hiçbirinde vitiligolu ve sağlam deride CMV DNA'sına rastlanmadı. Ayrıca bül oluşturulan 30 hasta serumunda PCR ile CMV DNA'sı arandı. Vitiligolu 1 hastanın (%3,30) serumunda PCR ile CMV DNA'sı saptanırken 29 hastanın (%96,70) serumunda CMV DNA'sı bulunamadı.

Benzer şekilde emme bülü oluşturulan kontrol grubundaki 34 olguda bül sıvısı, bül tavanı ve serumda PCR ile CMV DNA'sı arandı. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde bül sıvısı, bül tavanı ve serumda CMV DNA'sı saptanamadı. Vitiligolu hastalar ile kontrol grubu arasında serumda, bül sıvısı ve bül tavanında CMV DNA negatifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Vitiligo etiyolojisi net olarak aydınlatılamayan, kalıtsal ya da edinsel olabilen ve pigmentasyon bozukluğu ile giden bir hastalıktır (1,3). Tüm dünyada lökodermanın göreceli olarak en yaygın nedeni olarak kabul edilen vitiligo sıklığı %1-2 arasında değişmektedir (1,5,6). Vitiligo, sıklıkla çocukluk ve genç erişkin dönemde ortaya çıkmakta ve olguların yaklaşık yarısı 20 yaş altında başlamaktadır (1,6). Ülkemizde Metin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastalık başlangıç yaş ortalaması kadınlarda $17,67 \pm SD 12,64$, erkeklerde $23,09 \pm SD 13,70$ olarak saptanmıştır (72). Biz çalışmamızda vitiligonun biraz daha geç yaşlarda başladığını gözledik (kadınlarda ortalama $28,53 \pm SD 16,61$, erkeklerde ortalama $31,84 \pm SD 14,45$).

Vitiligo her iki cinste eşit sıklıkta görülmektedir (1,7). Zhang ve ark. Çin'de 2247 vitiligolu hasta ile yaptıkları çalışmada kadın ve erkek arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (73). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın % 56,6'sı kadın, % 43,4'ü erkekti ve bu cins dağılımı literatür ile uyumluydu.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastaların 1/4 ile 1/3'ünde I. ve II. derece akrabalarında ailede vitiligo öyküsü saptanmıştır ve hastalığın multifaktöriyel genetik paternli olduğu düşünülmektedir (1,4). Bizim olgularımızda da ailede vitiligo öyküsü sorgulandığında 23 olgunun (%30,3) I. ve II. derece akrabalarında vitiligo bulunduğu belirlenmiştir. Çocukluk çağında başlayan vitiligoda genetik faktörlerin rolü daha fazla olup, segmental tip vitiligo ise ailesel kalıtım göstermemektedir (1,3,6). Çalışmamızda buna benzer şekilde segmental vitiligolu 2 hastanın hiçbirinde aile öyküsü saptanmamıştır.

Vitiligo hastalığın yaygınlığına ve depigmentasyonun dağılımına göre segmental ve nonsegmental vitiligo olarak 2 ana gruba ayrılırken, nonsegmental vitiligo da vitiligo lezyonlarının yerleşim yerine ve lezyonların yaygınlığına göre fokal, generalize, akrofasiyal ve üniversal olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadır (20,45,74,75).

Hastalarımızın %56,6'sını en sık görülen vitiligo tipi olan generalize vitiligolu hastalar oluşturmuyordu. Bunu yaklaşık %32 ile akrofasiyal tip vitiligo takip etmekteydi. Hastalık süresi 1 yıl ve altında olan hasta grubunun çoğunluğunun (%37,5) akrofasiyal tip olduğu dikkatimizi çekti. Bu olasılıkla akrofasiyal tip vitiligoda hastalığın görünür bölgede olması nedeniyle, hastanın rahatsız olup daha kısa sürede polikliniğe başvurmasına bağlı olabilir.

Çocuklarda da en sık rastlanılan vitiligo tipi generalize vitiligo olmakla birlikte, segmental tip vitiligo erişkindekinden anlamlı ölçüde daha sık görülmektedir (3). Çocuklarda %20'den fazla oranda görülen segmental vitiligonun erişkinde görülme oranı %5 ile %28 arasında değişmektedir (1). Sıklıkla dermatomal yerleşim gösteren ve özellikle yüzde trigeminal bölgede lokalize olan, erken yaşta başlayan ve 1-2 yılda stabilize olan, otoimmün hastalıklar ile birliktelik, Köbnerizasyon ve ailesel yatkınlık göstermeyen segmental vitiligo bu özellikleri ile diğer vitiligo tiplerinden farklılık gösterir (1,3,43,45). Çalışmamızda segmental vitiligo oranı %4,5 olup, hastaların hiçbirinde aile öyküsü ve Koebnerizasyon saptanmaması literatür bilgisi ile uyumluluk göstermekteydi. Ayrıca literatüre benzer şekilde vitiligo lezyonları hastalarımızdan birisinde trigeminal sinirin periferik dallarından biri olan oftalmik sinirin, diğeri ise mandibüler sinirin inervasyon bölgesinde lokalize idi .

Vitiligonun tiroid hastalıkları, DM, adrenal yetmezlik, LE, alopesi areata, myastenia gravis, pernisiyöz anemi, RA v.s gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bilinmektedir (15,16). Literatürde generalize vitiligolu hastaların yaklaşık %30'unda eşlik eden bir otoimmün hastalık olduğu bildirilmektedir (76). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde generalize vitiligolu hastaların büyük kısmına (%48,8) DM, pernisiyöz anemi ve tiroid patolojisi eşlik etmekteydi.

Hayvan ve insan modellerinde otoimmün hastalıklar ile endojen virüs (EV) birlikteliği gösterilmiştir. Sreekumar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada otoimmün insan vitiligosu için hayvan modeli olan SL tavuklarında EV ait 2 SL-spesifik EV fragmanı bulunmuş ve EV'ün vitiligo oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (77).

Yapılan başka bir çalışmada SL tavuklarında HVT aşısı sonrası vitiligo insidensinde belirgin bir artış olması SL vitiligo ile HVT arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir (29).

Yamamoto ve Nishioka tarafından yapılan bir çalışmada HCV seropozitif 5 vitiligo hastası tanımlanmıştır (78). Jadali ve ark. tarafından 65 vitiligolu ve 44 sağlıklı kontrol olgusu ile yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grubundaki hiçbir hastada HCV seropozitifliğine rastlanmazken, vitiligolu 1 hastada HCV seropozitifliği tespit edilmiştir. Ancak bu pozitiflik anlamlı kabul edilmemiştir (79).

Herpes labialis gelişmekte olan ülkelerde toplumun %60-95'ini etkiler ve dünyada herpes labialis için seropozitiflik oranı yaklaşık %85'tir. Vitiligoda dudak tutulumu yaygındır ve hastaların %20'inde ortaya çıkabilir. Biri rekürren herpesin indüklediği dudak depigmentasyonu, diğeri dudak lökoderması ile birlikte olan herpes virus enfeksiyonu olmak üzere herpes virüsle ilişkili iki durum tanımlanmıştır (28).

Virüsler kolaylıkla kıl follikülleri ve sinir meridyenleri boyunca ilerleyebilirler. Özellikle herpes virüs ve retro virüslerin hücre nükleusundaki DNA'ya doğrudan zarar vererek, ayrıca melanosit yapımı sırasında DNA'yı hasarlandırarak ya da sinir sonlarındaki ölü virüsler dışarı atılmaya çalışılırken immün sistemdeki bir sapmayla melanositlerde beyazlamaya neden olduğu ileri sürülmüştür (80).

Vitiligo ile CMV enfeksiyonlarına otoimmün hastalıklar, nöral anormallikler, koryoretinit, sağırılık, karaciğer hastalıkları ve çok sayıda humoral ve hücrel immünolojik anormalliklerin eşlik etmesi her iki hastalık arasındaki ortak bulgulardandır (8). Melanositlerin retina, iç kulak ve leptomeninslerde de bulunması nedeniyle vitiligoda bu bölgelerdeki melanositler de etkilenebilir (8,31).

Pichler ve ark. tarafından 32'si kadın 8'i erkek 40 vitiligolu hasta ile yapılan bir çalışmada serolojik olarak CMV DNA'sı ile CMV IgM ve IgG aranmış,

hastaların %44'ünde CMV IgG antikorları pozitif olarak tespit edilmiştir. Ancak vitiligolu hastaların hiçbirinde CMV DNA'sı ve CMV IgM antikorları tespit edilmemiştir. CMV IgG pozitifliği hastaların endemik olarak CMV ile temasına bağlamıştır (81). Bizim çalışmamızda ise vitiligolu hastaların tamamında CMV IgM negatif, 1 hasta dışında CMV IgG pozitif, 1 hastada ise negatif olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun tamamında CMV IgM negatif ve CMV IgG pozitif olarak saptanmıştır. CMV seroprevalansı farklı bölgelerde ve farklı yaş gruplarında %40-100 arasında değişmekle birlikte Türk toplumunda %86-99 gibi yüksek prevalans oranları bildirilmiştir (82). Hızel ve ark. tarafından 318 çocuk ve 745 doğurganlık çağındaki kadınla yapılan bir çalışmada çocukların %90.6'sında ve kadınların %99'unda CMV IgG pozitif olarak tespit edilmiştir (82). Ayrıca Satılmış ve ark. tarafından 1027 hamile kadınla yapılan bir diğer çalışmada hamile kadınların %98,5'ünde CMV IgG pozitif olarak saptanmıştır (83). Ayrıca bu çalışmada CMV IgM pozitifliği %1,16 tespit edilmiştir (83). Biz ise çalışmamızda vitiligolu hastalar ve kontrol grubunda olguların hiçbirinde CMV IgM pozitifliğine rastlamadık. Primer CMV enfeksiyonu sonrası CMV IgM pozitifliğinin 16-20 hafta sürebildiği bildirilmektedir (84).

Grimes ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 29 hastada vitiligolu ve lezyonsuz deriden alınan iki biyopsi örneğinde ve 22 kontrol hastasında normal görünümlü deriden alınan biyopsi örneğinde herpes simpleks, varisella zoster, CMV, Epstein-Barr (EBV), HIV ve insan T-hücre limfotropik virusü içeren DNA ve RNA paneli ile bu virüsler aranmıştır. Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunda herpes simpleks, varisella zoster, EBV, HIV ve insan T-hücre limfotropik virusüne rastlanmazken vitiligolu 29 hastanın 11'inde (%38) PCR ile CMV DNA'sı pozitif olarak tespit edilmiştir. CMV DNA'sı pozitif olarak tespit edilen hastalardan 8'inde biyopsi lezyonlu deriden, 3'ünde ise lezyonsuz deriden alınmıştır. Kontrol grubunda ise olguların hiçbirinde biyopsi örneklerinde CMV DNA'sına rastlanmamıştır. Vitiligolu hastalardaki bu CMV DNA pozitifliği istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda ise 30 vitiligolu hastada vitiligolu ve lezyonsuz deride iki adet, 34 kontrol grubu olgusunda ise normal görünümlü deride bir adet emme bülü oluşturularak bül tavanında ve bül sıvısında, ayrıca serumda PCR ile CMV DNA'sı aranmıştır. Vitiligolu 1 hasta serumunda CMV DNA'sı

pozitif olarak saptanırken hastaların hiçbirinde bül tavanı ve bül sıvısında CMV DNA'sı bulunamamıştır. Benzer şekilde kontrol grubundaki hiçbir olguda serumda, bül sıvısında ve bül tavanında CMV DNA'sı bulunamıştır.

Bir başka çalışmada ise, 20'si erkek, 14'ü kadın 34 hastada vitiligolu ve normal deriden, 30 kontrol hastasında normal deriden alınan biyopsi örneklerinde inklüzyon cisimciği ve PCR ile CMV DNA'sı araştırılmıştır. Biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde endotel hücrelerinde CMV'e ait inklüzyon cisimcikleri gösterilememiş ve PCR ile CMV DNA'sına da rastlanamamıştır (81). Ayrıca başka bir çalışmada da 12'si kadın, 8'i erkek vitiligolu 20 hastada vitiligolu deriden alınan iki ayrı biyopsi örneğinde PCR ile CMV DNA'sı ve histopatolojik olarak endotel hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimciği araştırılmış ve hiç bir vitiligo hastasında pozitiflik tespit edilememiştir (85).

CMV'ün deride özellikle vasküler endotelial hücreler ve makrofajlarda sitopatik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (86,87). Yöntemimizin emme bülü ile yapılmış olması bir dezavantaj olarak görülse de, doku örneği olarak alınan seviye, melanositlerin bulunduğu düzey olan dermoepidermal bileşkeyi yansıtmaktadır. Literatürde tam kat deri punch biyopsisi ile yapılan diğer çalışmalarda da CMV gösterilememiştir. Nitekim Toker ve ark. ile Akar ve ark. da daha derin dokuları (dermisi de) alarak yaptıkları çalışmalarında benzer şekilde CMV DNA'sına rastlamamışlardır.

Her ne kadar çalışmamızda deride CMV gösteremesek de, CMV'nin Herpes grubundaki diğer virüslere benzer şekilde latent seyir göstermesi nedeniyle henüz CMV'ün vitiligoda etiyolojik ajan olarak rol oynamadığını söylemenin erken olduğunu düşünüyoruz. Bu konuda daha ileri moleküler çalışmalar ile in vivo hayvan modelleri ve hücre kültür çalışmaları yararlı ve gerekli görünmektedir.

SONUÇLAR

1. Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (sırasıyla $p>0,05$ ve $p>0,05$).
2. Hasta grubunda en sık rastlanılan klinik vitiligo tipi generalize vitiligo idi.
3. Cinsiyet, klinik tip, ortaya çıkış yaşı, Koebner fenomeni, lökotişi ve mukozal tutulum ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
4. Segmental tipteki hastaların hiçbirinde Koebner, mukozal tutulum ve aile öyküsü saptanmazken 1 hastada lökotişi saptandı.
5. Kadın ve erkek vitiligo hastalarında diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, tiroid patolojileri ve *Sjögren* hastalığı ile birliktelik açısından farklılık bulunmadı ($p>0,05$).
6. Vitiligo hastaları ile kontrol grubu arasında CMV IgM negatifliği ve CMV IgG pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
7. Emme bülü oluşturulan vitiligolu hastalar ile kontrol grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p>0,05$).
8. Vitiligolu hastalar ile kontrol grubu arasında serumda CMV DNA negatifliği arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
9. Vitiligolu hastalar ile kontrol grubunda bül sıvısı ve bül tavanında CMV DNA pozitifliği saptanmadı.

ÖZET

VİTİLİGOLU HASTALARDA EMME BÜLÜ OLUŞTURULARAK CMV VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Necibe YILDIZ

Vitiligo, melanosit kaybı sonucu gelişen edinsel bir deri depigmentasyon hastalığıdır. Klinikte süt beyazı renginde depigmente maküllerle karakterizedir. Vitiligonun etyolojisi bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel olduğu ileri sürülmektedir.

Bir otoimmün hastalık olarak kabul edilen vitiligoda otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. Dolayısıyla vitiligo patogenezinde diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde virüslerin rolü olabileceği akla gelmektedir.

Çalışmamızda 43'ü kadın, 33'ü erkek 76 vitiligolu hasta ile 20'si kadın, 14'ü erkek 34 kontrol hastasında serumda CMV IgM ve CMV IgG değerlerine bakıldı. Vitiligolu hasta ve kontrol grubundaki tüm olgularda CMV IgM negatif olarak saptandı. CMV IgG sadece bir hastada negatif olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki CMV IgM negatifliği ve CMV IgG pozitifliği açısından saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Otuz vitiligolu hasta ile 34 kontrol grubu olgusunda CMV DNA'sı arandı. Vitiligolu bir hastanın serumu dışında diğer tüm vitiligolu hastalar ve kontrol grubu olgularının serum, bül sıvısı ve bül tavanı örneklerinde CMV DNA negatif olarak saptandı. Vitiligolu hastalar ile kontrol grubu arasında serumda, bül sıvısı ve bül tavanında CMV DNA negatifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Her ne kadar sonuçlarımız deride CMV varlığını gösteremese de, CMV'ün vitiligo etyopatogenezinde rol oynamadığını söylemenin henüz erken olduğunu

düşünüyoruz. Çünkü CMV herpes grubundaki diğer virüslere benzer şekilde latent durumda kalabilmektedir. Bu konuda daha ileri moleküler çalışmalar ile in vivo hayvan modelleri ve hücre kültür çalışmaları yararlı ve gerekli görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Vitiligo, emme bülü, CMV

YABANCI DİL ÖZETİ

INVESTIGATION OF CMV IN PATIENTS WITH VITILIGO BY INDUCING SUCTION BLISTERS

Dr. Necibe YILDIZ

Vitiligo is an acquired depigmentation disorder resulting from loss of melanocytes. It is clinically characterized by milky white color depigmented macules. Although the etiology of vitiligo is unknown, it's suggested that it's a multifactorial disease.

The prevalence of autoimmune diseases are increased in vitiligo, which is accepted as an autoimmune diseases. Hence it may be thought that viruses can contribute to the pathogenesis of vitiligo like the other autoimmune disorders.

In our research the serum levels of CMV IgM and IgG were tested in 76 patients (43 female-33 male) and 34 controls (20 female-14 male). CMV IgM was negative in all patients and controls. CMV IgG was negative only one patient. The difference of CMV IgM negativity and CMV IgG positivity between the patient and control groups wasn't statistically significant ($p>0.05$).

CMV DNA was tested in 30 patients and 34 controls. CMV DNA was negative in all patients' and controls' serum, fluid of blister and roof of blister except for one patients' serum. No significant difference was established between the patients' and the controls' serum, fluid of blister and roof of blister with respect to CMV DNA negativity ($p>0.05$).

Although our results didn't demonstrate CMV in skin, we think that it is precocious to suggest CMV does not have a role in the etiopathogenesis of vitiligo. Because CMV can persist in the latent state similarly to other viruses of herpes

family. It seems that further molecular studies with in vivo animal models and cell culture studies on this topic are beneficial and necessary.

Key words: Vitiligo, suction blister, CMV

KAYNAKLAR

1. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, Hori Y: Hypomelanoses and hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. 6th ed. New York, McGraw Hill, 2003; 836-881.
2. Odom RB, James WD, Berger TG: Disturbances of Pigmentation. Andrew's Diseases of the Skin. 9th ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 2000; 1057-1068.
3. Bahadır S, Yaylı S: Çocuklarda vitiligo: epidemiyoloji ve etiyoloji. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri 2004; 8-16.
4. Kovacs SO: Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38:647-666.
5. Karıncalıoğlu Y, Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi. T Klin Tıp Bilimleri 2001; 21:200-209.
6. Bahadır S, Yaylı S. Çocuklarda Vitiligo: Epidemiyoloji ve Etyoloji: Türkderm 2006; 40:81-86.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Disorders of melanin pigmentation. Dermatology. 2th ed. Berlin, Springer, 2000; 1033-1037.
8. Grimes PE, Sevall S, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. J Am Acad Dermatol 1996; 35:21-26.
9. Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Rapini RP et al (eds). Dermatology, Mosby, ABD, 2003; 947-973.
10. Arıcan Ö. Vitiligo Patogenezinde İmmüntenin Rolü. Dermatose 2006; 5:33-37.

11. 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.
12. 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.
13. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O: Pigmentasyon bozuklukları. *Dematoloji*. 2'inci baskı. İstanbul, Nobel Kitapevleri, 1994; 557-559.
14. Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand? *Pigment Cell Res* 1993; 6: 61-72.
15. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 2005; 18:300-305.
16. Ongenaë K, Geel NV, Naeyaert JM. Evidence for an Autoimmune Pathogenesis of Vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16:90-100.
17. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinka A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P. Local immune response in skin 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.
18. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998; 188:1203-1208.
19. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schittek B et al. HLA-A2 Restricted, Melanocyte-Specific CD8+ T lymphocytes Detected in Vitiligo Patients

are Related to Disease Activity and are Predominantly Directed Against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol* 2001; 116:891-897.

20. Moretti S. Vitiligo. *Orphanet* 2003; 1-6.

21. Sehgal VR, Srivastava G. Vitiligo: Auto-immunity and immune responses. *Int J Dermatol* 2006; 45:583-590.

22. Le poole IC, Wankowicz-Kalinska A, van der Wijngaard R, Nicckoloff BJ. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 7:1-8.

23. Yeo UC, Yang YS, Park KB, Sung HT, Jung SY, Lee ES et al. Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1999; 19:182-188.

24. Tu C-X, Gu J-S, Lin X-R. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci* 2003; 3:73-78.

25. Taieb A. Intrinsic and Extrinsic Pathomechanisms in Vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13:41-47.

26. Yamauchi PS, Nguyen NQ, Grimes PE. Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia associated with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:779-782.

27. Antony FC, Marsden RA. Vitiligo in association with human immunodeficiency virus infection. *JEADV* 2003; 17:456-458.

28. Bose SK. Herpes simplex virus in association with lip leucoderma. *J Dermatol* 2007; 34:280-281.

29. Erf GF, Bersı TK, Wang X, Sreeumar P, Smyth JR. Herpesvirus Connection in the Expression of Autoimmune Vitiligo in Smyth Line Chickens. *Pigment Cell Res* 2001; 14:40-46.
30. Akar A, Yapar M, Aksakal B.A; Vitiligo: Cytomegalovirus Associated. *Pigment Cell Res* 2002; 15:134
31. Xu X, Erickson LA, Elder DE. Diseases caused by viruses. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. *Lever's Histopatology of the skin*. 9th ed. Philadellphiz: Lippincott-Raven Publishers 2005:651-679
32. Taştan HB, Erol İE, Sayal A, Erbil AH: Vitiligoda eser element ve antioksidan düzeyleri. *T Klin Dermatol* 2003; 13:141-149.
33. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low Catalase Levels in the Epidermis of Patients with Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97:1081-1085.
34. Passı S, Grandinetti M, Francesco M, Stancato A, De Luca C. Epidermal Oxidative Stres in Vitiligo. *Pigment Cell Res* 1998; 11:81-85.
35. 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.
36. Schallreuter KU, Wood JM. Thioredoxin reductase-its role in epidermal status. *J Photochem Photobiol B* 2001; 64:179-184.
37. Herane MI. Vitiligo and leukoderma in children. *Clin Dermatol* 2003; 21:283-295.
38. Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of Vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15: 845-851.

39. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Orrechia G. Higher Plasma Catecholamine and Metabolite Levels in the Early Phase of Nonsegmental Vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 13:28-32.
40. 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.
41. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Swanson N, Körner C, Ehrke C. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1996; 288:14-18.
42. 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.
43. Şendur N. Çocuklarda vitiligo: Klinik. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri 2004; 17-24.
44. İşçimen A: Akkiz Pigmentasyon Bozuklukları. *Pediatrik dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:318-326.
45. Hann SK, Park YK, Chun WH. Clinical features of vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15:891-897.
46. Koga M, Tango T: Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1998; 118:223-228.

47. Polat M, Öztaş AP, Yalçın B, Gür G, Tamer E, Ercan H ve ark. Vitiligo Vulgaris ve Liken Planus Birlikteliği. *T Klin Dermatoloji* 2007; 17:63-65.
48. Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF, Moretti G, Albanase A: Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1996; 35:738-740.
49. Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Gichino C. Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: the effective variant of melanoma immunity? *Pigment Cell Res* 2005; 18:234-242.
50. Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. *Lever's Histopatology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 2005:705-713.
51. Tüzün Y, Arzuhal N. Vitiligo tedavisi. *Dermatose* 2004; 3:108-116.
52. Hazneci E. Vitiligo Tedavisinde Yenilikler. XIX. Ulusal Dermatoloji Kongresi. İstanbul: Ege Reklamcılık Ltd Şti. 2002:235-50.
53. 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.
54. Shaffrali FCG, Gawkrödger DJ. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:575-579.
55. Aydemir EH. Çocuklarda Vitiligo Tedavisi. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri 2004:25-29.

56. Kim SM, Hanseung K. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999; 38:546-550.
57. Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004; 21:495-498.
58. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:789-791.
59. Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139:651-654.
60. Leite RMSL, Leite AAC. Two therapeutic challenges: periocular and genital vitiligo in children successfully treated with pimecrulimus cream. *Int J Dermatol* 2007; 46:986-989.
61. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19:1-4.
62. Danno K. PUVA therapy: current concerns in Japan. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 89-105.
63. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:999-1003.
64. Nicoladiou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB photoherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:274-278.

65. Nata R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B therapy for recalcitrant vitiligo Asians. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:173-176.
66. Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. The efficacy of excimer laser (308 nm) for vitiligo at different body sites. *JEADV* 2006; 20:558-564.
67. Falabella R. Surgical Approaches for Stable Vitiligo. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1277-1284.
68. Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 1999; 38:306-309.
69. Özdemir M, Çetinkale O, Wolf R, Kotoğyan A, Mat C, Tüzün B ve ark. Comparison of two surgical approaches for treating vitiligo: a preliminary study. *Int J Dermatol* 2002; 41:135-138.
70. Gupta S, Kumar B. Suction Blister Induction Time: 15 minutes or 150 minutes? *Dermatol Surg* 2000; 26:754-757.
71. Falabella R. Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:105-106.
72. Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Arıca M. Van ve çevresinde vitiligo hastalığı. *T Klin Dermatol* 1999; 9:22-26.
73. Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, Li M, Xiong QG, Wu HB et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:383-390.

74. Huggins RH, Schwartz RA, Krysicka JC. Vitiligo. *Acta Dermatoven* 2005; 14:137-145.
75. Chun WH, Hann S-K. The progression of nonsegmental vitiligo: clinical analysis of 318 patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 908-910.
76. Spritz RA. The genetics of generalize vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 2007; 20:271-278.
77. Sreekumar GP, Smyth JR, Ambady S, Leon FA. Analysis of the effect of endogenous viral genes in the Smyth line chicken model for autoimmune vitiligo. *Am J Pathol* 2000; 156:1099-1107.
78. Yamamoto T, Nishioka K. Vitiligo vulgaris associated with hepatitis C virus. *J Dermatol* 1998; 27:416-417.
79. Jadali Z, Eslami MB, Sanati MH, Mansouri P, Mahmoudi M, Maghsoudi N et al. Hepatit C Virus Antibodies and Vitiligo Disease. *Iranian J Publ Health* 2005; 34:23-26.
80. Iverson MV. Hypothesis: Vitiligo Virus. *Pigment Cell Res* 2000; 13:281-282.
81. Pichler R, Sfetsos K, Aüböck J, Badics B, Gutenbrunner S, Berg J. Cytomegalovirus infection in central european vitiligo patients? *Autoimmunity* 2005; 38:121-122.
82. Hızel S, Parker S, Önde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int* 1999; 41:506-509.

83. Satılmış A, Gra A, Ongun H, Mendilcioğlu İ, olak D, Oygr N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. Turkish J Pediatrics 2007; 49:30-36.
84. Tezer H, Semeer G. Sitomegalovirs enfeksiyonları. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38:1-7.
85. Toker SC, Sarıcaoğlu H, Karadoğan SK, Mistik R, Baskan EB, Tunalı S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? JEADV 2007; 21:141.
86. Kenneth S, Mario M.D, Matt MD. Histopathologic Findings in Cutaneous Cytomegalovirus Infection. Am J Dermatopathol 2000; 22:397-407.
87. Choi YL, Kim JA, Jang KT, Kim DS, Kim WS, Lee JH et al. Characteristics of cutaneous cytomegalovirus infection in non-acquired immune deficiency syndrome, immunocompromised patients. Br J Dermatol 2006; 155:977-982.

EKLER

10.1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA GRUBU)

Araştırmanın Konusu:

Çalışmamız vitiligolu hastalarda yapılacak bir araştırmadır. Vitiligo kalıtsal ya da edinsel olabilen ve deride beyaz renkli, oval ya da yuvarlak şekilli yamalarla karakterize olan bir deri hastalığıdır. Vitiligonun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan hastalarda viral enfeksiyonları da içeren bir dizi tetikleyici faktör suçlanmaktadır. Çalışmamızda vitiligolu hastalarda ön kol iç yüzde aspiratör ile negatif basınç yoluyla emme bülü oluşturularak sitomegalovirus araştırılacaktır.

Yapılacak işlem sonucu işlem yapılan bölgede nadir olarak (%1,4) yeni lezyon çıkışı olabilmektedir. Ancak sağlam deride benzer şekilde emme bülü oluşturularak, vitiligolu alana bu bülün tavanının nakledilmesi hastalığın tedavisinde de kullanılan bir yöntemdir. Bül oluşturulan alanda yüzeysel erozyon oluşacaktır. Erozyon oluşan bu bölgede enfeksiyon gelişimini önlemek için antibakteriyel solüsyon ve antibiyotikli krem kullanılacaktır.

Çalışmamız vitiligo patogenezinde CMV enfeksiyonunun direkt ve indirekt rolünün tespitini sağlayacak, vitiligo gelişiminde ve tedavisinde primer ya da reaktif CMV enfeksiyonunun risk faktörü olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini gösterecektir.

Araştırmaya 100 vitiligo hastası katılacaktır. Araştırmadan istediğiniz zaman çekilebilirsiniz ve araştırmaya katılmasanız bile tedaviniz devam edecektir. Araştırmaya katılmak size ek bir mali külfiyet yüklemeyecektir. Araştırmada elde edilen veriler isminiz korunarak bilimsel ortamlarda sunulacaktır.

İrtibat kurulacak doktor:Dr. Necibe YILDIZ

2118585 (2464-2480)

0 532 4886403

Araştırmanın Yürütücüleri:

Sorumlu Yürütücü : Doç Dr. Berna ŞANLI ERDOĞAN (Dermatoloji)

Diğer araştırmacılar: Dr. Necibe YILDIZ (Dermatoloji)

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırma'ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmzası :

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :

10.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (KONTROL GRUBU)

Araştırmanın Konusu:

Çalışmamız vitiligo ve sağlıklı bireylerde yapılacak bir araştırmadır. Vitiligo kalıtsal ya da edinsel olabilen ve deride beyaz renkli, oval ya da yuvarlak şekilli yamalarla karakterize olan bir deri hastalığıdır. Vitiligonun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan hastalarda viral enfeksiyonları da içeren bir dizi tetikleyici faktör suçlanmaktadır.

Çalışmamızda sağlıklı bireylerden de elde edilecek bül tavanına ihtiyaç bulunmaktadır. Sizin onayınızla ön kol iç yüzde aspiratör ile negatif basınç yoluyla emme bülü oluşturularak sitomegalovirus araştırılacaktır. Yapılacak işlem sonucu bül oluşturulan alanda yüzeysel bir erozyon oluşacaktır. Erozyon oluşan bu bölgede enfeksiyon gelişimini önlemek için antibakteriyel solüsyon ve antibiyotikli krem kullanılacaktır. Bül tabanında erozyon oluşması ya da her hangi bir sorun çıkması durumunda Dr. Necibe Yıldız'a başvurabilirsiniz .

İrtibat kurulacak doktor:Dr. Necibe YILDIZ

2118585 (2464-2480)

0 532 4886403

Araştırmanın Yürütücüleri:

Sorumlu Yürütücü : Doç Dr. Berna ŞANLI ERDOĞAN (Dermatoloji)

Diğer araştırmacılar: Dr. Necibe YILDIZ (Dermatoloji)

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırma'ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmzası :

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :