

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**VİTİLİGODA KLİNİK ÖZELLİKLER
VE
KONTAKT DUYARLILIK**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. BERNA ŞANLI ERDOĞAN

DR. DENİZ EVLİYA OĞLU

DENİZLİ 2005

TEŐEKKÜR

Asistanlık süresince deneyimlerini bizimle paylaşan eğitimime ve tezime olan katkılarından dolayı sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Berna ŞANLI ERDOĞAN'a,

Eğitimim süresince bilgi ve desteğini bizlerden esirgemeyen Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Őeniz ERĐİN'e,

Ayrıca...

Eğitimime olan katkılarından dolayı Sayın hocam Doç. Dr. Őebnem Aktan'a ve çalışma arkadaşım Uz. Dr Nuran Uz'a,

Birlikte çalıőmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Ve...

Hiçbir zaman esirgemediği desteği nedeni ile sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
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. Birliktelik gösterdiği hastalıklar	14
2.1.8. Ayırıcı tanıya giren hastalıklar	14
2.1.9. Tedavi	15
2.2. Yama testi	18
2.2.1. Yama testi uygulanacak hastalarda dikkat edilmesi gereken durumlar	18
2.2.2. Standart seri	19
2.2.3. Testin okunma süresi	19
2.2.4. Testin değerlendirilmesi	20
2.2.5. Allerjik ve iritan reaksiyonların ayırıcı özellikleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi	25
4. BULGULAR	27
4.1. Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun tanımlayıcı bulguları	27
4.2. Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunda yama testi sonuçları	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	48
7. ÖZET	50
8. İNGİLİZCE ÖZET	52

TABLolar DİZİNİ

TABLO I	: Avrupa Standart Kontakt Allerjen Serisi	25
TABLO II	: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	27
TABLO III	: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun yaş ortalamaları	28
TABLO IV	: Vitiligo hastalarının klinik tipleri	28
TABLO V	: Vitiligo hastalarının çeşitli klinik özellikleri	29
TABLO VI	: Vitiligo hastalarında klinik tiplere göre hastalık süreleri	30
TABLO VII	: Koebner pozitif hastaların klinik tiplere göre dağılımı	30
TABLO VIII	: Aktif dönemdeki hastaların klinik özellikleri	32
TABLO IX	: Aktif vitiligolu olguların klinik tiplere göre dağılımı	33
TABLO X	: Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre Koebner fenomeni, lökotrişi pozitifliği, mukozal tutulum, aktivasyon ve aile öyküsü sıklığı	33
TABLO XI	: Vitiligo ve kontrol grubunun yama testi sonuçları	34
TABLO XII	: Vitiligoda yama testi pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı	35
TABLO XIII	: Yama testi (+) vitiligo hastalarında Koebner fenomeni, lökotrişi, mukozal tutulum, aktivasyon sıklığı	35
TABLO XIV	: Yama testi pozitif olan olgularda klinik tiplerin dağılımı	36
TABLO XV	: Yama testi pozitif vitiligo olgularının klinik özellikleri	37
TABLO XVI	: Vitiligo hastaları ve kontrol grubunda duyarlılık gelişen maddelerin dağılımı	38
TABLO XVII	: Yama testi pozitif olan vitiligo olgularının özellikleri	39
TABLO XVIII	: Yama testi pozitif kontrol grubu olgularının özellikleri	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil -1 :	Avrupa Standart Yama Testi Serisi	21
Şekil -2 :	Avrupa Standart Yama Testi Serisi'nin hazırlanışı	21
Şekil -3 :	Sırt orta kısma yapıştırılan test flasterleri	22
Şekil -4 :	Yama testi pozitif bulunan olgu	22

KISALTMALAR :

HLA	:	İnsan lökosit antijeni
TRP 1-2	:	Tirozinaz ile ilişkili peptid 1-2
IFN- γ	:	İnterferon gama
TNF- α	:	Tümör nekrozis faktör – alfa
NK hücre	:	Natural killer (doğal öldürücü) hücre
sIL-2R	:	Soluble interlökin -2 reseptörü
ICAM	:	İntrasellüler adezyon molekülü
ICTL	:	İdiopatik CD4+ T hücre lenfositopenisi
CMV	:	Sitomegalovirüs
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
EV	:	Endojen virüs
6BH ₄	:	6-tetrahidrobiopterin
7BH ₄	:	7-tetrahidrobiopterin
TR	:	Thioedoksin redüktaz
MAO	:	Monoaminooksidaz
NPY	:	Nöropeptid Y
CGRP	:	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
COMT	:	Katekolamin-O- metil transferaz
DFH	:	Dentritik fibrohistiyositik hücre
LH	:	Langerhans hücresi
GM-CSF	:	Granülosit / makrofaj koloni stimüle edici faktör
APC	:	Antijen prezente edici hücre
AKD	:	Allerjik kontakt dermatit
ETAF	:	Epidermal timosit aktive edici faktör
LFA-1	:	Lenfosit fonksiyonu ile birliktelik gösteren antijen
PG	:	Prostaglandin
ICDRG	:	Uluslararası kontakt dermatit araştırma grubu
EBV	:	Ebstein-Barr virüsü

1. GİRİŞ

Vitiligo, kalıtsal veya edinsel olabilen, deride melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak iyi sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır (1,2,3). Vitiligo maküllerinde melanosit tespit edilmediği yönünde fikir birliği olup, koyu cilt tiplerinde dermal makrofajlarda melanin bulunabilir (1).

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik, emosyonel, fiziksel faktörlerin rol oynadığını gösteren önemli bilgiler bulunmaktadır (4). Pek çok faktörün etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen hastalıkta otoimmün, nöral ve ototoksik teoriler patolojiyi açıklamada yardımcı geleneksel teorilerdir (1,5). Bunlardan en fazla kabul göreni otoimmün teoridir (6).

Bazı durumlarda, kesik, sürtünme, cerrahi skar, yanık, kontakt dermatit gibi fiziksel hasarı takiben vitiligo gelişimi Koebner fenomeni olarak adlandırılır ve net bir bilgi olmamakla birlikte hastalarda %5 -%30 gibi değişen oranlarda tespit edilmektedir (1,7,8).

Allerjik kontakt dermatit (AKD), eksojen ya da hematojen yolla, uygun bir kontakt allerjenle duyarlanmış deride, gecikmiş tip aşırı duyarlılık sonucu gelişen ekzemadır (9). Yama testi allerjik kontakt dermatit tanısına yönelik önemli ve güvenilir bir yöntemdir. (10).

Vitiligo hastalarının da kanlarında T-lenfositlere ait değişikliklerin saptanması ile (2), her iki hastalığın da etyopatogenezi T-hücrelerinin ortak rolünden bahsedilebilir. Allerjen bir maddenin vitiligo hastalarındaki lokal tetikleyici dolayısıyla Koebner etkisi düşünülecek olursa, vitiligo ve allerjik kontakt dermatitin muhtemel ilişkisinden söz edilebilir (7).

Çalışmamızın bir diğer çıkış noktası da, vitiligo ayırıcı tanısına giren kimyasal lökodermanın, vitiligo ile olan klinik ve histolojik benzerliğidir (11). Bu benzerlik vitiligo oluşumunda da çevresel kimyasalların rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda bu verilere dayanılarak vitiligo hastalarında toplumda sık karşılaşılan çevresel allerjenlere karşı kontakt duyarlanma sıklığını değerlendirmek amacıyla hasta ve kontrol grubuna yama testi uygulandı. Vitiligonun klinik tipleri arasında kontakt duyarlılık açısından fark olup-olmadığı değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTİLİGO

2.1.1. TANIM

Vitiligo; tebeşir veya süt beyazı renğinde 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 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. Vitiligo kelimesinin kullanımı birinci yüzyılda Roma'lı hekim Celsus'un De Medicina adlı eseri ile ilk kez dökümente edilmiştir. 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. Budistlerin kutsal kitabı *Vinay Pitak*'a göre *kilas* nedeniyle acı çeken kişilerin tanrı tarafından kutsanamayacağına inanılmaktadır. Hint kutsal kitabı *Manusmriti*'de "svitra" (genişleyen beyazlık) görülen kişilerin toplum tarafından saygın kabul edilmemesi gerektiği bildirilmiştir. Kuran'da *baras* (beyaz deri), Hz. İsa'nın çare bulduğu durumu tanımlamak için kullanılmıştır (7).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligo epidemiyolojisine ilişkin yapılan çalışmalarda hastalık insidansının % 0.14-8.8 gibi geniş bir aralık gösterdiği saptanmış olsa da, ortalama insidansın %1 olduğu kabul edilmektedir. Her yaşta görülebilir, ancak hastaların yaklaşık yarısında başlangıç 20 yaşın altındadır. Tüm ırklarda

görülebilir hastalıkta, artan yaşla birlikte insidans azalır. Her iki cinsi eşit olarak etkilese de kadınların kozmetik nedenlerle daha fazla medikal arayış içinde olması bazı çalışmalarda kadın hasta sıklığında yükseklik gözlenmesinin nedeni olarak gösterilmektedir (1,7).

Türkiye’de genel deri hastalıklarının sıklığını ele alan epidemiyolojik saha çalışması bulunmamakla birlikte, deri hastalığı polikliniğine başvuran hastaların klinik ve sıklık açısından değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Buna göre. Van’da %0.71, Amasya yöresinde %0.63, Göller bölgesinde %0.95, Elazığ yöresinde %1.09 oranında vitiligo olgusuna rastlandığı bildirilmiştir (3).

2.1.4. ETİYOLOJİ

Vitiligo çok faktörlü olduğu düşünülen bir hastalıktır. Kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığın yanında bir dizi tetikleyici faktörün de varlığı açıktır (1,6).

I- GENETİK FAKTÖRLER

Ailesel vitiligo vakalarının sıklığı, kuvvetle alta yatan genetik bir eğilim olasılığını düşündürür (1). Hastaların %30’lara varan kısmında diğer aile bireylerinde de vitiligoya rastlandığı rapor edilmiştir (2,12). Ancak vitiligodaki kalıtsal geçişin klasik Mendel kurallarından farklı olarak poligenik olduğu düşünülmektedir (1,12).

İmmün yanıtın düzenlenmesinde rolleri olan insan lökosit antijeni (HLA) ile vitiligo arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılan birçok çalışmada farklı ırk ve etnik kökene sahip hastalarda çeşitli HLA antijenlerine dikkat çekilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-DRB1 antijenleri ile vitiligo arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (2).

II- TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Vitiligo hastalığının başlangıcında sıklıkla ruhsal ya da fiziksel bir stres öyküsü bulunmaktadır (9). Hastaların yaklaşık %40'ında vitiligonun başlangıcından ya da yayılımından önceki 6 aylık süre içinde majör emosyonel stres tarif edilmektedir. Fakat genel popülasyonun %40'ı da yaşamlarının herhangi bir zamanında stres öyküsü verir, bu nedenle vitiligolu hastalarındaki stresin önem derecesi ve melanosit kaybına neden olan biyokimyasal mekanizmaları aktive edip etmediği henüz açık değildir (13).

Vitiligonun bir özelliği de normal görünümdeki deriye uygulanan travma sonucunda depigmentasyon oluşmasıdır. Bu olay Koebner fenomeni olarak nitelendirilir ve hastaların yaklaşık üçte birinde saptanan karakteristik bir özelliktir (1,9). Klinikte sürtünme, cerrahi skarı, radyoterapi ya da yanık bölgesinde, gerileyen psoriasis, kontakt dermatit alanlarında yeni vitiligo lezyonlarının ortaya çıkması şeklinde izlenir (7). Bu fenomenin aktif hastalık göstergesi olduğu ileri sürülmüşse de, bu görüşün klinik güvenilirlik derecesi tartışmalıdır (14).

2.1.5. PATOGENEZ

Vitiligo etyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda melanosit yıkımına yol açabilecek 3 farklı mekanizma üzerinde yoğunlaşmıştır (1).

I-OTOİMMÜN TEORİ

Otoimmün teori segmental olmayan vitiligonun etyopatogenezindeki en popüler teoridir (1,2,7,12). Vitiligonun Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, diabetes mellitus, Addison hastalığı, hipoparatiroidizm gibi otoimmün hastalıklarla olan birlikteliği, tiroid, adrenal, gastrik parietal bez gibi organa özgü otoantikorların varlığı ve immünmodülatör etki ile repigmentasyon sağlayan tedaviler bu teoriyi destekleyen önemli verilerdir (2,15,16,17).

İmmünohistokimyasal ve immüno serolojik çalışmalar, hücresel ve humoral mekanizmaların melanosit hasarının patogeneziindeki rolünü desteklemektedir (16).

I.A- HUMORAL İMMÜNİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

Bu hipotez ışığında yapılan çalışmalar sonucu, melanozomal proteinlere karşı çoğu IgG karakterinde olan otoantikorlar saptanmıştır (1,18). Tirozinaz, Melan-A/MART1, TRP-1, TRP-2 (Tirozinaz ile ilişkili peptid 1-2) gibi otoantijenlere karşı da bazı özel antikorlar tanımlanmıştır (1,2). Spesifik anti-melanosit antikorların melanositleri hasara uğratması in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (2,19). Vitiligo antikorlarının melanosit hasarındaki rolünü gösteren en iyi örnek, normal insan derisi grefti uygulanan fareye vitiligolu hasta serumu enjekte edilmesinin ardından melanosit kaybının izlenmesidir (1,20).

Bir çalışmada vitiligo hastalarında dermo-epidermal bileşkede IgG depolanması gözlenmişse de, bir başka çalışmada hastaların serumlarında bazal membrana karşı antikor saptanmamış ve bazal membranda herhangi bir yapısal bozukluk izlenmemiştir (21).

I.B- HÜCRESEL İMMÜNİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

Symth tavuklarında yapılan bursektomi ve T hücre immün cevabı selektif olarak inhibe eden siklosporin A verilmesi vitiligonun şiddetini azaltırken, ortaya çıkmasını da geciktirmiştir ki bu da patogenezi, hem humoral hem de hücresel immün yanıtın rolünü desteklemektedir (16). Ancak vitiligoda hücresel immünitinin rolüne ait kanıtlar daha güçlüdür (1). Spesifik anti-melanosit antikorların normal bireylerde ve vitiligo benzeri depigmentasyonlarda da gösterilmesi, depigmente alanların özel sahalarla sınırlı olması nedeniyle, melanosit yıkımında anti-melanosit antikorlardan çok, bu sahalara afinitesi artmış lenfosit klonlarının rolü olabileceği savunulmuştur (2).

Vitiligo lezyonlarının aktif kenarlarından alınan biyopsilerde immünolojik süreci destekleyen lenfositik infiltrat saptanmıştır (2,12,20). Vitiligolu deride melanosit tespit edilemezken, lezyon sınırından alınan örneklerdeki melanositlerde şekil bozukluğunun gözlenmesi bu tür morfolojik değişimlerin infiltrat nedeni ile indüklendiğini düşündürmektedir (16). Hayvan çalışmalarında da beyaz tüy follüküllerinde normal pigmente follüküllerde görülmeyen mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmiş (16), infiltrasyonun CD8 (+) ve CD4 (+) T hücreleri ile makrofajlardan oluştuğu bildirilmiştir (1,20). Bu bulgu progresif vitiligoda kanda CLA (+) MART-1 reaktif CD8 (+) T hücresi artışı ile korelasyon gösterir (1,20). Bu spesifik CD8 (+) T hücreleri vitiligo hastalarındaki melanosit diferansiyasyon antijenleri Melan-A/MART-1, tirozinaz, gp100'e karşı reaksiyon gösterirler. Bu CD4 (+) ve özellikle de CD8 (+) T hücreleri aktif hastalık sırasında melanosit hasarı ile birlikte (1).

Cilt sınırındaki hafif lenfositik infiltrasyon, uzun süreli vitiligolu hastalarda bulunmamaktadır. İmmünsupresif içerikli birçok tedavi yaklaşımı da hastalığın melanosit tam kaybının olmadığı erken döneminde uygulandığında repigmentasyonu sağlayabilmektedir (16).

Vitiligo hastalarının kanlarında T lenfositlere ait bazı değişiklikler de bildirilmiştir. T helper/T supresör hücre oranı azalmış bulunurken, NK hücre sayısında ve aktivitesinde artış saptanmıştır (16,22).

Vitiligo makülünün sınırından alınan örnekteki in vitro direkt analizindeki kutanöz hücreler TH1 fenotipinde olup, sekretuar içeriği interferon- gama (IFN γ) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF α)'dır (2,12,20). TNF α ve IFN γ apoptosis mediatörleri olup, melanosit hasarı için diğer bir potansiyel mekanizmadır (12). T lenfositlerin aktivasyonuna işaret eden, otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan, soluble interlökin-2R (sIL-2R), IL-6 ve IL-8 düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir (2,15,23).

İmmün sistemin in vivo aktivasyonunun sIL-2R α ölçümü ile tespit edilebileceği düşünülmektedir (16,24). Yapılan bir çalışmada sIL-2R seviyesinin, hastalık süresinin 1 yıldan daha kısa olan grupta artış göstermesi, sIL-2R'nin vitiligo hastalarında akut immünolojik bir marker olabileceği görüşünü desteklemektedir (24).

Bir çalışmada serum sIL-2R'nin, aktif nonsegmental grupta, kontrol ve inaktif nonsegmental gruba göre arttığı gösterilmiştir. Segmental vitiligo ve kontrol grubunda ise sIL-2R düzeyleri farklı bulunmamıştır. Bunun sonucunda immün sistemin nonsegmental grubun aktif evresinde harekete geçip, otoimmün mekanizmanın da yalnız bu tip vitiligoda rol oynadığı ileri sürülmektedir (25). Ayrıca interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunu upregüle eden, IL-6'nın, fokal ve jeneralize tip vitiligoda yükselip, segmental tipte değişim göstermemesi de, segmental ve nonsegmental vitiligoda farklı patolojilerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (23).

ICAM-1, inflamatuvar yanıt sırasında hücreler arası adezyonda, lenfositlerin çeşitli hücre tipleri ile olan ilişkilerinde ve hücre göçünde önemli rol oynamaktadır (26). Vitiligolu hastaların melanositlerinde IL-6 tarafından ekspresyonu indüklenen ICAM-1, lökosit-melanosit ilişkisini kolaylaştırmakta ve bunun sonucunda pigment hücrelerinde immünolojik hasar meydana gelmektedir (27). Yapılan bir çalışmada serum ICAM-1 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve sistemik steroid tedavisi ile klinik düzelme elde edilen grupta sICAM-1'in belirgin ölçüde düştüğü gösterilmiştir (28). IL-2, IFN- γ reseptör ekspresyonu ve CD11 hücrelerinin varlığı, lezyon sınırındaki ICAM-1 ve insan lökosit antijeni-DR (HLA-DR) ekspresyonu için bir açıklama oluşturabilir. IFN- γ dermal kan damarlarındaki ICAM-1 ekspresyonunu upregüle ederken, T hücre trafiğini de kolaylaştırır (16). Ayrıca vitiligo hastalarının perilezyonel melanositlerinde ICAM-1 ekspresyonunda artış tespit edilirken normal derilerinde bu bulgunun saptanmaması, ancak IFN- γ 'nın intradermal uygulanması sonucunda hem lezyon, hem de normal alanlarda bu artışın izlendiğini gösteren çalışmaların varlığı, IFN- γ ve ICAM-1'in melanosit hasarı üzerindeki rolünü desteklemektedir

(29,30). Melanositler keratinositlerden daha hassastır, çünkü ICAM-1'i upregüle etmek için daha düşük doz IFN- γ gerekir (16). Belirgin melanosit dejenerasyonu ile hafif keratinosit hasarını gösteren histopatolojik ve ultrayapısal bulgular da tüm bunların destekleyicisidir (16).

Yapılan çalışmalarda melanoma hastalarında da halo nevus, depigmentasyon ya da hipopigmentasyona rastlanmıştır (7). Melanoma immünoterapisi sırasında vitiligo benzeri depigmente alanların ortaya çıkması iyi yöndeki klinik seyirin bir göstergesidir. Bu gözlem hem malign hem de normal melanositlerin antimelanoma antikorları tarafından hasara uğradığını gösterir (7,13,18,19).

I.C- VİRAL ETYOLOJİ

Son yıllarda vitiligo patogeneğinde viral enfeksiyonlar da suçlanmıştır. Vitiligo ile birlikte idiopatik CD4 (+) T hücre lenfositopenisi (ICTL) kriterlerini taşıyan bir olgunun bildirilmesi, bu iki hastalığın mekanizmaları arasında olası bir korelasyonu akla getirmektedir. Vitiligo hastalarında da T hücre profili çalışmalarında CD4 (+) T hücre ve CD4/CD8 oranında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Henüz ispatlanmamış olmakla birlikte, viral orijinli olduğu düşünülen ICTL'nin vitiligo ile olan birlikteliği CD4 (+) T hücre eksikliğini ve melanositlere karşı olan otoimmün reaksiyonu tetikleyebilecek olası gizli bir viral enfeksiyonun varlığını akla getirmektedir (31).

Viral enfeksiyonlar çeşitli otoimmün hastalıkların etyolojisinde suçlanmıştır. Sitomegalovirus (CMV) DNA'sı alopesi areatalı hastaların biyopsi örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi ile tespit edilmiştir. Otoimmün kaynaklı olduğu düşünülen, alopesi areata ve vitiligonun aynı bireylerde saptanması, HIV hastalarında da vitiligo alopesi areata birlikteliğini gösteren yayınların olması, genetik olarak yatkın kişilerde viral bir ajanın otoimmün inflamatuvar bir reaksiyonu tetiklediğini düşündürmektedir (31).

Vitiligolu hastalarında, depigmente alanlardan ve normal deriden alınan örneklerle yapılan PCR ile de CMV DNA'sı tespit edilmiştir. Son yayınlarda otoimmün vitiligo için hayvan modeli olan Smyth line tavuklarında da endojen virüs (EV) geni gösterilmiştir. Vitiligo patogenezinde viral etiyojijiyi destekleyen diğer bir gözlem, vitiligo hastalarında Epstein-Barr virüsü (EBV) erken antijenlerine karşı oluşan IgG antikorlarındaki kalıcı artıştır (31).

II-OTOSİTOTOKSİK TEORİ

Otositotoksik hipotezin temeli oksidatif stresin hücre ölümüne yol açması olup, buradan yola çıkarak melanin sentezindeki tirozin analogları, dopa, dopakrom gibi toksik ara ürünlerin birikiminin melanosit yıkımına neden olduğu temeline dayanmaktadır (2,30,32).

Hüresel oksidatif stresteki artışın, reaktif oksijen türevlerinin artmasına veya antioksidan düzeylerinin yetersiz kalmasına bağlı olarak geliştii düşünölmektedir (32). Epidermal H₂O₂ birikiminin patogeneizde asıl rolü oynadığı ileri sürölmektedir (32). Vitiligodaki aşırı H₂O₂ üretimi birkaç mekanizma ile gerçekleşmektedir (1). İlki tetrabiopterin metabolizmasındaki bozulma ve aşırı 6-tetrahidrobiopterin (6BH₄) ve 7-tetrahidrobiopterin (7BH₄) üretimidir (1,32). 6BH₄ tirozin oluşumunda görevli fenilalanin hidroksilaz enzimi için kofaktör olup, 7BH₄'nin non-enzimatik aşırı birikimi bu enzimi inhibe etmektedir (33).

Bir diğer mekanizma, melanosit membranında lokalize serbest radikal toplayıcısı tiyoredoksin redüktaz (TR) enziminin inhibisyonudur (1,7,34). Bu enzim, vitiligo keratinositlerine nispeten daha yüksek konsantrasyonda bağlanan Ca⁺² tarafından inhibe olur (1,7). Yüksek ekstraselöler Ca⁺² seviyesinin süperoksit radikallerinde artışa, epidermiste okside ve indirgenmiş tiyoredoksin dengesinin bozularak, melanogenezis için anahtar enzim olan tirozinazın inhibisyonuna, ardından vakuolizasyon ve hücre ölümüne neden olduğu ileri sürölmektedir (7).

Azalan katalaz aktivitesi, bozulmuş katekolamin sentezi ve artmış epidermal monoaminooksidaz (MAO) ve nitrik oksit sentaz aktivitesi epidermal H₂O₂ birikiminden sorumlu olduğu düşünölen diğer etkenlerdir (1,32,35).

III-NÖRAL TEORİ

Vitiligoda nöral teori, ilk olarak stres ve şiddetli emosyonel travmanın, hastalığı tetiklediği gözlenerek ortaya konulmuştur (1). Sinir uçlarından salınan nörokimyasal bir ajanın melanositlerin yıkımına yol açtığını ileri süren teori daha çok segmental vitiligo etyopatogenezinde sorumlu tutulmuştur (2,36). Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, sinir hasarı görölen vücut alanlarında lezyonların bulunmayışı, 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 (2,7,37).

Vitiligo hastalarında Nöropeptid Y (NPY) immünoreaktivitesinde artış, sinir büyüme faktör (NGF) reseptörleri ile kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) arasındaki dengede değişim gözlenmiştir (1). NPY'nin vitiligo patogenezinde hem immünolojik hem de non-immünolojik yolla rol oynadığını ileri sürölmektedir. İntraepidermal sinir uçlarındaki sinir liflerinin melanositlerle teması, NPY'nin melanositlere doğrudan etki ettiğini düşöndürürken, NPY'nin melanosit gelişiminde potent inhibitör olarak kabul edilen TNF α , IL-2, IL-6, IFN- γ üretimi yoluyla dolaylı bir etkiye de neden olduğu ileri sürölmektedir (38).

Vitiligoda katekolamin yolağında değişim, katekolamin-O-metil transferaz (COMT), monoamin oksidaz (MAO) aktivitelerinde artış ve vitiligolu deride β 2 adrenoreseptör ekspresyonunda artış tanımlanmıştır (1). Erken, aktif ve son dönem aktif evrede bulunan vitiligolu hastaların idrarlarında, bir dopamin metaboliti olan homovalinik asit ve bir epinefrin ve norepinefrin metaboliti olan

vanil mandelik asit yüksek saptanmıştır (7,36,39). Bu değişimin melanotoksik bileşiklerin üretimini indükleyerek ve melanositlerin doğal detoksifikasyon sistemini zayıflatarak melanositlerde fonksiyon bozukluğuna ve hasara neden olduğu düşünölmektedir (1). Aktif depigmentasyonu olan hastaların plazma ya da idrarlarında katekolamin metabolitlerindeki artışın sekonder bir olay mı yoksa depigmentasyon nedeni mi olduğu net değildir (7).

Vitiligolu hastalarda sempatik sinir sistem fonksiyonunu ölçmeye yönelik yapılan bir çalışmada sempatik cilt yanıtında farklılık izlenmezken (40), benzer bir çalışmada 21 kişilik hasta grubunun yanıt elde edilmeyen 6'sı, vitiligo, primer hipotiroidizm ya da her iki koşulu da taşıyan hastalar olup, değişen sempatik sinir sistem yanıtının miksödem mi, tiroksin mi yoksa otonom sistem üzerindeki jeneralize immünolojik etki mi olduğu netlik kazanmamıştır (41).

2.1.6. KLİNİK

Vitiligo; tebeşir veya süt beyazı rengine, yuvarlak veya oval şekilli, boyutu birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen keskin sınırlı depigmente lezyonlarla karakterizedir (1,42,43).

Tipik vitiligo makölünün varyasyonları, görünömlerine göre farklı isimlendirilirler.

Trikrom vitiligo: Tipik vitiligo makölü ile normal deri arasında sarımsı-kahve renkte bir halka bulunur. Sonuçta vitiligo plağı üç renk olarak görülür. (1,5,9,37).

Kuadrikrom vitiligo: Vitiligo plağında repigmentasyonun başlaması ile perifoliküler veya plağın sınırında hiperpigmentasyon izlenir (1,44).

Pentakrom vitiligo: Vitiligo makölünde beyaz, açık kahverengi, kahverengi, mavi-gri hiperpigmentasyon ve normal deri rengi olmak üzere beş

renk izlenir. Mavi renk postenflamatuar hipermelanozis gösteren vitiligo makülüne denk gelmektedir (1,44).

İnflamatuar vitiligo: Tinea versikolor lezyonlarına benzer şekilde eritemli, yüksek bir sınır izlenmesidir. Eritem vitiligo makülünün güneşe maruz kalması sonrasında da izlenebilmektedir (1,9,37).

VİTİLİGO KLİNİK TİPLERİ

Hastalık tutulum yaygınlığına ve depigmentasyonun dağılımına göre sınıflandırılır. Fokal, segmental, jeneralize, akrofasial ve üniversal olmak üzere beş farklı tipte sınıflandırıldığı görülmektedir (1,43).

Fokal vitiligo: Bir veya birkaç izole makül şeklindedir. Erişkin vitiligo olgularının %5'ini (1,43,44).

Segmental vitiligo: Sadece bir veya birkaç dermatom bölgesine yerleşen vitiligo makülleridir. Genellikle diğer bölgelerde lezyonun saptanmaması, bölgesel olarak terlemede azalmanın olabilmesi, Koebner fenomeni ve sistemik hastalıklar ile birlikteliğine rastlanmaması bu formun önemli özellikleri arasında yer almaktadır (1,9,44). Segmental vitiligo, jeneralize vitiligoya göre daha erken yaşlarda başlar ve genelde başlangıçtan 1-2 yıl sonra stabilize olur. Diğer otoimmün hastalıklarla ya da ailesel kalıtım paterniyle ilişkili değildir (1,37,44). Vitiligolu çocuk hastaların %20'sinde, erişkin hastalarda ise %5- %28 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Yaygın olarak trigeminal alan tutulur (1,44). Jeneralize vitiligonun aksine sınırlı segmentte hızlı yayılım gösterir (42,43,45).

Jeneralize vitiligo; Vitiligonun en sık görülen tipidir. Tüm vücutta yaygın depigmente maküller ile karakterizedir. Metakarpofalangeal eklem, metatarsofalangeal eklem yüzeyleri, dizler, dirsekler gibi ekstansör yüzlerde daha sık olarak yerleşir. (1,7,37,44,).

Akrofasyal vitiligo: Bu tip vitiligoda parmakların distali ve yüzde perioral bölge tutulmaktadır (1,7).

Üniversal vitiligo: Yaygın depigmente vitiligo plakları ile karakterizedir. Sadece birkaç normal deri alanı kalmıştır (22,44).

2.1.7. BİRLİKTELİK GÖSTERDİĞİ HASTALIKLAR

Bunlar; tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı ve alopesi areata'dır. En sık birliktelik tiroid hastalıkları ile olup, hem hipo hem de hipertiroidizm eşlik edebilir (1,5). Lupus eritematozus, sistemik skleroz, myastenia gravis, Crohn, primer bilier siroz, Sjögren sendromu gibi otoimmün kökenli birçok hastalıkla birliktelik tanımlanmıştır (5,37). Vitiligo hastalarında halo nevus da izlenmektedir (5,37,44). Vitiligonun malign melanom hastalarında da görülebilmesi, etkili immün yanıtın bir ifadesi olarak kabul edildiğinden iyi bir işarettir (5,7,37,46)

2.1.8. AYIRICI TANIYA GİREN HASTALIKLAR

Vitiligo ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardan pitriyazis alba sıklıkla atopik dermatit eğilimli çocukların yanaklarında hafif skuamlı sınırları belirsiz, hipopigmente maküller şeklinde izlenir. Tinea versikoloradan ise ince skuam varlığı ve KOH pozitifliği ile ayrılır. Nevus depigmentozus, tuberoskleroz ve piebaldizm konjenital oluşu ve değişim göstermemeleri ile vitiligodan ayrılırlar. Erken dönem sistemik skleroz vitiligoya benzemekle birlikte follikül yerleşimli çok sayıda küçük, konfeti benzeri lezyonları ile ayrılabilir. Lupus eritematozus bulgularından olan enflamasyon, atrofi, immunfluoresan pozitifliği vitiligoda beklenen bulgulardan değildir. Leprada görülen hipopigmente lezyonlar duyu kaybı özelliği gösterirler. Lezyon bölgesinde geçirilmiş dermatit öyküsü postenflamatuar hipomelanozisi düşündürürken, kimyasal maddelerle temas öyküsü kimyasal lökodermayı akla getirmelidir.

İdiyopatik guttat hipomelanoziste lezyonlar keskin sınırlı, hafif deprese görünümlü porselen beyazı maküller şeklindedir (1,5,37,44).

2.1.9. TEDAVİ

Vitiligo tedavisinde ulaşılabilecek başarı, hastalığın tipine, yaygınlığına, hastanın deri rengine ve yaşına, seçilecek tedaviye ve tedavi sürelerine bağlı olarak değişebilmektedir (47).

I- KORTİKOSTEROİDLERLE VİTİLİGO TEDAVİSİ

I.A-Topikal kortikosteroidler: Vitiligo tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntem olup, çocuklarda da ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (48).

I.B-İntralezyonel kortikosteroid: Mevcut bilgiler bu tedavinin vitiligoda başarısız olduğunu göstermekte ve yan etkileri de göz önüne alınacak olunursa kullanımı önerilmemektedir (47,48).

I.C-Sistemik kortikosteroidler: Bu tedavinin aktif, yeni başlamış vitiligo hastalığında, diğer tedavilere yanıt alınamamış yaygın vitiligolu olgularda tercih edilmesi, stabil vitiligoda uygulanmaması önerilmektedir (47).

II- ULTRAVİYOLE İLE BİRLİKTE KULLANILAN TEDAVİLER

II.A- PUVA (Oral Psoralen ve ultraviyole A) Tedavisi: Oral psoralen ve UV-A tedavisinin yaygın vitiligo lezyonları olan (%20'den fazla) olgularda kullanılması önerilmektedir (47,48). 12 yaş altındaki çocuklarda uygulanması önerilmemektedir (1,43,48). Bilinen bir fotosensitivite halinde, porfiri, karaciğer hastalığı veya sistemik lupus eritematozus varlığında, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir (1,43).

II.B- Fenilalanin UVA (PAUVA): Bir tirozin prekürsörü olan fenilalanin ve UVA'nın fototoksik olmaması nedeni ile vitiligoda alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği konusunda ümit vericidir (47).

II.C- Khellin UVA (KUVA): Psoralendeki istenmeyen yan etkileri taşımadığı için gündeme gelen bitkisel kökenli bir ilaçtır. Bir furokumarin bileşiğidir (47,48).

II.D- Kalsipotriol: Kalsipotriol vitamin D₃ reseptörleri yolu ile ya da bozulmuş kalsiyum homeostazı üzerinden etki gösterdiği bildirilmiştir (49).

II.E- Ultraviyole-B ve Dar Bant UV-B: Melanin sentezini uyarıcı, tirozinaz aktivasyonunu artırıcı ve melanosit proliferasyonunu stimule edici etkiye sahip olan UV-B ışını, bu etkilerinden faydalanılması amacıyla vitiligo tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (47).

Dar bant UV-B tedavisinin PUVA tedavisinden belirgin üstünlükleri bulunmaktadır. Foto duyarlandırıcı kullanımı gerektirmemesi, gebelerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilir olması, bu tedavinin çok önemli bir ayrıcalığıdır. (47,48,50).

III- GÜNEŞ KORUYUCULAR

Yüksek faktörlü güneşten koruyucular üç nedenle önerilmektedir (1,43,47):

- Vitiligolu alanlar güneş yanıklarına çok elverişlidir,
- Oluşacak bir güneş yanığı Koebnerizasyon sonucu depigmente alanın genişlemesine neden olabilir,
- Çevredeki derinin esmerleşmesi depigmente alanın daha da belirginleşmesine neden olacaktır.

Çinko oksit ve titanyum oksit içeren güneş koruma faktörü (SPF) 30 ve üzerindeki ürünler bu amaç için en uygun olanlardır (1).

IV- TAKROLİMUS

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitiligoda repigmentasyonu indüklediği bildirilmiştir. Terapatik etkisini T hücre aktivasyonunu, proinflamatuvar sitokin üretim ve salınımını engelleyerek göstermektedir (51).

V-DEPİGMENTASYON

Yaygın vitiligolu olgularda, pigmente alanları kalıcı olarak ortadan kaldırarak tek renk deri görünümü oluşturan kozmetik bir çözüm olarak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Melanositleri tahrip etmek amacıyla %20 konsantrasyonda hidrokinon monobenzil ether kullanılmaktadır (1,47).

VI- CERRAHİ

Diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu, sınırlı ve stabil vitiligolu olgularda cerrahi yöntem gündeme gelmektedir (1,47).

2.2. YAMA TESTİ

İlk defa 1896 yılında Jadassohn, kontakt dermatit tanısında “yama” testinin değerini tanımladı (52,53,54,55). Daha sonra Bloch (1911) tarafından yöntemi ayrıntılı olarak tarif edilen testin esası 1 cm²’lik bir keten üzerine test maddesinin konulup, geçirgen olmayan bir maddeyle örtülüp, deriye yapıştırıcı bir flaster ile uygulanmasıdır. “Yama” test sonuçları test ünitesinde, uygulama alanından ve yapıştırıcı banttan etkilenebilir. Bu nedenle “yama” testi tekniğini standardize etmek önemlidir. Bugün için Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu “ICDRG = International Contact Dermatitis Research Group” tarafından standardize edilen yöntem en yaygın olarak kullanılmaktadır (56,57,58).

Yama testinin amacı, şüphelenilen kontakt allerjenlerin irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonda ve sürede, uygun taşıyıcı ajan yardımıyla sağlam görümlü deriye uygulanarak eritematö-ekzematöz reaksiyonlar oluşturulmasıdır(52,59). Mesleksi ya da meslek dışı allerjenlere bağlı olarak gelişen ekzematöz tipte gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısına yönelik, hastanın hikaye ve fizik bulguları ile değerlendirildiğinde tanı değeri yüksek, invaziv olmayan bir testtir (52,53,56,60,61).

2.2.1. YAMA TESTİ UYGULANACAK HASTALARDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN ÖZEL DURUMLAR

1-Akut-Subakut dermatit

Deride aktif lezyon bulunmamalı, test bölgesi de en az 2-3 haftadır ekzematöz değişiklik göstermemiş olmalıdır (52,62,63).

2- İlaçlar ve ultraviyole ışını

Test alanının uzun süre lokal kortikosteroidler ile tedavi edilmiş olması, hastanın sistemik kortikosteroid, veya diğer immünsüpresif tedavileri alıyor

olması test için 2-4 hafta beklemeyi gerektirir. Antihistaminiklerin ekzematöz tipte reaksiyonları baskılayıcı özelliği yoktur (52,56,64). PUVA tedavisi veya test alanının özellikle UVB ile ışınlanması o bölgedeki Langerhans hücrelerini sayıca azaltacağı için için teste engel bir durum oluşturur. En az 4-6 hafta beklenmelidir (52,64,65).

3- Hormonal faktörler

Premenstruasyon ve menstruasyon dönemlerinde, estradiolün hücrel immün yanıtta baskılayıcı rolüne bağlı olarak test sonuçlarında farklılıklar olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (52,66).

4- Yaş

Genellikle 10 yaşa kadar ve 70 yaşın üzerinde kontakt duyarlanma fazla görülmemekle beraber çocuklarda ve yaşlılarda da yama testi uygulaması sorun yaratmamaktadır (52,64,67).

2.2.2. STANDART SERİ

Günümüzde yaklaşık 3000 allerjen tespit edilmiş olup, Avrupa standart serisi 23 allerjen içermektedir (52,68). AKD'in yaklaşık % 80 kadarından sadece 15-20 allerjenin sorumlu olması ise tanı açısından kolaylık sağlayan bir durumdur (52,69). Hastanın öyküsüne ve çevresel faktörlere uygun olarak, gerektiğinde bazı allerjenler seriden çıkarılıp, yenileri eklenebilir (56,68,69,70).

2.2.3. TESTİN OKUNMA SÜRESİ

Uygulamadan 2 gün sonra ilk okuma için üniteler çıkarılır, en az 20-30 dakikalık bir bekleme süresinden sonra test okunur (54,56,57). Test maddeleri işaretlenerek 72 ya da 96. saatlerde tekrar okunur (52,68,71).

2.2.4. TESTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ICDRG tarafından kabul edilen değerlendirme şemasında (-) negatif, (+) pozitif işaretleri kullanılır. + (şüpheli reaksiyon), zayıf maküler bir eritemdir. Bir pozitif (+), eriteme ek olarak infiltrasyon da izlenir. (56). İki pozitif (++) reaksiyonda eritem ve infiltrasyona ek olarak papül de izlenir. Üç pozitif (+++) reaksiyonda ise, (++)'e ek olarak vezikül ortaya çıkar. Dört pozitif reaksiyonda (++++), ödem, vezikül, büll hatta erode ve ülsere alanlar izlenebilir (56,68,71).

Yama testine bağlı subjektif şikayetleri araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada en sık yorgunluk olmak üzere, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, üşüme, kendini iyi hissetmeme gibi yakınmalar tespit edilmiştir(72). Asetaminofen ve diltiazem ile yapılan yama testinde akut jeneralize ekzantematöz püstülozis olgu bildirimi olmuştur (73).

2.2.5. ALLERJİK VE İRRİTAN REAKSİYONLARIN AYIRICI ÖZELLİKLERİ

Allerjik reaksiyonlar genellikle daha polimorfurlar. Kullanılan test ünitesi ne şekilde olursa olsun reaksiyon yuvarlak ve etrafına taşan bir şekildedir. Sınırları belirsizdir. İrritan reaksiyonun ise sınırları keskindir. Allerjik reaksiyona göre göreceli bir oligomorfizm vardır. Allerjik reaksiyonlarda, test ünitesi çıkarıldıktan sonra lezyonların şiddetinde artış izlenir. İrritan reaksiyonlarda ise lezyonların şiddeti test çıkarılınca azalır, zayıf reaksiyonlar dört gün içinde solar veya tamamen kaybolur (5,56).



Şekil - 1: Avrupa standart yama testi serisi



Şekil -2: Avrupa standart yama testi serisinin hazırlanışı



Şekil - 3: Sırt orta kısma yapıştırılan test flasterleri



Şekil - 4: Yama testi pozitif bulunan olgu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

‘Vitiligoda klinik özellikler ve kontakt duyarlılık’ adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Çalışmamıza 30.01.2005-30.01.2006 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran vitiligo tanılı 70 hasta ile, öyküde ve başvuru sırasında kontakt dermatit tablosu olmayan, yaş ve cinsiyet özellikleri uyumlu 74 kontrol olgusu alındı. Her iki gruba da “Avrupa standart seri” ile deri yama testi uygulandı.

On dört yaşın altındaki hastalar, sistemik steroid ya da diğer immunosupresif tedavi alanlar, son 1 hafta içinde topikal steroid kullananlar, gebe ve emzirenler çalışma dışı bırakıldı.

Vitiligolu hastaların yaş, meslek ve hobileri (bahçe işi, boyama, fotoğrafçılık, takı, örgü) eşlik eden sistemik hastalık, özgeçmişte astım, allerjik rinit, allerjik konjunktivit gibi atopi bulguları, kontakt dermatit olup olmadığı, soygeçmişte ise vitiligo ve atopi öyküsü sorgulandı. Son 3 ayda yeni lezyon çıkışı ya da eski lezyonlarda gerileme olan olgular aktif vitiligo olarak kabul edildi (19,42). Dermatolojik bakıda vitiligo tipi, lezyonların lokalizasyonu, halo nevus, Koebner fenomeni, lökotişi, mukozal tutulum kaydedildi. Kliniğe göre hastalar fokal, segmental, akrofasiyal, jeneralize, üniversal olmak üzere 5 farklı şekilde gruplandırıldı. Lezyonların kapladığı alan 9’lar kuralına göre insan şekli üzerinde işaretlenerek kaydedildi

Kontrol olgularının yaş, meslek ve hobileri, eşlik eden sistemik hastalık ve özgeçmişte astım, allerjik rinit, allerjik konjunktivit gibi atopi bulguları sorgulanarak kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundaki olgulara ICDRG tarafından belirlenen konsantrasyonlarda hazırlanmış 23 maddelik “Avrupa standart serisi” ve test ünitesi olarak da IQ-Chamber test materyali uygulandı. Taşıyıcı olarak formaldehid ve klor metil izotiazolinon için su, diğer maddelerin tümü için vazelin kullanıldı. Vazelin bazlı maddeler 5 cc'lik enjektörlerde, su bazlı olanlar ise damlalıklı plastik kaplarda bulunmaktaydı. Test maddeleri kullanılmadığı zamanlarda buzdolabının kapak bölümünde + 4 santigrad derecede saklandı.

Uygulamadan önce test maddelerinin numaraları testin dış kısmındaki flaster üzerine sırayla yazıldı ve maddeler test ünitelerine yaklaşık alanın yarısını dolduracak şekilde, sıvı olanlar ise filtre kağıdına 1-2 damla şeklinde yerleştirildi.

Test alanı olarak hastaların lezyonsuz üst sırt bölgesi kullanıldı. Test alanı alkol ile silindikten sonra, hazırlanan test üniteleri vertebral kolonun her iki tarafına, deri ile tüm alanın temas etmesine dikkat edilerek yapıştırıldı. Test maddeleri ihtiva eden üniteler 48 saat sonra çıkarılıp değerlendirildi. Neticeler 20-30 dakika sonra okunarak reaksiyon veren maddeler kaydedildi. Hastalar 96 saat sonra kontrole çağrılarak allerjenlere verdiği geç reaksiyon tekrar değerlendirildi.

Hastalara test süresince flasterlerin çıkmasına neden olacak aşırı hareketten, terlemekten, güneşlenmekten sakınmaları, banyo yapmamaları, test yerinde aşırı yanma, kaşıntı olursa kliniğimize başvurmaları önerildi.

Reaksiyonların değerlendirilmesi ICDRG tarafından önerilen şekilde yapıldı (56).

3.1. YAMA TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

-	: Negatif
? +	: Şüpheli reaksiyon (İnfiltrasyon göstermeyen, zayıf eritem)
+	: Zayıf (veziküler olmayan) reaksiyon (eritem ve infiltrasyon)
++	: Eritem, infiltrasyon, papül
+++	: Eritem, infiltrasyon, papül, vezikül
++++	: Eritem, ödem, vezikül, bül, bazen ülserasyon
NT	: Test edilmemiş (Not-Tested)
IR	: İrritan reaksiyon

Yapılan değerlendirmeler sonucunda pozitif reaksiyon veren allerjenleri içeren maddelerin listesi hastaya verilerek bu maddelerden mümkün olduğunca sakınması önerildi.

Tablo I: Avrupa standart kontakt allerjen serisi

1- Potasyum dikromat	%0,5
2- Parafenilendiamin serbest baz	%1,0
3- Tiuram karışımı	%1,0
4- Neomisin sülfat	%20,0
5- Kobalt klorid	%1,0
6- Benzokain	%5,0
7- Nikelsulfat	%5,0
8- Kinolin karışımı	%6,0
9- Kolofoni	%20,0
10- Paraben karışımı	%15,0
11- PPD-siyah lastik karışımı	%0,6
12- Yün alkolü	%30,0
13- Merkaptto karışımı	%2,0
14- Epoksi reçine	%1,0

15- Peru balsamı	%25,0
16- Paratersiyerbutil fen.formal .reçine	%1,0
17- Merkaptobenzotiazol	%2,0
18- Formaldehid (suda)	%1,0
19- Parfüm karışımı	%8,0
20- Kuarternium	%1,0
21- Pirimin	%0,01
22- Me-izotiazolin	%0,67
0 – Vazelin	

Çalışmaya dahil edilen 70'i vitiligo hastası ve 74'ü ise kontrol grubunda olan toplam 144 kişiye ait veriler SPSS 10.0 programına yüklenerek t-test ve ki-kare istatistiksel testlerin yardımı ile dökümanete edildi.

4. BULGULAR

4.1. VİTİLİGOLU HASTALAR VE KONTROL GRUBUNUN TANIMLAYICI BULGULARI

Çalışmaya alınan 70 vitiligolu olgunun 42'si (%60,00) kadın, 28'i (%40,00) erkekti. Olguların yaşları 14-65 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $36,05 \pm 14,01$, kadınların yaş ortalaması $33,64 \pm 14,16$, erkeklerin yaş ortalaması ise $39,67 \pm 13,22$ olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş dağılımları arasında fark bulunamadı ($p > 0,05$).

74 kişiden oluşan kontrol grubunun 43'ü (% 58,11) kadın, 31'i (% 41,89) erkekti. Kontrol olguların yaşları 14-64 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $37,22 \pm 13,52$, kadınların yaş ortalaması $36,44 \pm 13,49$, erkeklerin yaş ortalaması ise $38,32 \pm 13,72$ 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 I ve II'de vitiligolu hastalar ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı görülmektedir. (Tablo II-III).

Tablo II: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	Kadın		Erkek		Toplam*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Vitiligo	42	60,00	28	40,00	70
Kontrol	43	58,11	31	41,89	74

* $p > 0,05$

Tablo III: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun yaş ortalamaları

	Kadın	Erkek	Toplam*
Vitiligo	33,64 ± 14,16	39,67 ± 13,22	36,05±14,01
Kontrol	36,44 ± 13,49	38,32 ± 13,72	37,22 ±13,52

*p>0,05

Hastalık süreleri 15 gün ile 31 yıl arasında değişirken, ortalama hastalık süresi 7,13 ± 8,28 yıl olarak bulundu.

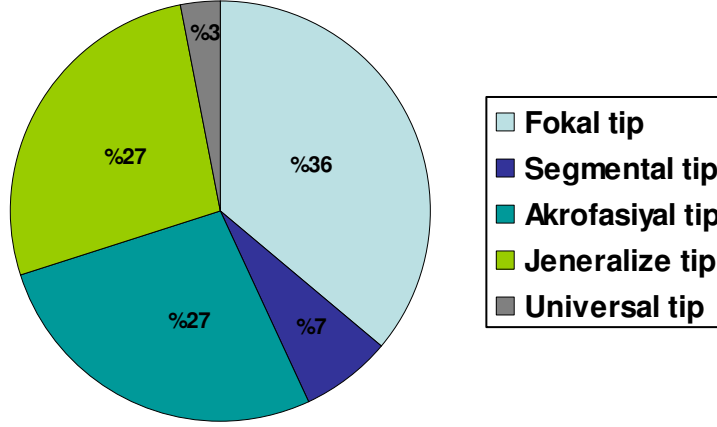
Onyeddi hastada (%24,29) soygeçmişde vitiligo öyküsü saptandı.

Klinik dağılıma bakıldığında 70 vitiligo hastasının 25'inin (%35,71) fokal tip, 5'inin (%7,14) segmental tip, 19'unun (%27,14) akrofasiyal tip, 19'unun (%27,14) jeneralize tip, 2'sinin (%2,86) üniversal tipte olduğu saptandı. (Tablo IVa-IVb)

Tablo IVa: Vitiligo hastalarının klinik tiplere göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
Fokal tip	25	35,71
Segmental tip	5	7,14
Akrofasiyal tip	19	27,14
Jeneralize tip	19	27,14
Üniversal tip	2	2,86
Toplam	70	100

Tablo IVb : Vitiligo hastalarının klinik tiplere göre dağılımı (n=70)



Toplam 70 vitiligolu hastanın 1'inde (%1,42) halo nevüs, 8'inde (%11,43) Koebner fenomeni, 7'sinde (%10,00) lökotişi, 24'ünde (%34,29) mukozal tutulum vardı. Aktivasyon ise 42 (%60,00) hastada izlendi. (Tablo V).

Tablo V: Vitiligo hastalarının çeşitli klinik özellikleri (n=70)

	Sayı	%
Halonevus	1	1,42
Koebner fenomeni	8	11,43
Lökotişi	7	10,00
Mukozal tutulum	24	34,29
Aktivasyon (+)	42	60,00

Hastalık süreleri açısından baktığımızda, fokal tipteki toplam 25 hastanın 13'ünde (%52,00) hastalık süresi 1 yıl ve altında, akrofasiyal tipteki toplam 19 hastanın 4'ünde (%21,05) hastalık süresi 1 yıl ve altında, benzer şekilde jeneralize tipteki 19 hastanın da 4'ünde (%21,05) süre 1 yıl ve altında tespit edildi. Segmental tipte ise toplam 5 hastanın tamamında hastalık süresi 1 yıl ve üzerindedir. Universal tipteki 2 hastanın her ikisinde de hastalık süresi 1 yıldan

fazlaydı. Bu verilere göre hastalık süresi 1 yıl ve altında olan hasta grubunun çoğunluğunu fokal tip vitiligo hastalarının oluşturduğu ve farkın diğer tiplerden istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu sonucuna varıldı. ($p<0,05$) (Tablo VI).

Tablo VI : Vitiligo hastalarında klinik tiplere göre hastalık süreleri

Tip	Hastalık süresi				Toplam	
	≤ 1 yıl		>1 yıl		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
Fokal*	13	52,00	12	48,00	25	100,00
Segmental	0	0,00	5	100,00	5	100,00
Akrofasiyal	4	21,05	15	78,95	19	100,00
Jeneralize	4	21,05	15	78,95	19	100,00
Universal	0	0,00	2	100,00	2	100,00

* $p<0,05$

Toplam 70 hastanın 8'inde (%11,42) Koebner pozitifliği saptandı. Bu hastaların 2'si (%8,00) fokal tip, 3'ü (%15,78) akrofasiyal, 3'ü (%15,78) ise jeneralize tip vitiligo hastasıydı. Segmental ve üniversal tipteki hastalarda Koebner pozitifliğine rastlanmadı. Koebner pozitifliği ile vitiligo klinik tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo VII).

Tablo VII: Koebner pozitif hastaların klinik tiplere göre dağılımı

Klinik tip*	Sayı	%
Fokal	2	8,00
Segmental	0	0,00
Akrofasiyal	3	15,78
Jeneralize	3	15,78
Universal	0	0,00
Toplam	8	39,56

* $p>0,05$

Çalışmamızda cinsiyet, klinik tip, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, Koebner fenomeni, lökotrişi ve mukozal tutulum ile aktivasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, aktivasyon gösteren 42 hastadan 15'inin (%35,71) erkek, 27'sinin (%64,29) ise kadın olduğu görüldü. Kırkiki hastanın 3 tanesi (%7,14) segmental tip, 39'u (%92,86) ise nonsegmental tip vitiligo grubundaydı. Başlangıç yaşı hastaların 12'sinde (%28,57) 15 yaş ve altında, 9'unda (%21,43) 16-30 yaşlar arasında, 21'inde ise (%50) 30-45 yaşlar arasında tespit edildi. Yetmiş vitiligo hastasının ortalama başlangıç yaşı $28,88 \pm 15,72$ idi. Aktivasyon gösteren hastaların 17'sinde (%40,48) hastalık süresi 1 yıl ve daha kısa, 9'unda (%21,43) 2-5 yıl arasında ve 16'sında da (%38,09) 5 yıldan daha uzundu. Aktivasyon gösteren hastalardan 4'ünde (%9,52) Koebner pozitif iken 5 (%11,90) hastada lökotrişi saptandı. Mukozal tutulum aktivasyon gösteren hastaların 17'sinde (%40,48) pozitifti. Cinsiyet, klinik tip, ortaya çıkış yaşı, hastalık süresi, Koebner fenomeni, lökotrişi ve mukozal tutulum ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı. ($p>0,05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Aktif dönemdeki hastaların klinik özellikleri (n=42)

Klinik özellik*	Sayı	%
<i>Cinsiyet</i>		
Erkek	15	35,71
Kadın	27	64,29
<i>Klinik tip</i>		
Segmental	3	7,14
Nonsegmental	39	92,86
<i>Başlangıç yaşı</i>		
≤15 yaş	12	28,57
16-30 yaş	9	21,43
31-45 yaş	21	50,00
<i>Hastalık süresi</i>		
≤1 yıl	17	40,48
2-5 yıl	9	21,43
> 5 yıl	16	38,09
<i>Koebner fenomeni</i>	4	9,52
<i>Lökotrişi</i>	5	11,90
<i>Mukoza tutulum</i>	17	40,48

Klinik tiplerde hastalık aktivasyonunun görülme sıklığını incelediğimizde, fokal tipteki 25 hastanın 10'unda (%40,00), segmental tipteki 5 hastanın 3'ünde (%60,00), akrofasiyal tipteki 19 hastanın 12'sinde (%63,16), jeneralize tipteki 19 hastanın 17'sinde (%89,47) aktivasyon saptandı. Jeneralize tip %89,47 ile en fazla aktivasyon saptanan klinik tip özelliği göstermiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,05). (Tablo IX ve X).

Tablo IX: Aktif vitiligo olgularının klinik tiplere göre dağılımı

Klinik tip	Sayı	%
Fokal tip	10	23,80
Segmental tip	3	7,14
Akrofasiyal tip	12	28,57
Jeneralize tip*	17	40,48
Universal tip	0	0,00
Toplam	42	100

*p<0,05

Tablo X: Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre Koebner fenomeni, lökotrişi pozitifliği, mukozal tutulum, aktivasyon ve aile öyküsü sıklığı

	Fokal (n=25)		Segmental (n=5)		Akrofasiyal (n=19)		Jeneralize (n=19)		Üniversal (n=2)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Koebner	2	8,00	0	0	3	15,79	3	15,79	0	0
Lökotrişi	4	16,00	0	0	0	0	3	15,79	0	0
Mukozal	3	12,00	0	0	7	36,84	13	68,42	1	50,00
Aile öyküsü	4	16,00	0	0	4	21,05	7	36,84	1	50,00
Aktivasyon	10	40,00	3	60,00	12	63,16	17	89,47	0	0

4.1.2. VİTİLİGOLU HASTALAR VE KONTROL GRUBUNDA YAMA TESTİ SONUÇLARI

Tüm vitiligo hastaları ve kontrol grubunun en az bir allerjene karşı gösterdikleri yama testi pozitiflikleri karşılaştırıldığında, 70 vitiligo hastasının 8'inde (%11,43) yama testi pozitif iken 62 hastada (%88,57) yama testi negatifti. Kontrol grubunda ise 74 kişinin 13'ünde (%17,57) yama testi pozitif iken, 61'inde (%82,43) yama testi negatifti. Hasta ve kontrol grubu arasında yama testi pozitifliği açısından saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).(TabloXI).

Tablo XI : Vitiligo ve kontrol grubunun yama testi sonuçları

	Pozitif		Negatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Vitiligo*	8	11,43	62	88,57	70	100
Kontrol	13	17,57	61	82,43	74	100

* $p>0,05$

Toplam 70 vitiligo hastasındaki yama testi pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 0-15 yaş grubundaki toplam 18 hastanın 2'sinde (%11,11), 16-30 yaş grubundaki 17 hastanın 2'sinde (%11,76), 31-45 yaş grubundaki 23 hastanın 4'ünde (%17,39) yama testi pozitif olarak saptanırken, 45 yaş üzerindeki 12 hastanın hiç birinde yama testi pozitifliğine rastlanmadı. Hastalığın başlangıç yaşı ile test pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (TabloXII).

Tablo XII: Vitiligo hastalarında yama testi pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu*	Sayı	%
≤ 15 yaş	2	25,00
16-30 yaş	2	25,00
31-45 yaş	4	50,00
46-60 yaş	0	0,00
≥ 61 yaş	0	0,00
Toplam	8	100

*p>0,05

Koebner saptanan toplam 8 hastanın 1'inde (%12,50), lökotişi bulgusu olan toplam 7 hastanın 1'inde (%14,28), mukozal tutulumu olan 24 hastanın da 1'inde (%4,17) ve aktivasyon gösteren toplam 42 hastanın 4'ünde (%9,52) test pozitifliği bulunmakla birlikte bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo XIII).

Tablo XIII: Yama testi (+) vitiligo hastalarında Koebner fenomeni, lökotişi, mukozal tutulum, aktivasyon sıklığı (n=8)

	Sayı	%
Koebner	1	12,50
Lökotişi	1	14,28
Mukozal tutulum	1	4,17
Aktivasyon	4	9,52

Fokal tip vitiligolu 25 hastanın 6'sında (%24,00), segmental vitiligolu 5 hastanın 1'inde (%20,00), jeneralize tip vitiligolu 19 hastanın 1'inde (%5,26) yama testi pozitifliği saptanırken, akrofasiyal tip vitiligolu 19 hasta ile üniversal

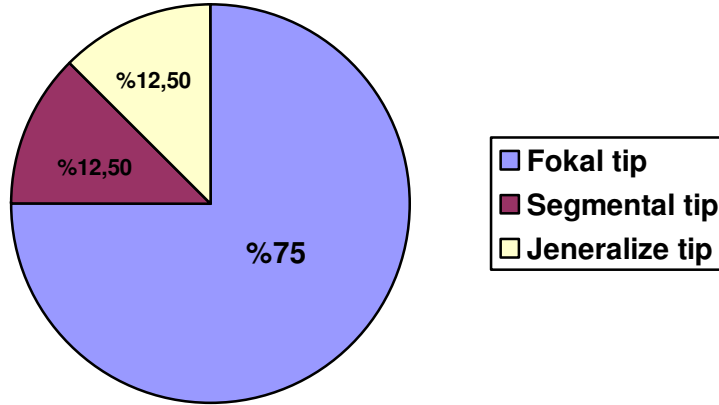
tip vitiligolu 2 hastanın hiçbirinde yama testi pozitifliğine rastlanmadı. Vitiligo hastalığının klinik tipi ile yama testi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo XIVa -XIVb).

Tablo XIVa:Yama testi pozitif olan olgularda klinik tiplerin dağılımı (n=8)

Klinik tip*	Sayı	%
Fokal tip	6	75,00
Segmental tip	1	12,50
Akrofasiyal tip	0	0,00
Jeneralize tip	1	12,50
Universal tip	0	0,00
Toplam	8	100

* $p>0,05$

Tablo XIVb:Yama testi pozitif olan olgularda klinik tiplerin dağılımı (n=8)



Yama testi pozitif vitiligo olgularının klinik özelliklerine bakıldığında yaş dağılımının 14 yaş ile 44 yaş arasında değiştiği, 8 hastanın 7'sinin kadın olduğu, hastalık sürelerinin 15 gün ile 11 yıl arasında değiştiği, 4 hastada aktivasyon, 1 hastada Koebner pozitifliği, 1 hastada lökotişi ve 1 hastada da mukozal tutulum

saptandı. Aile öyküsü pozitifliği saptanan hasta yoktu. Hastaların 6'sı fokal tipte olup 1 tanesi segmental, 1'i de jeneralize tipteydi (Tablo XV).

Tablo XV : Yama testi (+) vitiligo olgularının klinik özellikleri

YAŞ	CİNSİYET	SÜRE	AKTİVASYON	KOEBNER	LÖKOTRİŞİ	MUKOZAL T.	AİLE ÖYKÜSÜ	KLİNİK TİP
14	K	3 ay	+	-	-	-	-	Fokal
16	K	5 yıl	-	+	-	-	-	Fokal
23	K	3 ay	+	-	-	-	-	Fokal
36	E	1 yıl	-	-	-	-	-	Fokal
40	K	2 yıl	-	-	+	-	-	Fokal
43	K	15 gün	+	-	-	-	-	Fokal
29	K	7 yıl	-	-	-	-	-	Segmental
44	K	11 yıl	+	-	-	+	-	Jeneralize

Vitiligo hastaları ve kontrol grubunda duyarlılık gelişen maddelerin dağılımına baktığımızda, hasta grubundaki fokal vitiligolu 3 hastada nikel, 1 hastada kolofoni, 1 hastada paraben, 1 hastada me-izotiazolinon, segmental vitiligolu 1 hastada nikel, jeneralize vitiligolu 1 hastada nikel duyarlılığı saptanmıştır. Kontrol grubunda 2 parafenilendiamin, 6 nikel, 1 etilendiamin, 2 peru balsamı, 1 formaldehit, 1 fragrans duyarlılığı saptanmıştır. (Tablo XVI).

Tablo XVI: Vitiligo hastaları ve kontrol grubunda duyarlılık gelişen maddelerin dağılımı

	Fokal	Segmental	Jeneralize	Kontrol
Parafenilendiamin	-	-	-	2
Nikel	3	1	1	6
Kolofoni	1	-	-	-
Paraben	1	-	-	-
Etilendiamin	-	-	-	1
Peru balsamı	-	-	-	2
Formaldehit	-	-	-	1
Fragrans	-	-	-	1
Me-izotiazolinon	1	-	-	-

Yama testi pozitif olan 8 vitiligo olgusunun klinik özelliklerine bakıldığında yaşlarının 14-44 yaş arasında değiştiği, 8 hastanın 7'sinin kadın olduğu, 6'sının fokal tip, 1'inin segmental, 1'inin ise jeneralize tip vitiligo olduğu saptandı. Hastaların 4'ü evhanımı, 2'si öğrenci, 1'i öğretmen, 1'i de memurdu. Allerjenlerin 5'i nikel, 1'i paraben, 1'i kolofoni, 1 tanesi de me-izotiazolinondu. (Tablo XVII).

Tablo XVII: Yama testi pozitif olan vitiligo olgularının özellikleri

Yaş	Cins	Meslek	Allerjen
16	K	Öğrenci	Paraben
44	K	Evhanımı	Nikel
29	K	Evhanımı	Nikel
36	K	Öğretmen	Me-izotiazolinon
23	K	Memur	Kolofoni
40	K	Evhanımı	Nikel
14	K	Öğrenci	Nikel
43	K	Evhanımı	Nikel

Kontrol grubundaki yama testi pozitif olan toplam 13 olgunun klinik özelliklerine bakıldığında yaşları 16-59 yaş arasında değişmekte, olguların 12'sini kadınlar oluşturmaktaydı. 9'u evhanımı, 1'i öğrenci, 1'i öğretmen, 1'i biyolog, 1'i de memurdu. Allerjenlerin 6'sı nikel, 1'i fragrans, 2'si parafenilendiamin, 2'si peru balsamı, 1'i etilendiamin, 1'i de formaldehidi. (Tablo XVIII).

TabloXVIII: Yama testi pozitif olan kontrol grubu olgularının özellikleri

Yaş	Cins	Meslek	Allerjen
16	K	Evhanımı	Nikel
28	K	Evhanımı	Nikel
42	K	Evhanımı	Fragrans
19	K	Öğrenci	Nikel
46	E	Memur	Parafenilendiamin
25	K	Biyolog	Nikel
40	K	Evhanımı	Nikel
40	K	Evhanımı	Peru Balsamı
34	K	Öğretmen	Nikel
48	K	Evhanımı	Etilendiamin
50	K	Evhanımı	Parafenilendiamin
51	K	Evhanımı	Formaldehit
59	K	Evhanımı	Peru Balsamı

5. TARTIŞMA

Vitiligo, etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmayan bir tür edinsel pigmentasyon bozukluğudur (76). Dünya nüfusunun %1 ile %2'sinde görülen hastalık, hastaların %50'sinde 20 yaş altında başlaması nedeni ile aynı zamanda bir pediatrik sorun olma özelliğini taşımaktadır (77).

Deride keskin sınırlı depigmente maküllerle karakterize olan hastalık, yaşam süresini kısaltmamasına ve kişileri fiziksel olarak engellememesine rağmen, meydana getirdiği kozmetik bozukluk nedeniyle, özellikle koyu tenli kişilerde önemli bir sorun oluşturmaktadır (32,50,77).

Klasik Mendel kuralları ile uyumlu bir geçiş paterni tespit edilememekle birlikte, ailesel vitiligo olgularının sıklığı kuvvetle genetik bir eğilim olasılığını düşündürmektedir (1). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, vitiligo hastalarında aile öyküsü %25-%30 oranında saptanmıştır (2,7). Çocukluk çağında başlayan vitiligoda genetik faktörlerin rolü daha fazla olup, segmental tip vitiligo ise ailesel özellik göstermemektedir (1,2,13). Bizim çalışmamızda, toplam 70 hastanın 16'sında (%22,90) ailede vitiligo öyküsü olup, segmental vitiligolu 5 hastanın hiçbirinde aile öyküsünün saptanmaması şeklindeki bulgumuz literatür bilgisi ile uyumluluk göstermekteydi.

Hastalık lezyonların dağılım özelliklerine göre; fokal, segmental, akrofasiyal, jeneralize, universal şekilde alt gruplara ayrılabilceği gibi, segmental ve nonsegmental olarak 2 ana başlıkta da ele alınabilir (7,13).

Dermatomal bir yerleşim gösteren, segmental vitiligo, sıklıkla çocukluk döneminde başlaması, en sık yüz bölgesine özellikle de trigeminal alana yerleşmesi, Koebnerizasyonun karakteristik olmaması, ailesel yatkınlık ve aktivasyon göstermemesi nedeni ile özel bir tip vitiligo olarak düşünülmektedir (1,7,8,13,44). Çocuklarda %20'den fazla görülen segmental tipin yetişkinlerdeki görülme sıklığı için %5 ile %28 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (1).

Çalışmamızdaki segmental tip vitiligo oranı %7,10 olup, literatür bilgisiyle uyumlu olarak bulundu. Bizim çalışmamızda segmental vitiligolu hastaların hiçbirinde aile öyküsü ve Koebnerizasyonun saptanmaması daha önceki klasik bilgilerle uyumluydu.

Bu hastaların başlangıç yaşını sorguladığımızda ise, 6-22 yaş arasında değişen veriler elde ettik.

Bu veriler de erken yaşta başlama özelliğini desteklemekle birlikte, segmental tipin çocukluklarda erişkinden anlamlı ölçüde sık olduğu düşünülürse, çalışmamıza dahil etmediğimiz 14 yaş altı çocukların da değerlendirmeye alındığı takdirde segmental tip hasta sayısı artarken, başlangıç yaşı ortalamalarının daha da düşeceği ileri sürülebilir. Segmental tipteki hastaları lezyon lokalizasyonu açısından değerlendirdiğimizde ise, literatürde en sık trigeminal tutulum olduğu bildirilmekle birlikte, bizim çalışmamızda segmental vitiligolu hastaların tümünde ekstremitte tutulumu saptandı.

Literatürde vitiligonun en sık görülen tipi olduğu bildirilen jeneralize vitiligo (1,2) ise çalışmamızdaki toplam 70 hastanın 19'unda (%27,10) tespit edilmiş olup, 25 hastada (%35,70) görülen fokal vitiligodan sonra 2. sırada yer almaktaydı. Fokal vitiligodaki 25 hastanın 13'ünün (%52), jeneralize tipteki 19 hastanın ise yalnız 4'ünün (%21,05) hastalık süresinin 1 yıl ve altında olduğu gözlemlendi. Hastalık süreleri 1 yıl ve altında olan gruptaki hastaların çoğunluğunu fokal tip oluşturuyordu ve hastalık süreleri açısından karşılaştırıldığında fokal tipin diğer klinik tiplerden farklı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) Çalışma grubumuzda fokal tipin bu kadar sık görülmesi hastaların yeni ortaya çıkan lezyonlar için tedavi arayışlarının daha fazla olmasına bağlanabilir.

Vitiligonun önemli klinik özelliklerinden birisi de, hastalığın aktivasyonunda da rolü olduğu düşünülen Koebner fenomenidir (14). Kesik, sürtünme, cerrahi skar, yanık, kontakt dermatit gibi fiziksel hasarı takiben vitiligo gelişimi şeklinde tanımlanan bu durum, net bir bilgi olmamakla birlikte hastalarda

%5 - %30 gibi değişen oranlarda tespit edilmektedir (1,7,8). Bizim alışmamızda 70 hastanın 8'inde (%11,40) Koebner fenomeni pozitif olup, literatür bilgisiyle uyumluydu. Ayrıca Koebner pozitivitesinin, segmental vitiligo dışında çalışma grubumuzdaki diğer klinik tipler arasındaki dengeli dağılımı, Koebnerizasyonun daha önce Koga ve Tango'nun bildirdiği gibi Koebnerizasyonun nonsegmental vitiligo hastalarına özü bir bulgu olduğu görüşünü desteklemektedir (8).

Son 3 ay içinde yeni depigmente lezyonun ortaya çıkması ya da mevcut lezyonlarda genişleme olması progresif ya da aktif vitiligo olarak tanımlanmaktadır (19,42). Yonsei Üniversitesinde 400 vitiligo hastası ile yapılan bir çalışmada, cinsiyet, ortaya çıkış yaşı, lökotişi varlığı ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, Koebner ve mukozal tutulumun eşlik ettiği hastalar ile nonsegmental klinik tip grubuna giren vitiligolularda belirgin aktivasyon saptanmıştır (42).

Tüm bu verilerin sonucunda, klinik tip, hastalık süresi, Koebner fenomeni ve mukozal tutulumun vitiligo aktivasyonu hakkında öngörü oluşturulmasında yardımcı olabileceği düşünölmüştür (42).

Bizim alışmamızda toplam 70 hastanın 42'sinde (%60) aktivasyon saptanmış olup, cinsiyet, ortaya çıkış yaşı, hastalık süresi, Koebner, lökotişi ve mukozal tutulum ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Klinik tipler arasında ise jeneralize tip %89,47 ile en fazla aktivasyon gösteren klinik tip özelliğini göstermektedir.

Segmental vitiligonun oldukça stabil olduğu, fokal vitiligo şeklinde başlayan lezyonların ise stabil kalabileceği gibi, jeneralize forma da dönebileceği şeklinde literatür bilgileri bulunmakla birlikte, vitiligonun doğal seyrini bilmek mümkün değildir (1,13). Yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen hastalığın prognozu ile ilgili kesin bilgiler elde etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

AKD, eksojen ya da hematojen yolla, uygun bir kontakt allerjenle duyarlanmış deride gecikmiş tip aşırı duyarlılık sonucu gelişen ekzematdır (9). Kontakt sensitizasyon, deri yoluyla allerjenin alınmasıyla başlar ve lenf bezlerinde antijeni tanıyan T lenfositlerinin üretimi ile sonlanır. Bu süreç, AKD'in mekanizmasında afferent fazı (duyarlanma fazı) oluşturur. Kişinin tekrar aynı antijenle karşılaşması durumunda, antijeni tanıyan T lenfositlerinin kan yoluyla reaksiyon yerine giderek başlattığı ve klinik olarak allerjik kontakt dermatit ile sonlanan süreç ise efferent fazı (etki fazı) oluşturur (78,79). Vitiligo hastalarının da kanlarında T-lenfositlere ait değişikliklerin saptanması ile (2), her iki hastalığın da etyopatogenezinde T-hücrelerinin ortak rolünden bahsedilebilir. Allerjen bir maddenin vitiligo hastalarındaki lokal tetikleyici, dolayısıyla Koebner etkisi düşünülecek olursa (7), vitiligo ve allerjik kontakt dermatitin muhtemel ilişkisinden söz edilebilir.

Mesleksel lökoderma, idiopatik vitiligonun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir durum olup, her iki hastalık klinik ve histolojik olarak benzerlik göstermektedir. Ayrıca vitiligo ve kimyasal lökodermanın, ışık ve elektron mikroskopisi ile de ayrımının yapılmasında zorluklar yaşandığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (11). Bu benzerlik, vitiligonun oluşumunda da çevresel iritanların rolünü akla getirmekte olup, çalışmamızın çıkış noktalarından birini oluşturmaktadır.

Bu konu ile ilgili 4 olgu içeren bir bildirimde, saç boyası kullanımını takiben hastaların saçlarında ve saçlı deride depigmentasyon izlenmiş olup, hastalara uygulanan yama testinde boya maddelerine karşı pozitif yanıt elde edilmiştir. Kontroller sırasında 3 hastada test pozitifliği saptanan alanlarda depigmentasyon geliştiği izlenmiştir. Yapılan wood bakısında saçlı deri ve yama testi uygulanan alan dışında pigment kaybı izlenmemiş olmakla birlikte, bunların Koebnerizasyona bağlı vitiligo olguları olduğu ekarte edilemeyeceği ileri sürülmüştür. Olguların birinde saçlarda erken beyazlaşma öyküsünün olması bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülen, erken beyazlaşmanın vitiligo varyantı olabileceği görüşü ile değerlendirildiğinde, ayırıcı tanıda vitiligonun da

düşünülmesi gerektiği konusuna işaret edilmektedir. Saç boyalarının melanositlere seçici olarak toksik etki gösterdiği vakalarda pigment kaybına yönelik ileri çalışmaların gerektiği ve varsayılan depigmente ajanlarla özellikle kozmetik açıdan önemli lokalizasyonlardaki yama testi uygulamasında dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (80).

Kimyasal lökoderma, melanositlere olan hasar sonucu melanin sentezinin bozulduğu, depigmentasyon ile sonuçlanan klinik bir tablodur (11). İlk olarak 1939'da Oliver ve Schwartz tarafından monobenzileter hidrokinon ile tanımlanmış olan bu klinik tabloya neden olan bileşikler yapısal olarak tirozine benzer ve melanin yapımını bloke eder (11,80). Katekol ve fenol içeren maddeler, antiseptikler, sinamik aldehid içeren diş macunları, kimyasalların indüklediği vitiligo sorumlu maddeler arasında sayılmaktadır (37). Genellikle el, bilek ve kollarda simetrik tutulum göstermekle birlikte, kimyasal temasın uzak olduğu alanlarda da depigmentasyon gelişebilmektedir. Depigmentasyon gelişme süresi 2-4 hafta olup, bu süre 6 aya kadar çıkabilmektedir. Aynı kimyasal maddeye maruz kalıp, pigment kaybı göstermeyen birçok hastanın olması, kişisel faktörlerin hassasiyet gelişimindeki önemine işaret eder (11). Tüm bunlardan yola çıkarak 48 saatlik standart yama testinin kimyasal lökoderma tanısında yeterli olmayacağı, konsantrasyon, temas ve okuma sürelerinin standardize edildiği, hastanın günlük hayatta sıklıkla maruz kaldığı allerjenleri de içeren vitiligo yama testinin geliştirilmesiyle bu konuda daha sağlıklı veriler elde edilebileceği düşünülmektedir (11). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki hiçbir olguda test yerinde veya başka bir yerde hipo ya da depigmentasyon gözlenmedi. Ancak kimyasal lökoderma olgularının aslında Koebnerizasyona bağlı vitiligo olguları olabileceği hipotezi göz önüne alınırsa, bu hipotezi test etmek için özellikle test edilen materyalin temas ve okunma sürelerinin ve test sonrası izlemlerinin daha uzun tutulduğu ileri çalışmaların gerekli olduğu söylenebilir.

Bu bilgilerin ışığında, vitiligolu olgulardaki kontakt duyarlılığı günlük yaşamda sık karşılaşılan antijenlerden oluşan standart yama testi ile değerlendirerek, pozitif olguların klinik özelliklerini tanımladık. Çalışmamızdaki

70 vitiligo hastasının 8'inde (%11,4) yama testini pozitif olarak saptadık. Hiçbir hastada test yerinde hipo ya da depigmentasyona rastlamadık. Hasta ve kontrol grubu arasında yama testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde etmedik. Ancak yama testi pozitif olan vitiligolu olguların %75'ini fokal tipteki hastaların oluşturması dikkat çekiciydi. Bu veri hasta grubumuzdaki en sık klinik tipin fokal vitiligo olmasına bağlanabilir. Ancak test pozitifliğinin immün yanıtta kişisel farklılıktan kaynaklandığı ve bazı fokal vitiligo olgularının jeneralize tipe dönüştüğü bilgilerinden yola çıkılırsa, pozitiflik saptanan kaç hastada jeneralizasyon olacağını ve dolayısıyla allerjen reaktivitesiyle hastalık seyri arasında muhtemel bir ilişki olup olmadığını anlamak ancak daha uzun süreli izlemlerin yapıldığı ileri çalışmalarla elde edilebileceği söylenebilir.

Yama testi pozitif olan 8 vitiligo olgusunun tamamı kadındı ve bu hastalardan 5 tanesinin duyarlı olduğu allerjen nikel olarak saptandı. Kontrol grubunda ise, yama testi pozitif olan 12 olgunun 11 tanesi kadındı ve 6 tanesinde nikel hassasiyeti saptandı. Kontrol grubu ile vitiligo hastalarındaki yama testi sonuçları cinsiyet ve allerjen madde açısından benzer özellik göstermekteydi. Kadınların nikel (mücevher), parafenilendiamin (saç boyası), fragrans miks (parfüm) gibi allerjenler ile karşılaşma sıklığına paralel olarak bu maddelere olan hassasiyetlerinde artış beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir (64,65,81).

Test pozitifliği saptadığımız hastaların yaş dağılımına baktığımızda ise, tüm hastaların 45 yaş altında olması, artan yaşla birlikte hücrel immün yanıtta çeşitli mediatörlerin azaldığı ve dolayısıyla kontakt duyarlılıkta da azalma olduğu görüşüyle paralellik göstermektedir (64,82).

Koebner ve hastalık aktivasyonu pozitifliği, mukozal tutulum ve lökotrişi bulguları ile yama testi pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde ise anlamlı bir birliktelik saptamadık.

Vitiligo hayatı tehdit edici bir hastalık olmamasına rağmen, kronik seyirli olması, uzun süre tedavi gerektirmesi ve meydana getirdiği kozmetik bozukluk

nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (13). Etiyolojinin tam olarak bilinmemesinden dolayı vitiligoda kesin ve her hastaya etkili bir tedaviden söz etme olanağı yoktur. Tedavide başarı elde edilmesi patogenez ve tetikleyici faktörlerin netlik kazanmasıyla mümkün olacaktır. Allerjik kontakt dermatit, kimyasal lökoderma ve Koebnerizasyondan yola çıktığımız çalışmamızda, hastalarımızdaki klinik özellikleri de değerlendirdik. Yama testi pozitifliği ve Koebnerizasyon ile vitiligo olguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması, vitiligo patogenezinde geç aşırı duyarlılığın rolü olduğu düşüncesini desteklemese de, allerjenlerin melanosit sentezi üzerine olan etkilerini izleyebilmemiz için daha önce oluşan melaninin epidermis tarafından atılması gereken 4-6 haftalık süre göz önüne alınarak geliştirilebilecek uzun süreli standart bir vitiligo testi ile daha anlamlı veriler elde etmenin mümkün olabileceği ileri sürülebilir.

6. SONUÇ

Vitiligo hastalarında klinik özellikler ve kontakt duyarlılığı araştırdığımız çalışmamızda, 'Avrupa standart seri' kullanarak vitiligo ile kontakt dermatiti olmayan kontrol olgularının yama testi sonuçlarını karşılaştırdık. Sonuç olarak;

- Hasta grubundaki en sık rastlanan klinik vitiligo tipi fokaldi.
- Hastalık aktivasyonu ile Koebner fenomeni, lökotrişi, mukozal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Klinik tiplere göre hastalık aktivasyonu karşılaştırıldığında, jeneralize tip en fazla aktivasyon gösteren tip olarak saptandı ($p<0,05$).
- Segmental tipteki hastaların tümü kadın olup, hiçbirinde Koebner, lökotrişi, mukozal tutulum ve aile öyküsü saptanmadı.
- Koebner pozitifliği ile vitiligo klinik tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Hastalık süreleri ile klinik tipler karşılaştırıldığında, segmental ve universal tipteki tüm hastaların hastalık süreleri 1 yıl ve üzerindeyken, fokal tipteki hastaların %52'sinde, akrofasiyal ve jeneralize tipteki hastaların %21,05'inde hastalık süreleri 1 yıl ve altındaydı. Bir yıl ve daha kısa hastalık süresi olan gruptaki olguların çoğunluğunu fokal tipteki hastalar oluşturuyordu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).
- Vitiligolu hastaları ile kontrol grubu arasında yama testi pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

- Yama testi pozitif olan vitiligo hastalarında yaş grubuna göre dağılıma bakıldığında tüm hastaların 45 yaş altında olduğu saptandı.
- En sık yama testi pozitifliği saptanan klinik tip fokal tipti.
- Vitiligo hastaları ve kontrol grubunda duyarlılık gelişen allerjen maddeler karşılaştırıldığında her iki grupta da en sık rastlanan allerjen nikeldi.
- Vitiligo hastaları ve kontrol grubunda pozitif yama testinin mesleklere göre dağılımına bakıldığında, her iki grupta da ilk sırayı ev hanımları almaktaydı. Pozitif yama testi ile meslekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

7. ÖZET

VİTİLİGODA KLİNİK ÖZELLİKLER VE KONTAKT DUYARLILIK

Vitiligo, melanosit kaybı sonucu gelişen süt beyazı renginde keskin sınırlı maküllerle karakterize kazanılmış, sık görülen bir hastalıktır.

AKD sık görülen bir dermatoz olup, tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşur. Yama testi nedenini bulmak için uygulanan bir yöntemdir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu T hücreleri tarafından meydana gelir.

T hücreleri her iki hastalığın da (vitiligo ve AKD) patogenezinde rol oynar. Vitiligo hastalarında çevresel iritanların ve Koebner'in de etkisi düşünülecek olursa, her iki hastalık arasında muhtemel bir ilişki sorgulanabilir.

Çalışmamızda diğer önemli bir nokta da, vitiligo ile kimyasal lökoderma arasındaki klinik ve histolojik benzerlik ve kimyasalların vitiligodaki muhtemel rolüdür.

Bu verilere dayanarak 42'si kadın, 28'i erkek toplam 70 vitiligo hastasına ve 43'ü kadın, 31'i erkek toplam 74 kontrol grup hastasında 'Avrupa standart serisi' kullanılarak kontakt duyarlılık oranları karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için t- test ve Ki-kare testleri kullanıldı. Vitiligolu hastalarda bir allerjene karşı pozitiflik %11,4 bulunurken, kontrol grubunda %17,6 olarak bulundu, vaka-kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Nikel her iki grupta da en sık karşılaşılan allerjendi. Tüm test pozitif olan vakalar kadın olup, kontrol grubunda pozitivite yalnız bir erkekte izlendi.

Klinik tipler arasında fokal tip en sık olup, test pozitivite ile klinik tipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Segmental gruptaki hastalarda literatür bilgisiyle paralel olarak aile öyküsü ve Koebner pozitifliği yoktu.

Koebner, lökotişi ve mukozal tutulum klinik özellikleri ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Bizim çalışmamızın çıkış noktası, AKD, kimyasal lökoderma ve Koebner etkisiydi. Bunlar arasında anlamlı bir ilişki bulamasak da vitiligo için geliştirilecek olan yeni standart bir yama testinin çevresel tetikleyici ajanı bulmada yardımcı olabileceği sonucuna varabiliriz.

8. ABSTRACT

CLINICAL FEATURES AND CONTACT SENSITIZATION IN PATIENTS WITH VITILIGO

Vitiligo is a common acquired disorder characterized by well-marginated milky white spots resulting from loss of melanocytes.

Allergic contact dermatitis is one of the most common dermatoses, caused by an antigen that elicits a type IV hypersensitivity reaction. Patch test is frequently performed to identify the cause of ACD. Delayed-type hypersensitivity reaction is mediated by T-cells.

T-cells play a role in the pathogenesis of both vitiligo and ACD. If we consider role of environmental irritants and Koebner effect in vitiligo patients, a possible relation between vitiligo and ACD may be considered.

Another important point in this study is clinical and histological similarities between vitiligo and chemical leukoderma. and possible role of chemicals in vitiligo.

Based on these data, 70 vitiligo patients (42 female, 28 male) and 74 control patients (43 female, 31 male) were investigated with patch test in order to find out the incidence of contact sensitization applying European standard series. Chi-square test and t-test were used for statistical analyses of the data. While 11,4 % of the vitiligo patients had positive patch tests to one allergen, 17,6 % of the control group was determined to have positive patch test ($p > 0,05$), and there was no significant difference between case- control groups. Nickel was the most frequent allergen in both groups. All the test positive cases were female and in control group only one patient was male.

According to clinical types, focal type was the most frequent type but there was no relation between clinical types and test positivity. In segmental group, patient had a family history and Koebner phenomenon as reported in literature.

Clinical characteristics were also appreciated by this study such as Koebner, leukotrichia and mucosal involvement, but we did not find statistically significant data in predicting the progression of vitiligo.

Starting point of our study was ACD, chemical leukoderma and Koebner effect. Although, we couldn't find significant relation, we conclude that future patch tests developed for vitiligo may help to reveal out the triggering environmental agents.

9. 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, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI . 6th ed. New York, McGraw Hill, 2003; 836-881.
2. Bahadır S, Yaylı S: Çocuklarda vitiligo: epidemiyoloji ve etiyoloji. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri 2004; 8-16.
3. Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Arıca M: Van ve çevresinde vitiligo hastalığı. T Klin Dermatol 1999; 9:22-26.
4. Taştan HB, Erol İE, Sayal A, Erbil AH: Vitiligoda eser element ve antioksidan düzeyleri. T Klin Dermatol 2003;13:141-149.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC : Disorders of melanin pigmentation. Dermatology. 2th ed. Berlin, Springer, 2000; 1033-1037.
6. Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A: Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. Türkderm 2003;37:269-273.
7. Kovacs SO: Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998;38:647-666.
8. Koga M, Tango T: Clinical features and course of type A and type B vitiligo. Br J Dermatol 1998;118:223-228.
9. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O: Pigmentasyon bozuklukları. Dermatoloji. 2'inci Baskı. İstanbul, Nobel Kitabevleri, 1994;557-559.
10. Akasya E, Bayazıt Özkaya E: Avrupa Standart Yama Testi Serisi.Türkderm 2001; 35:265-276

11. Fisher AA: Differential diagnosis of idiopathic vitiligo. Part III: Occupational leukoderma. *Cutis*:278-280.
12. Grimes PE: White patches and bruised souls: Advances in the pathogenesis and treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:5-7.
13. Şendur N:Çocuklarda vitiligo: Klinik. I.Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri 2004;17-24.
14. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W: Association of the koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:407-413.
15. Grimes PE, Morris R, Avannis-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A: Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:52-61.
16. Abdel-Naser MB, Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, Gollnick H, Orfanos CE: Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in jeneralized vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;7:1-8.
17. Wang X, Erf GF: Apoptosis in feathers of Smyth line chickens with autoimmune vitiligo. *Journal of Autoimmunity* 2004;22:21-30.
18. Steitz J, Wenzel J, Gaffal E, Tüting T: Initiation and regulation of CD8+ T cells recognizing melanocytic antigens in the epidermis: Implications for the pathophysiology of vitiligo. *Eur J Cell Biol* 2004;83:797-803.
19. Cui J, Arita Y, Bystryn JC: Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993;100:812-815.

20. Das PK, van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole IC: A symbiotic concept of autoimmunity: lessons from vitiligo. *TRENDS in Immunology* 2001;22:130-136.
21. Uda H, Takei M, Mishima Y: Immunopathology of vitiligo vulgaris, Sutton's leukoderma and melanoma-associated vitiligo in relation to steroid effects. *J Cutan Pathol* 1984;11:114-124.
22. Poole L, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK: Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996;148:1219-1228.
23. Tu CX, Gu JS, Lin XR: Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci* 2003;31:73-78.
24. Yeo UC, Yang SY, Park KB, Sung HT, Jung SY, Lee ES, Shin MH: Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1999;19:182-188.
25. Honda Y, Okubo Y, Koga M: Relationship between levels of soluble interleukin-2 receptors and the types and activity of vitiligo. *J Dermatol* 1997;24:561-563.
26. Ahn SK, Choi EH, Lee SH, Won JH, Hann SK, Park YK: Immunohistochemical studies from vitiligo. *Yonsei Med J* 1994;35:404-410.
27. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP: Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert reviews in molecular medicine* 2001: 1-22.
28. Hwang JH, Ahn JS, Kim SD, Lim JG, Kim YG, Kim KH, Park KC: The changes of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 after systemic steroid treatment in vitiligo. *J Dermatol Sci* 1999;22:11-16.

29. Al Badri AMT, Foulis AK, Todd PM, Garioch JJ, Guedgeon JE, Stewart DG, Gracie JA, Goudie RB: Abnormal expression of MHC class II and ICAM-I by melanocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;169:203-206.
30. Gilhar A, Aizen E, Ohana N, Etziozi A: Vitiliginous vs pigmented skin response to intradermal administration of interferon gamma. *Arch Dermatol* 1993;129:600-604.
31. Yamauchi PS, Nguyen NQ, Grimes PE: Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia associated with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:779-782.
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, Elwary SMA, Gibbons NCJ, Rokos H, Wood JM: Activation / deactivation of acetylcholinesterase by H₂O₂ : more evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:502-508.
34. Schallreuter KU, Wood JM: Thioredoxin reductase – its role in epidermal redox status. *J Photochem Photobiol B*. 2001;64:179-184 .
35. Rokos H, Beazley WD, Schallreuter KU: Oxidative stress in vitiligo: Photo-oxidation of pterins produces H₂O₂ and pterin-6-carboxylic acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;292:805-811.
36. Yu HS: Melanocyte destruction and repigmentation in vitiligo: A model for nerve cell damage and regrowth. *J Biomed Sci* 2002;9:564-573.
37. Herane MI: Vitiligo and leukoderma in children. *Clin Dermatol* 2003;21:283-295.

38. 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.
39. Wu CS, Yu HS, Chang HR, Yu CL, Yu CL, Wu BN: Cutaneous blood flow and adrenoreceptor response increase in segmental – type vitiligo lesions. *J Dermatol Sci* 2000;23:53-62.
40. Bir LS, Aktan Ş: Sympathetic skin response in psoriasis and vitiligo. *J Auton Nerv Syst.* 1999;77:68-71.
41. Merello M, Nogues M, Leiguarda R, Saubidet CL, Florin A: Abnormal sympathetic skin response in patients with autoimmune vitiligo and primary autoimmune hypothyroidism. *J Neural* 1993;240: 72-74.
42. Hann SK, Chun WH, Park YK: Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J. Dermatol* 1997;36:353-355.
43. İşçimen A: Akkiz pigmentasyon bozuklukları. *Pediyatrik dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 318-326.
44. Şendur N: Çocuklarda vitiligo: Klinik. *I. Ulusal Pediyatrik Dermatoloji Günleri* 2004;17-24.
45. Morelli JG: Vitiligo. *Curr Probl Dermatol* 2000;July/August:168-169.
46. Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF, Moretti G, Albanese A: Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. *Int J. Dermatol* 1996;35:738-740.

47. Hazneci E: Vitiligo tedavisinde yenilikler. XIX. Ulusal Dermatoloji Kongresi 2002; 235-250.
48. Aydemir EH: Çocuklarda vitiligo tedavisi. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri 2004;25-29.
49. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B: Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous in patches. J Am Acad Dermatol 2004;50:63-67.
50. Hadler RM, Nootheti PK: Ethnic skin disorders overview. J Am Acad Dermatol 2003;48:143-148.
51. Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A: Topical tacrolimus therapy for vitiligo: Therapeutic responses and skin Messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol 2004;51:52-60.
52. Özkaya-Bayazıt E, Özarman G: Yama testi. Türkderm 1997;31:57-66.
53. Saripalli YV, Achen F, Belsito DV: The detection of clinically relevant contact allergens using a Standard screening tray of twenty-three allergens. J Am Acad Dermatol 2003;49:65-69.
54. Hjorth N: The development of the patch testing procedure and working for consistency. J Am Acad Dermatol 1989;21:855-857.
55. Fonacier L, Charlesworth EM, Mak WY, Bahna SL: American college of allergy, asthma&immunology patch testing and allergic dermatologic disease survey: Use of patch testing and effect of education on confidence, attitude, and usage. Am J Contact Dermatitis 2002;13:164-169.

56. Atmanoğlu N: Kontakt Dermatitler. 1.Baskı . İstanbul , Hürriyet Ofset Matbaacılık ve Gazetecilik AŞ.1988;93-143.
57. Rietschel RL: Occupational contact dermatitis. Lancet 1997;349:1093-1095.
58. Goon ATJ, Goh CL: Relevance of positive patch test reactions in patients attending a dermatology tertiary referral centre. Contact Dermatitis 2003;49:255-257.
59. Warshaw EM, Nelson D: Prevalence of patch testing and methodology of dermatologists in the United States: Results of a cross-sectional survey. Am J Contact Dermatitis 2002;13:53-58.
60. Van Der Valk PGM, Devos SA, Coenraads PJ: Evidence-based diagnosis in patch testing. Contact Dermatitis 2003;48:121-125.
61. Cohen DE, Brancaccio RR: What is new in clinical research in contact dermatitis. Dermatologic Clinics 1997;15:137-148.
62. Mashiah J, Brenner S: A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute jeneralized exanthematous pustulosis. Arch Dermatol 2003;139:1181-1183.
63. Memon AA, Friedmann PS: 'Angry back syndrome': a non-reproducible phenomenon. Br J Dermatol 1996;135:924-930.
64. Belsito DV: The immunologic basis of patch testing. J Am Acad Dermatol 1989;21:822-829.
65. Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, Disch R, Bröcker EA, Blaser K, Akdis CA: Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of

- atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:839-846.
66. Agner T, Damm P, Skouby SO: Menstrual cycle and skin reactivity. *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 566-570.
67. Belsito DV: Allergic Contact Dermatitis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI . 6th ed. New York, McGraw Hill, 2003;1164-1180.
68. Fischer T: The art of patch testing. *Contact Dermatitis* 1990;23:221-223.
69. Larkin A, Rietschel RL: The utility of patch tests using larger screening series of allergens. *Am J Contact Dermatitis* 1998;9:142-145.
70. Francalanci S, Giorgini S, Ricci L, Sertoli A: Patch testing by additional series of allergens: Results of further experiences. *Am J Contact Dermatitis* 2001;12:203-207.
71. Wildemore JK, Junkins-Hopkins JM, James WD: Evaluation of the histologic characteristics of patch test confirmed allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;August:243-248.
72. Kamphof WG, Kunkeler L, Bickers SCE, Bezemer PD: Patch-test induced subjective complaints. *Dermatology* 2003;207:28-32.
73. Duarte I, Lazzarini R, Bedrikow R: Excited skin syndrome: study of 39 patients. *Am J Contact Dermatitis* 2002;13:59-65.
74. Giovanelli L, Bellandi S, Pitozzi V, Fabbri P, Dolara P, Moretti S: Increased oxidative DNA damage in mononuclear leukocytes in vitiligo. *Mutation Research* 2004;556:101-106.

75. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-LI J, Mancini AJ, Wagner AM, Chamlin SI, Paller AS: Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:760-766.
76. Turanlı AY: Ekzema. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O: 2'inci Baskı. İstanbul, Nobel Kitabevleri, 1994;266-279.
77. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatitis. Dermatology*. 2th ed. Berlin, Springer, 2000; 457-520.
78. Taylor JS, Maibach HI, Fisher AA, Bergfeld WF: Contact leukoderma associated with the use of hair colors. *Cutis* 1993;52:273-280.
79. Enk AH: Allergic contact dermatitis: understanding the immune response and potential for targeted therapy using cytokines. *Mol Med Today*. 1997;October:423-428.
80. Belsito DV: Allergic Contact Dermatitis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI . 6th ed. New York, McGraw Hill, 2003;1164-1180.