

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA VİTİLİGO VULGARİS VE ALOPESİ AREATA İLE
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. A. Nil PALANCI SAKARYA

TRABZON - 2013

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA VİTİLİGO VULGARİS VE ALOPESİ AREATA İLE
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. A. Nil PALANCI SAKARYA

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL**

TRABZON - 2013

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL'e, hastaların yönlendirilmesindeki yardımları nedeniyle Dermatolojisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sevgi BAHADIR'a, laboratuvar ortamının hazırlanmasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER'e, biyokimyasal çalışmaları yapan Sayın Dr. Selçuk YAMAN'a, hasta grubunu dermatolojik olarak değerlendiren ve yönlendiren Dermatoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, mali destek sağlayan Bilimsel Araştırma Proje Merkezi'ne, tüm Pediatri Anabilim Dalı hocalarıma, hastalardan örnek alımındaki yardımlarını unutamayacağım Sultan hemşireye, manevi desteğini esirgemeyen anneme, babama, eşime ve oğlum Arda'ya teşekkür ederim.

Dr. A. Nil PALANCI SAKARYA
Trabzon, 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Vitiligo Vulgaris.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....	2
2.1.3. Klinik Bulgular.....	4
2.2. Alopesi Areata.....	4
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etyoloji ve Patogenez.....	5
2.2.3. Klinik Bulgular.....	7
2.3. Vitamin D Metabolizması.....	7
2.3.1. Vitamin D Durumunu Etkileyen Faktörler.....	10
2.3.2. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi.....	10
2.3.3. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışındaki Fonksiyonları.....	11
2.3.3.1. Vitamin D'nin İmmun Sistem ve Otoimmün Hastalıklar Üzerine Etkisi.....	11
2.3.3.2. Vitamin D'nin Diğer Etkileri.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	17
3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi.....	17
3.2. Sistemik Değerlendirme.....	18
3.3. Örneklerin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler.....	19
3.4. İstatistiksel Analiz.....	20
3.5. Etik Kurul Onayı.....	21
3.6. Bilimsel Araştırma Proje Desteği.....	21
4. BULGULAR.....	22

5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	39
6.1. Sonuçlar.....	39
6.2. Öneriler.....	40
7. ÖZET	41
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR.....	43
10. EKLER	49

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo I. Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri	22
Tablo II. Hasta ve Kontrol Grubunun Kız Cinsiyete Göre Genel Özellikleri	23
Tablo III. Hasta ve Kontrol Grubunun Erkek Cinsiyete Göre Genel Özellikleri	23
Tablo IV. Vitiligo Vulgarisli Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri	23
Tablo V. Alopesi Areatalı Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri	24
Tablo VI. 25-Hidroksi Vitamin D ₃ Alt Gruplarına Göre Hasta Grubunun Biyokimyasal ve Klinik Özellikleri	24
Tablo VII. 25-Hidroksi Vitamin D ₃ Alt Gruplarına Göre Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Klinik Özellikleri	25
Tablo VIII. Hasta ve Kontrol Grubunun 25-Hidroksi Vitamin D ₃ Düzeylerine Göre Dağılımı	25
Tablo IX. Alopesi Areatalı, Vitiligo Vulgarisli Hastaların ve Kontrol Grubunun Tanı Anında, Vitamin D Tedavisinin Üçüncü ve Altıncı Ayında 25-Hidroksi Vitamin D ₃ , Parathormon, Kalsiyum Değerleri.....	25
Tablo X. Alopesi Areata ve Kontrol Grubunun Tanı Anında, Vitamin D Tedavisinin Üçüncü ve Altıncı Ayında 25-Hidroksi Vitamin D ₃ Değerleri	26
Tablo XI. Vitiligo Vulgaris ve Kontrol Grubunun Tanı Anında, Vitamin D Tedavisinin Üçüncü ve Altıncı Ayında 25-Hidroksi Vitamin D ₃ Değerleri	26
Tablo XII. Alopesi Areatalı Hastaların Lezyon Boyutları	28
Tablo XIII. Vitiligo Vulgarisli Hastaların Lezyon Boyutları	28
Tablo XIV. Hiperparatiroidi Saptanan Olguların Gruplara Göre Dağılımı	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Vitamin D metabolizması.....	9
Şekil 2. Vitamin D'nin Çeşitli İmmünolojik Yolaklar Aracılığı ile İmmun Sistem Üzerine Olan Etkileri.....	14
Şekil 3. Çalışmaya Alınan Olguların Dağılımı.....	19
Şekil 4. Vitamin D Tedavisi Alan Hasta ve Kontrol Grubunun 25-Hidroksi Vitamin D ₃ Düzeyleri.....	27
Şekil 5. Vitamin D Tedavisi Alan Hasta ve Kontrol Grubunun Parathormon Düzeyleri.....	27

KISALTMALAR

Th 1	: T- helper 1
Th 2	: T- helper 2
VDR	: Vitamin D reseptörü
Vitamin D₃	:Kolekalsiferol
Vitamin D₂	:Ergokalsiferol
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
PTH	:Parathormon
ALP	: Alkalen fosfataz
25(OH)D₃	: 25-hidroksi vitamin D ₃
1,25(OH)₂D₃	:1,25-dihidroksi vitamin D ₃ (= kalsitriol)
UV-B	: Ultraviyole-B

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenen steroid yapısında bir hormondur. Kalsiyum ve fosfor regülasyonunda etkilidir. Uzun yıllar vitamin D'nin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmış, son yıllarda yapılan çalışmalar ile vitamin D'nin kemik dokudaki fonksiyonları dışında, başka birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Günümüzde otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet ve bazı kanser türlerinde vitamin D eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir (1).

Otoimmün hastalıklarda T-helper 1 (Th 1) hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelir. Multipl skleroz, tip 1 diyabet ve inflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde de Th 1 hücreleri rol oynar. T-helper 2 (Th 2) hücreleri ise antikör aracılıklı bağışık yanıtta rol alır, interlökin-4 ve interlökin-5 sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazitler) konağın yanıtında Th 2 hücreleri gereklidir. Vitamin D reseptörlerinin (VDR) aktif T ve B lenfositleri, aktif makrofajlar ve dentritik hücreler gibi antijen sunan hücreler başta olmak üzere hemen bütün immün sistem hücrelerinde tanımlanmış olması vitamin D'nin immün regülasyonundaki rolüne dikkati çekmiştir (2). İlk kez Yang ve ark. (3) yüksek doz vitamin D'nin immünespresif etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Vitamin D'nin bu özelliği, otoimmün hastalıkların tedavisi ve kontrolünde yeni bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Vitamin D eksikliğinin otoimmün hastalıkların insidansında ve şiddetinde artış ile ilişkisi olduğu rapor edilmiştir. Çeşitli otoimmün hastalığı olan olgularda vitamin D düzeyleri çok düşük saptanmıştır (4). Alopesi areata (AA) ve vitiligo vulgarisin (VV) etyolojisinde otoimmünite rol oynar. Bu iki hastalık ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıran sadece birkaç çalışma vardır.

Çalışmamızın amaçları; yeni tanılı VV ve AA'lı çocuklarda vitamin D düzeylerini belirlemek ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamak, vitamin D düzeylerinin varsa VV ve AA'da lezyon boyutları ile ilişkisini ortaya koymak, vitamin D düzeyi düşük bulunan VV ve AA'lı hastalarda vitamin D tedavisinin lezyon boyutlarına etkisini değerlendirmek, böylece bu konuda literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitiligo Vulgaris

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

VV, edinsel ya da kalıtsal olabilen, sık rastlanılan, her yaş grubunda görülen ve deriye renk veren melanin pigmentinin kaybı sonucu oluşan bir pigment bozukluğu hastalığıdır. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen değişik büyüklük ve sayıda, iyi sınırlı, beyaz renkte maküllerle karakterizedir. Genel sıklık %0.14-8.8 civarındadır. Ülkemizde sıklığı %0.15-0.32 olarak bildirilmiştir. VV en sık görülen pigmenter bozukluktur. VV herhangi bir yaşta gelişebilir. Konjenital VV çok nadirdir. Vakaların %50'si 10 ile 30 yaşlar arasındadır. Her iki cins eşit oranda etkilenir. Pediatrik çağıdaki VV tüm hastaların %20'sini oluşturur (5,6).

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez

VV multifaktöryel ve poligenik özellikli bir hastalıktır. Otoimmün, sitotoksik, genetik, apoptotik, nöral, viral mekanizmalar ile serbest radikaller, melanositlerin endoplazmik retikulumunun fonksiyon ve yapısında defekt, melanosit büyüme faktörü eksikliği, melatonin reseptör aktivasyonu, melanositleri uyarıcı ve inhibe edici faktörlerin rolü ile ilgili teoriler vardır. Ancak kesin neden henüz belirsizdir. VV'nin patogenezinde öne sürülen temel teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır. Nöral, ototoksik ve otoimmün hipotez şeklinde üç temel hipotez ileri sürülmüştür. VV'nin birçok otoimmün hastalıkla birlikteliği vardır (5,6).

Nöral Hipotez

Bu hipotez VV'yi başlatabilen veya presipite edebilen etkenin stres ya da ciddi emosyonel travma olabileceği ve sinir uçlarından salgılanan nörokimyasal mediatörlerin pigment hücrelerini tahrip ettiği temeline dayanmaktadır. Melanositlerin de sinir hücreleri gibi embriyolojik olarak nöral krestten köken almaları nöral hipotezle örtüşen bir durumdur (6).

Ototoksik Hipotez

Bu hipotez melanin biyosentezi sırasında oluşan bazı toksik metabolitleri ortadan kaldıran doğal koruyucu mekanizmalarda bir defekte bağlı gelişen, melanin pigmentinin kendi kendini yıkması gerçeğine dayanmaktadır. VV'li hastaların kanlarında azalmış katalaz aktivitesi ve artmış epidermal radikal seviyesi oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Serbest radikallerin hasarından hücreleri korumada rolü olduğu bilinen glutatyon düzeyleri VV'li hastaların eritrositlerinde normal popülasyondan düşük bulunmuştur (7).

Otoimmün Hipotez

VV ile otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi ve derideki inflamatuvar değişiklikler otoimmün teorinin temelini oluşturmaktadır. VV patogenezinde humoral ve hücrel immünitede değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. VV ile birliktelik gösteren otoimmün hastalıkların %30'undan fazlasını graves hastalığı, hashimato tiroiditi gibi tiroid bozuklukları oluşturur. VV ile ilişkili diğer otoimmün bozukluklar pernisiyöz anemi, lupus eritematosuz, sistemik sklerosis, myastenia gravis, crohn hastalığı, primer biliyer siroz, Sjögren sendromu ve AA'dır. Diğer ilişkili hastalıklar addison hastalığı ve tip 1 diyabettir (8).

Kronik mukokutanöz kandidiazis ve/veya addison hastalığı ve/veya hipoparatiroidizm ile karakterize «otoimmün poliglandüler sendrom tip 1» ayrıca APECED (otoimmün poliendokrinopati, kandidiyasiz, ektodermal displazi) olarak bilinir. Bu hastalarda %13 oranında VV insidansı bildirilmiştir. Bu sendromlarla VV'nin birlikteliği otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (9).

Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas II human lökosit antijen (HLA) DR allelleri ile ilişkilidir ve VV'de benzer bir ilişki varlığı, VV'nin otoimmün bir hastalık olabileceğine dair başka bir kanıt olabilir. Melanositler MHC klas I ve II moleküllerini, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerini ayrıca; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinleri ve transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1) de salgılar. Bu bulgular melanositleri immün sistem içine çeker ve VV'nin immün sistemle bağlantısını destekler (8).

Mononükleer hücreler tarafından üretilen granülosit-makrofaj koloni-stimulan faktör (GM-CSF) de aktif VV'li hastalarda artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca otoimmün

hastalıklarda patojenik bir gösterge olan TNF- α 'nın VV'de arttığı gösterilmiştir. GM-CSF, endotelin, TNF- α , IL -1 α , IL-6, TGF- β melanosit büyümesini inhibe eder (8,10). Aynı zamanda aktif VV'li hastaların biyopsi örneklerinde CD4/CD8 oranında azalma gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda VV'li hastaların serumlarında melanositlerden üretilen antijenlere karşı antikorların varlığı ve bunların hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu antikorlar özellikle tirozinaza karşı oluşmaktadır. VV'de depigmentasyonun yaygınlığının melanositlere karşı oluşan antikorların seviyesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (8). Tüm bu bulgular VV'de otoimmün hipotezi desteklemektedir.

2.1.3. Klinik Bulgular

VV'de genellikle belirgin sınırlı, yuvarlakta oval veya lineer şekle kadar değişen, kenarları hafifçe fırçamsı veya aralıklı görünümde, çapları birkaç milimetre ile santimetre arasında olan ve genellikle diğer epidermal değişikliklerin olmadığı lezyonlar vardır. Renk genellikle uniform olarak süt beyazıdır. Sınırlar genellikle konveks olup depigmentasyon normalde pigmente olan deriye doğru ilerler. Lezyonlar vücudun her bölgesinde görülebilir ve karakteristik patern normalde hiperpigmente olan yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi alanlardır. Tekrarlayan sürtünme ve travma, el sırtları, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine neden olabilir (5).

2.2. Alopesi Areata

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

AA, vücutta kıllı herhangi bir alanı etkileyen, skarsız kıl kaybı ile kendini gösteren, kıl follikülünde T lenfositler aracılığıyla oluşan, otoimmün ve organ spesifik bir hastalıktır. AA normal populasyonda %0.1-0.2 oranında gözlenir ve insanlar yaşamları boyunca %1.7 oranında AA geçirme riskine sahiptirler. Hastalığın insidans ve prevalansında büyük coğrafik ve etnik farklılıklar vardır. AA'da ırk, cins ve yaş ayrımı yoktur. Hastaların çoğunda başlangıç, hayatın ilk üç dekadı içinde görülmekle birlikte, herhangi bir yaşta başlayabilir. Hastaların %60'ı ilk atağı 20 yaş altında geçirir. AA,

çocuklardaki dermatozların yaklaşık %6.7'sini oluşturur ve deri hastalıkları içinde üçüncü sırayı alır (11).

2.2.2. Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastanın genetik yapısı, atopik durumu, nonspesifik immün ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar ile muhtemelen emosyonel stresler olaya karışmaktadır. Ayrıca enfeksiyonlar, sitokinler, intrinsik anormal melanosit, keratinositler, nörolojik faktörler, nöropeptitler de etyolojide rolü olan faktörler olarak sayılabilir (11).

Genetik Faktörler

AA'da ailesel öykü varlığı %3 ile %42 arasındadır. Ayrıca AA'nın ikizlerde görülmesiyle ilgili birkaç vaka bildirilmiştir. AA'nın HLA ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. AA'nın HLA-DR ve HLA-DQ gibi klas II antijenlerle olan ilişki AA'da CD4 (+) T hücrelerin rolü olabileceğini göstermektedir (11). Koçak ve ark. (12) 40 hasta ve 60 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda HLA klas II antijenlerini araştırmışlar ve HLA-DR 16 sıklığını hasta grubunda yüksek bulmuşlardır.

AA'da erken başlangıç, hastalığın şiddeti, artmış ailesel insidans ile HLA DR 4, DR 11, DQ 7 arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Çeşitli genlerin hastalığa yakınlıkla veya hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Atopik olan AA'lı olgularda hastalık daha şiddetli ve prognoz kötü olabilir (13).

Otoimmünite

AA organ spesifik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. AA'nın otoimmün bir hastalık olduğuna dair doğrudan bulgu, erken dönemlerde kıl folliküllerinin alt uçları etrafındaki lenfosit infiltrasyonudur. Ayrıca erken dönemde lokal veya sistemik yolla verilen kortikosteroid tedavisi ile saç kaybı geriye döndürülebilir ve kontakt duyarlandırıncılarla immünoterapiye cevap verir. Başta tiroid hastalıkları ve VV olmak üzere birçok otoimmün hastalıkla birliktelik göstermesi de otoimmün etyopatogenezi desteklemektedir (14). AA'lı hastalarda %8-11'e varan sıklıkta tiroid hastalığı görülür. VV ile AA arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. AA'lı hastalarda VV görülme oranı 4 kat artmıştır. AA'lı hastalarda antitiroid, antinükleer antikorlar ve gastrik paryetal hücre antikoru varlığı bildirilmiştir. AA ile birlikteliği bildirilen diğer otoimmün hastalıklar; pernisiyöz anemi, diyabet, sistemik lupus eritematozus, myastenia gravis, liken

planus, çölyak hastalığı, poliendokrinopati sendromu tip I'dir (11). AA'nın etyolojisinde hem hümmoral immünite hem de hücresele immüniteden bahsedilmektedir.

a. Hümmoral immünite: AA ile hümmoral immünite ilişkisi ilk olarak, kıl folikülünün aşığı kısmının bazal membranında immunglobulin G ve kompleman birikiminin gözlenmesiyle düşünölmüştür (11). AA hastalarının serumunda, kıl folikülüne karşı dolaşan antikorlar, kıl follikül keratinosit ve melanositlerinde eksprese edilen bazı antijenler ve bu antijenlere karşı oluşun antikorlar normal kişilere göre daha sık ve yüksek oranda bulunur (14). Tobin ve ark. (15) AA'lı hastaların %100'ünde, kontrol grubunun %44'ünde pigmente kıl foliküllerine karşı serumda antikor saptanmıştır. AA'daki foliküler yapılarla karşı oluşun antikorlar CD4 (+) T hücrelerin kıl foliküllerini tanıdığıının bir işareti olabilir (16).

b. Hücresele immünite: Otoimmünite ile ilgili en güçlü direk bulgu, anagen kıl foliküllerinin intrafoliküler ve peribulbar bölgelerinde gözlenebilen T lenfositler, makrofajlar ve langerhans hücre infiltrasyonudur. AA'nın gelişiminde önemli rol oynar. Hücresele immünite ile ilgili araştırmalar periferik kandaki bulgular üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışmada, AA'da dolaşun T-süpresör hücre sayısının azaldığı, total (CD3+) T lenfosit ile T helper (CD4 +) hücre sayısının normal olduğu saptanmıştır (13,14). AA'lı hastalarda anagen kıl foliküllerindeki çeşitli yapılarla karşı yüksek seviyede otoantikorlar ve T helper /T süpresör oranında artış yanında genetik yatkınlık söz konusudur. Ayrıca ciddi kombine immün yetmezliği (SCID) olan farelere T lenfosit kültürlerinin transferi ile alopesi areatanın oluşması, AA'nın organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir (17). Oтореaktif T hücreleri tarafından epidermal keratinositler ve dermal papilla hücreleri tarafından üretilen IL1- α ve TNF- α , kıl folliküllerinin büyümesini inhibe eder ve in vitro olarak AA'da görölene benzer şekilde follikül morfolojisinde değişiklik yapar. Th-1 hücreler interferon gamma ve IL-2, Th-2 hücreler ise IL-4 ve IL-5 üretirler. AA'da interferon gama, IL-2 ve IL1- α yüksek bulunmuştur (13,16). Tüm bu bulgular AA'nın otoimmün bir hastalık olduğuna dair kanıt oluşturmaktadır.

Emosyonel Stres ve Diğer Faktörler

AA'lı olgularda, hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması sık gözlenen bir bulgudur. Akut stresin ve kortikotropin salgılayıcı hormonun mast hücre degranülasyonunu ve vasküler permeabilityyi artırdığı deneysel olarak ortaya konmuştur. AA'da benzer bir durumun söz konusu olduğu düşünölmektedir. AA'da diş hastalıkları,

tonsillit gibi fokal enfeksiyon odaklarının, sitomegalovirüs enfeksiyonunun, substans-P ve kalsitonin gen ilişkili peptit gibi immünmodülatör nöropeptitlerin düşük olması, anormal melanosit ve keratinositlerin etyolojide rolü olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (18).

2.2.3. Klinik Bulgular

AA lezyonları, küçük yama şeklindeki saç dökülmelerinden, tüm vücut kıllarının dökülmesine kadar gidebilen değişik klinik formlarda olabilmektedir. Saçlı deride endürasyon, skuam ve foliküllerde kayıp yoktur. En sık %60 oranında saçlı deride görülür. Ayrıca sakal bölgesi, kaş, kirpikler ve vücudun diğer kıl bulunan bölgeleri de etkilenebilir. Çoğunlukla asemptomatiktir ancak olguların küçük bir kısmında kaşıntı, hassasiyet, yanma hissi ve ağrı ile birlikte hafif bir parestezi görülebilir. Hastalık, tüm saçlı deriyi tutarsa «alopesi totalis», tüm vücut kıllarını tutarsa «alopesi universalis» olarak adlandırılır. AA'lı hastalarda tırnak bozuklukları da görülebilir (%7-66) (18).

2.3. Vitamin D Metabolizması

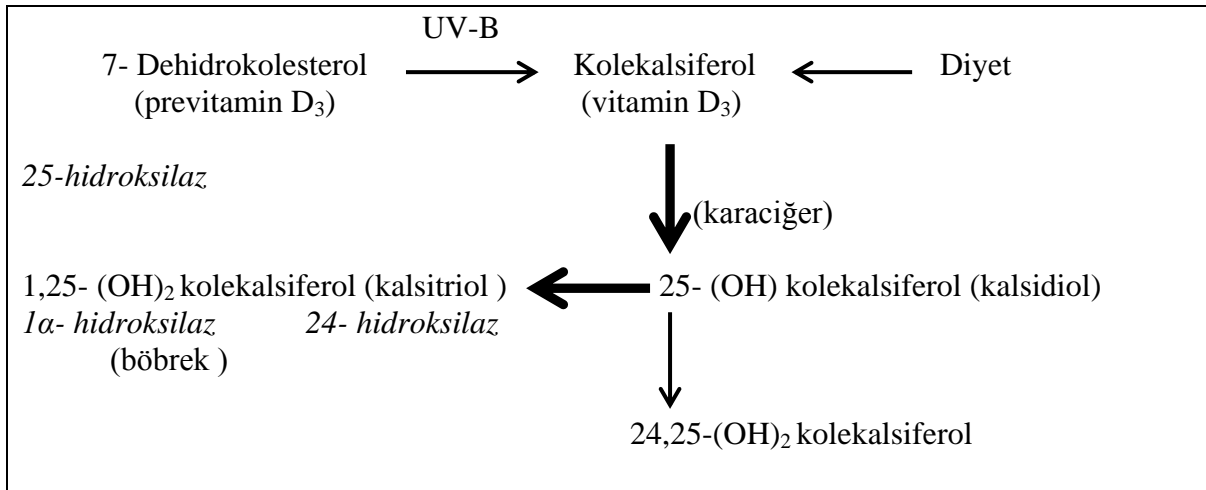
Vitamin D diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir. Vitamin D'nin %80-90'ı ultraviyole-B (UV-B) ışını etkisiyle epidermiste kolekalsiferol (vitamin D₃) olarak sentezlenirken, %10-20'si ise ergokalsiferol (vitamin D₂) olarak besinlerle alınır. İleri yaş, koyu cilt, koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanımı ya da kapalı giyim tarzı vitamin D üretimini kısıtlamaktadır. Ayrıca yaşanan coğrafi enlem, mevsimler, güneşte kalış süresi üretimini etkilemektedir (1,19).

Vitamin D öncüsü olarak bildiğimiz 7-dehidrokolekalsiferol (7-DHK) yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur; diyetten bitkisel kaynaklı vitamin D₂ olarak alınır ya da solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle epidermiste 7-DHK vitamin D₃'e dönüşür. Vitamin D₃ epidermiste oluştuğunda, dermo-epidermal bileşkeden dolaşıma taşınır ve vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır. Deriden gelen vitamin D₃ ile diyetle gastrointestinal sistemden vücuda giren vitamin D₂ önce karaciğer parankiminde 25-hidroksilaz enzimi vasıtasıyla 25-hidroksi-vitamin D₃ [25(OH)D₃]’e dönüşür. 25(OH)D₃ dolaşımda bulunan başlıca vitamin D metabolitidir ve vitamin D'nin serumdaki en iyi göstergesidir. Böbrekte 25(OH)D₃, serum kalsiyum (Ca),

fosfor (P) ve parathormon (PTH) konsantrasyonlarına bağımlı olarak 1α -hidroksilaz enzimi ile aktif hormon olan $1,25$ -dihidroksi vitamin D_3 [$1,25(OH)_2D_3$ = kalsitriol]'e dönüşür. 1α -hidroksilaz enzim düzeyi, PTH tarafından kontrol edilir, PTH'nin sentezi serumdaki Ca ve P ile regüle edilir. Bu enzimi sentezleyen sitokrom P450 gen ailesinden CYP1 geni, kromozom 12q13 bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları “vitamin D bağımlı raşitizm tip 1”den de sorumludur. Kemikte osteositlerden salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23, Ca mobilizasyonunu sağlamak üzere artmış olan PTH ve 1α -hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak $1,25(OH)_2D_3$ sentezini baskılar. Normal veya yüksek serum Ca ve P konsantrasyonunda, $1,25(OH)_2D_3$ düzeyi arttığında renal 24-hidroksilaz aktive olur ve tubulus hücresinde $24,25(OH)_2D_3$ oluşarak $1,25(OH)_2D_3$ sentezi azalır (1,20,21). Vitamin D metabolizması Şekil 1’de gösterilmiştir. $1,25(OH)_2D_3$ 'ün en önemli etkisi barsaktan Ca ve P emilimini arttırmaktır. $1,25(OH)_2D_3$ ile barsaktaki reseptörleri arasındaki etkileşme barsak mukozasındaki kalsiyum bağlayıcı protein (kalbindin) aracılığı ile olmaktadır (20). Aktif VDR birçok dokuda (hipofiz, overler, deri, mide, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler, aktive T ve B lenfositler başta olmak üzere 30’dan fazla dokuda) tanımlanmıştır. Aktif vitamin D barsaklardan Ca ve P emilimini sağlayarak, PTH ile birlikte organizmanın Ca ve P homeostazını sağlar ve böylece kemik mineral dansitesinin optimal düzeyde idamesine katkıda bulunur. Vitamin D etkisinin ortaya çıkması için steroid reseptör ailesinin bir üyesi olan VDR ile birleşerek etkileşimi gerekir (21). Aktif vitamin D hücre içinde nükleer reseptörle etkileşime girer ve retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta “ $1,25(OH)_2D_3$ -VDR-RX” kompleksi oluşur. Her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. Böylece, aktif vitamin D nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan “vitamin D cevap elemanına (responsive element, VDRE)” bağlanır. Sonuçta, $1,25(OH)_2D_3$ -VDR-RXR-VDRE etkileşimi ile barsaklarda kalsiyum kanallarının ve kalbindinin ekspresyonu gerçekleşir ve kalsiyum emilimi sağlanır. Aktif vitamin D ince barsaklardan fosfor emilimini de artırır (21). Diyetteki Ca alımı yetersiz olduğunda aktif vitamin D osteoblastlar üzerindeki VDR ile etkileşerek Ca homeostazisini sağlar. $1,25(OH)_2D_3$ osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kapp B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Diyetle

kalsiyum alımı yetersiz olduğunda vitamin D osteobastlardan RANKL (RANK ligand) ekspresyonunu artırarak, preosteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanmakta ve preosteoklastlardan matür osteoklastların oluşumu gerçekleşmektedir. Böylece, hipokalsemiye kemikten Ca çözülerek dolaşıma geçerek normokalsemiyi sağlamaya çalışır. Ca eksikliğinde PTH da artarak benzer şekilde kemik dokuda RANKL/RANK reseptörü üzerinden Ca homeostazı üzerinde etkili olmaktadır (21, 22). 1,25(OH)₂D₃ vitamini, VDBP'ne bağlanarak hedef dokulara taşınır. Plazmadaki VDBP miktarı, sirkülasyonda bulunan vitamin D ve metabolitlerinin 20 katıdır. 25(OH)D₃ veya 1,25(OH)₂D₃'nin total miktarının sadece %1'inin dolaşımda serbest bulunması, vitamin D intoksikasyonuna karşı koruyucu bir mekanizmadır (23).

Vitamin D eksikliğinde diyetdeki kalsiyumun sadece %10-15'i ve fosforun %60'ı bağırsaktan emilir. Vitamin D eksikliği ilerlerse, paratiroid bezler uyarılır ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir. PTH etkisiyle 1,25(OH)₂D₃ yapımı artar ve bu klinik tabloyu daha ağırlaştırır. PTH aynı zamanda fosfatüriyi artırır ve serum fosfor düzeyi azalırsa kemik matriks kollajenin yetersiz mineralizasyonu ile çocuklarda raşitizm ortaya çıkar (20).



Şekil 1. Vitamin D metabolizması

2.3.1. Vitamin D Durumunu Etkileyen Faktörler

Ultraviyole ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7-DHK miktarını etkileyen faktörler, ciltte vitamin D yapımını da etkiler. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; coğrafi enlem, deniz seviyesi, mevsimler, günün farklı saatleri (11.00-15.00 arası vitamin D sentezi açısından

en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, hava kirliliği, bulutlar, aerosoler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı) olarak sıralanabilir. Cilt tipi, yaş, cinsiyet, giyim tarzı ve koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanımı kişisel faktörler olarak sayılabilir (24).

Zenith açısındaki artma UV-B ışınlarının daha uzun yol kat etmesine neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) 35. paralelin üzerinde yaşayan insanlarda derideki vitamin D sentezinin neden durma noktasına geldiğini açıklamaktadır. Ayrıca ozon tabakası UV-B dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır (24). Ciltte melanin miktarı artıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir. Giysiler, ultraviyole ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Örtülü giyim tarzını benimseyenlerde vitamin D eksikliği daha sıktır (25). Kapalı alanlarda geçirilen sürenin artması ve açık alanlarda geçirilen zamanın azalması ile gün ışığına maruziyet azalmakta, bu da vitamin D sentezini azaltmaktadır. Pencere camları da UV-B ışınını engellemektedir. Koruma faktörlü güneş kremleri UV-B ve son zamanlarda UV-A (321-400 nm) ışınlarını da absorbe etmek için üretilmiştir. Bu ürünler vitamin D yapımını engellemektedir ve bu ürünleri düzenli kullananlarda, kullanmayanlara göre vitamin D düzeyleri daha düşüktür.

Besinlerde vitamin D yeterli miktarda bulunmadığından eksikliği kolaylıkla gelişir. Bu nedenle bazı Avrupa ülkelerinde peynir, süt ve margarin gibi günlük tüketim ürünleri vitamin D ile zenginleştirilmektedir (1).

2.3.2. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Erişkin ve çocukların yaklaşık %50'si vitamin D eksikliği riski altındadır ve günümüzde vitamin D eksikliği dünya çapında bir epidemi olarak kabul edilmektedir. Vitamin D eksikliği, yetersizliği ya da fazlalığını saptamak için vitamin D

durumunun en iyi göstergesi olan serum 25(OH)D₃ düzeyi ölçülür (1). Vitamin D yetersizliği ya da eksikliğin kesin sınırı açısından tam bir uzlaşma yoktur. Genel olarak Ca ve PTH düzeyinin normal aralıkta sabit tutabilen vitamin D düzeyleri yeterli olarak kabul edilir. İdeal 25(OH)D₃ düzeyi 50 ng/ml civarındadır (30). Yeterli 25(OH)D₃ düzeylerinde serum PTH'sı normal sınırlar içinde seyrederek ve 25(OH)D₃ 31 ng/ml iken PTH platosu oluşur.

PTH düzeyini sabit tutabilen 30 ng/ml 25(OH)D₃ düzeyi «vitamin D yetersizliği» için sınır kabul edilebilir (26). Serum 25(OH)D₃ düzeyinin 20-30 ng/ml olması «vitamin D yetersizliği», 25(OH)D₃ < 20 ng/ml olması «vitamin D eksikliği» olarak tanımlanır. Serum 25(OH)D₃ düzeyi 10-20 ng/ml arasında kemik histolojisinde değişimlerin başladığı ve PTH'nin hafif düzeyde (%15) yükseldiği gözlenen «hafif vitamin D eksikliği» olarak tanımlanır. 25(OH)D₃ < 10 ng/ml ise «ağır vitamin D eksikliği» olarak tanımlanmaktadır (26,27). Vitamin D yetersizliği durumunda PTH düzeyindeki yükseklik uzun sürerse kemik dokusunda kayıplara neden olabilir (26).

Genel olarak serum 25(OH)D₃ düzeyinin ≥ 150 ng/ml'den üzerinde olması vitamin D hipervitaminozu olarak kabul edilir ve intoksikasyon bulgularının ortaya çıkmasına sebep olan 25(OH)D₃ düzeyinin yüksek seyretmesi ince barsaktan Ca emilimini artırmakta, daha önemlisi kemiklerden Ca mobilizasyonu ile şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır (28).

2.3.3. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışındaki Fonksiyonları

2.3.3.1. Vitamin D'nin İmmun Sistem ve Otoimmün Hastalıklar Üzerine Etkisi

Son 20 yılda yürütülen çalışmalar vitamin D'nin, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerine olan klasik fonksiyonu dışında; hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immunomodülasyon gibi başka biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Periferik kan mononükleer hücrelerinde VDR'nin tespitiyle ve aktive olmuş dendritik hücrelerin vitamin D sentezlediği saptanınca immün sistemin regülasyonunda vitamin D'nin rolü olduğu düşünülmüştür (29). VDR mononükleer hücreler, dendritik hücreler, antijen sunan hücreler, aktive T ve B lenfositlerinde, ayrıca primer lenfoid organlar olan kemik iliği ve timusta da bulunduğu gösterilmiştir. İlk kez Manolages ve ark. (30) tarafından lenfositlerin önemli miktarda VDR içerdiği gösterilmiştir. VDR, CD4 (+)

lenfositlerde anlamlı oranda bulunur. T helper hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve iki subtipi mevcuttur (Th 1 ve Th 2) (29). Th 1 hücreler hücreyel bağışık yanıtta rol oynar ve IFN- α , IL-2 ve TNF- α sekrete eder. Th 1 hücreler vücudun kendi hücrelerine karşı immün yanıtta, otoimmün hastalıkların oluşumunda ve greft reddinde rol oynamaktadır. Th 2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, IL-4, IL-5, IL-13 sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere konak yanıtında Th 2 hücreleri görev alır. Th 1 ve Th 2 hücreler 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün direkt hedefleridir (31).

CD4 hücreleri düşük konsantrasyonlarda VDR eksprese ederler, aktive olduklarında bu ekspresyon beş kat artar. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün edinilmiş antijen spesifik immün yanıtta etkisi özellikle Th 1 kolunu içeren T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu ile olur (31). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'nin CD4(+) T hücrelerine eklenmesi ile, sitokin üretimi ve Th 1 hücre proliferasyonu inhibe olur. 1,25(OH) $_2$ D $_3$; IL-2 ve CD4 (+) T hücreleri tarafından IFN- α salgılanmasını azaltır, IL-5 ve IL-10 üretimini teşvik eder, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün Th 1 fenotipini baskılayıp Th 2 fenotipini güçlendirerek Th 1 aracılı otoimmün hastalıkları baskıladığını gösterilmiştir (31).

Vitamin D'nin; Th 1, Th 17 ve regülatuar T hücre (Treg) alt tipleri üzerine etkileri gösterilmiştir. 1,25(OH) $_2$ D $_3$, periferik öztoleransın korunması için gerekli olan Treg oluşumu ve fonksiyonunu artırarak otoimmün hastalıkları baskılar, Treg sayısını artırır ve T lenfosit aktivasyonunu inhibe eden IL-10 salgısını artırır (32). Th 17 hücreleri otoimmün reaksiyonlarda IL-6, IL-1 ve TNF- α 'ya ek olarak Th 1 hücre migrasyonunu stimüle eden kemokinleri de indükleyerek rol oynarlar. Uyarılma sonrası, Th 17 hücreleri IL-17, IL-21 ve IL-22 üretir, IL-23 reseptörü eksprese eder. 1,25(OH) $_2$ D $_3$, IL-6 ve IL-17 salınımını engelleyerek Th 17 fonksiyon ve farklılaşmasını engellemiş olur (33). Vitamin D makrofajlardan IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımını azaltır, fagositozu uyarır, fakat makrofajların ve dentritik hücrelerin lenfositlere antijen sunma kapasitelerini azaltır, bunu hücre yüzeyindeki MHC-klas II ekspresyonunu azaltarak yapar (34). Vitamin D'nin lenfosit proliferasyonunu azalttığı ve immunglobulin üretimini baskıladığı in vivo olarak gösterilmiştir. Monositler, lenfositler ve NK hücreler üzerinde aktivasyonu baskılayıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Dentritik hücreler immün cevabın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. 1,25(OH) $_2$ D $_3$, dentritik hücrelerle de etkileşime girerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynar. İn vitro olarak, IL-12 ve IL-23 sekresyonunu azaltmakta ve IL-10 salınımını artırmaktadır. Ayrıca antijen sunan hücrelerin

antijen sunumu özelliğini ve T lenfosit uyarı kapasitesini düşürmektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ monositlerde proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 ve IL-12) ekspresyonunu inhibe etmektedir. Vitamin D'nin çeşitli immünolojik yollar aracılığı ile immün sistem üzerine olan etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

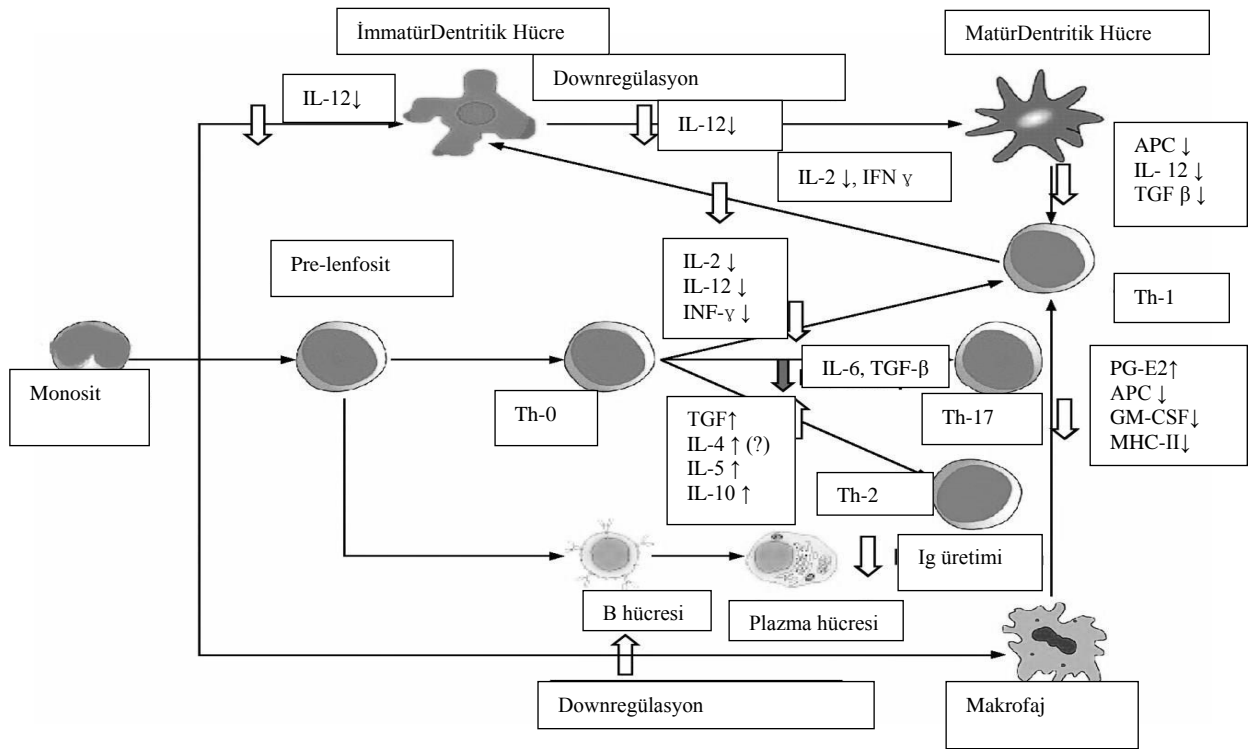
Dentritik hücrede oluşan bu sitokin paterni Th 2 ilişkili bir yanıt ortaya çıkarmaktadır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ miyeloid seri hücrelerinden, keratinosit, nötrofil ve bronşial epitelyum hücrelerinden katelisin (cathelicidin, CAMP) isimli antimikrobial bir peptidin üretimine neden olmaktadır. Aktif vitamin D monositlerde reaktif oksijen üretimini artırmaktadır. Yine uyarılabilir nitrik oksid üretimini etkilemekte ve bakterilerin öldürülmesinde rol almaktadır. Aktive olmuş ve farklılaşmış monositlerde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ degradasyonunda major rol oynayan 24-hidroksilaz enzimi aracılı yıkıma karşı direnç mevcuttur. Bu dirençte IFN- α rol oynamaktadır. Makrofajlarca üretilen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, IFN- α 'nın fonksiyonlarına aracılık eden "Signal Transducers and Activators of Trascription (STAT-1)" molekülünün meydana getirdiği etkiler ile sinerjistik etkiler doğurur (35). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, antibakteriyel, antitümoral ve antiviral etkilerinde kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan C/EBP α 'yı indükler. Monosit-makrofaj seri hücrelerde, C/EBP α 'nın indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde rol oynar (36).

Vitamin D'nin immunomodulator etkileri, çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon modellerinde, graft rejeksiyon gelişimini önlemede kullanılmasını gündeme getirmiş ve çoğu deney modelinde etkinliği kanıtlanmıştır. Otoimmün hastalıklardan biri olan romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmada, kan $25(\text{OH})\text{D}_3$ seviyesi %60 oranında düşük bulunmuştur (37). Romatoid artritli hastalara vitamin D verilmesi ile CRP, IL-6 ve TNF- α seviyesinde azalma tespit edilmiş, ayrıca romatoid artrit ağırlığı ile vitamin D serum konsantrasyonları ilişkili bulunmuştur (38).

Non-obez diyabetik (NOD) farelerde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve analoglarının kullanımı ile tip 1 diyabet gelişimi engellenmiştir. NOD farede, vitamin D eksikliği, tip 1 diyabetin daha erken ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine neden olmuştur (39). Yaşamın erken döneminde vitamin D eksikliği veya raşitizm gelişen çocuklarda, daha ileri dönem de diyabet geliştirme risklerinde 3 kat artış olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, yaşamın erken döneminde vitamin D alımı ile tip 1 diyabet gelişme riski arasında da ters ilişki gösterilmiştir (40). Bir çalışmada ülseratif kolitli hastaların %15'inde ve crohn hastalığı

olanların %27'sinde serum 25(OH)D₃ seviyesi düşük bulunmuştur (41). Psöriazis, vitamin D tedavisinin başarılı bulunduğu ve Th 1 immün yanıt artışı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Topikal vitamin D analogları psöriazis tedavisinde etkili bulunmuştur (42). Bir başka çalışmada vitamin D takviyesi alan kadınların, MS riski almayanlara göre %40 daha az bulunmuştur (43).

Yeni tanı almış SLE'li hastalarda 25(OH)D₃ düzeyleri kontrollere göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Düşük vitamin D düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon da olması nedeniyle SLE'li hastalarda vitamin D eksikliğinin tedavisi önemlidir (44).



İnflammatör dendritik hücre (DC), T hücresi, B hücresi, plazma hücresi, makrofaj, antijen presenting cells (APC). IL, interleukin; PG, prostaglandin; Ig, immünglobulin; GMCSF, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör; MHC, major histokompatibilite kompleksi; IFN γ , interferon γ ; TGF- β , transforming growth faktör- β (TGF- β).

Şekil 2. Vitamin D'nin Çeşitli İmmünolojik Yolaklar Aracılığı ile İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri

2.3.3.2. Vitamin D'nin Diğer Etkileri

Vitamin D'nin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri: VDR ve kalbindin pankreatik betaVDR ve kalbindin pankreatik beta hücrelerinde de tanımlanmıştır (2). Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (45). Hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)₂D₃ desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir. Hayatlarının ilk yılında 2000 IU/gün vitamin D verilen çocuklarda tip 1 diyabet oluşma riskinin %78 azaldığı 31 yıllık takip sonucu anlaşılmıştır. Tip 1 diyabetli çocuklarda 25(OH)₂D₃ düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (40). Vitamin D eksikliğinin insülin direncine, pankreatik beta hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık yarattığı da saptanmıştır (46).

Vitamin D'nin Enfeksiyonlar Üzerine Etkileri: 1,25(OH)₂D₃ güçlü bir immünomodülatördür. Yakın zamanda yapılan araştırmalar vitamin D'nin sitokin sisteminin, antimikrobiyal peptidlerin, monosit-makrofaj sisteminin jenerasyonunda gerekli olan bir ara madde olduğu olasılığını gündeme getirmiştir (47). Vitamin D'nin immünomodülatör etkisi ile ilgili ilk deliller; düşük 25(OH)D₃ düzeyleri olanların M.tuberculosis enfeksiyonuna daha hassas olduğunun ve hastalığı daha ağır geçirdiğinin fark edilmesiyle gündeme gelmiştir. Vitamin D eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bilinmektedir (48). Raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu gösterilmiştir (49). Üst solunum yolu enfeksiyonlarının 25(OH)D₃ düzeylerinin daha fazla düşük olduğu kış aylarında en sık görüldüğü gösterilmiştir (50).

Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi: Vitamin D kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini renin-anjiyotensin sistemini regüle ederek, vasküler düz kasın proliferasyonu sağlayarak, inflamasyonun ve insülin rezistansının azaltılması gibi etkileri ile gösterir. Bazı gözlemsel çalışmalarda vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu ve inme, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler olaylara bağlı ölümler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

Vitamin D'nin Kanser Üzerine Etkisi: Güneş ışığı ile prostat ve kolon kanserli hastalardaki mortalite arasındaki ters ilişki olup, vitamin D kanserde potansiyel yararlı etkilerinden dolayı önerilmektedir. Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar vitamin D'nin

en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere birçok kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (52).

Vitamin D'nin Astım Üzerine Etkisi: Vitamin D eksikliğinin astım semptomlarında artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Gebelik sırasında alınan yüksek doz vitamin D'nin süt çocukluğunda tekrarlayan hışıltı ataklarının azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (53). Vitamin D steroid dirençli astımda glukokortikoid direncini tersine çevirip, immunoterapinin etkinliğini artırır.Yapılan çalışmalarda VDR'ni kodlayan genlerdeki polimorfizmin astım fenotipi ile ilişkisi bulunmuştur (54).

3. MATERYAL VE METOD

Trabzon ve çevresindeki illerden başvuran 6-18 yaş arasındaki VV ve AA tanısı alan çocuklar ile aynı cinsiyet ve yaş grubundaki sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak alındı. Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı.

3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi

Bu çalışmaya 01.07.2011-01.07.2012 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 6-18 yaş arası, yeni tanılı, 30 VV ve 30 AA'lı çocuk alındı. Daha önce herhangi bir dermatolojik tedavi alanlar (psoralen ultraviyole-A= PUVA gibi), son 6 ay içinde glukokortikoid, antiepileptik, kalsiyum, vitamin D gibi kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanım öyküsü olanlar, herhangi bir sistemik ya da otoimmün hastalığı ve obezitesi olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubunda ise, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilen 60 sağlıklı çocuk hasta grubu ile eş zamanlı olarak alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak, basit üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile çocuk acil servisine başvuran, klinik ve laboratuvar bulguları ile başka bir patoloji saptanmayan veya herhangi bir yakınma ile polikliniğe başvuran hastaların sağlıklı yakınlarından seçildi. Tez sahibi hekim tarafından başvuru anında tüm hastalara ve kontrol grubuna vitamin D durumunu etkileyebilecek, beslenme, sportif aktiviteler, gün ışığından yararlanma durumu ve süresi, çocukluk döneminde vitamin D kullanımı gibi soruları içeren anket formları, aileler ve çocuklara sorular yöneltilerek uygulandı. Ailelerden çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş onam alındı (Ek 1-2).

Anketlerin içerikleri değerlendirilirken çocukluk çağında kemik hastalığı olup olmadığı, beslenme alışkanlıkları (süt ve süt ürünleri, balık tüketimleri [her gün, gün aşırı veya daha az], gazlı içecek tüketimleri [her gün, gün aşırı veya daha az]), herhangi bir spor alanında özel kursa katılımları (günde bir-iki saat ya daha az), fiziksel aktiviteleri (her gün bir-iki saat ve haftada bir veya daha az), güneş ışığından yararlanmasını değerlendirmek için dış ortamda ne kadar zaman harcadıkları (günde bir iki saat veya daha az) şeklinde alt gruplar oluşturularak kıyaslandı.

3.2. Sistemik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun sistemik muayeneleri ve antropometrik değerlendirmeleri yapıldı. Ağırlık ölçümleri elektronik tartı kullanılarak kilogram cinsinden, boy ölçümleri taşınabilir harpender stadiyometresi ile cm cinsinden, vücut kitle indeksi (VKİ); ağırlık (kg) /boy (m)² formülüyle hesaplandı. Pubertal evrelemleri Tanner evrelemesine göre yapıldı. VKİ için ulusal persentil cetvellerinden yararlanıldı (55). Vitamin D eksikliği saptanan hastalarda tibial ve sternal hassasiyet değerlendirildi. AA'lı ve VV'li olguların lezyon lokalizasyonu ve boyutu tedavi öncesi ve sonrası sistemik muayeneye kaydedildi.

Lezyonların alan boyutu «nokta sayımı= point counting» yöntemi ile yapıldı (56). Lezyonların sınırları tükenmez kalem ile çizildikten sonra lezyon üzerine yerleştirilmiş bir kağıt üzerine geçirildi. Alan hesabı için noktalı alan ölçüm cetvelleri kullanıldı. Bu cetvel eşit aralıkta noktaların basılı olduğu şeffaf bir asetattı. Kağıt üzerine çizilmiş yapının üzerine rasgele olarak atıldı ve ilgilenilen yapıya isabet eden noktalar sayılarak alan hesaplandı. Cetvelde noktaları temsil eden (+) işaretleri kullanıldı. Noktaların sayısını değerlendirmek için yansıtılan alan ile kesişen noktalar sayıldı. Eğer (+) işaretinin sağ üst köşesi belirlenen alan içinde görülürse hesaplamaya dahil edildi. Her lezyonun toplam alanı (+)'lı asetat kağıdı üzerindeki alanda noktaların sayılmasıyla hesaplandı. (+)'lı asetat kağıdı üzerindeki noktaların temsil ettiği alan 0.3 cm² idi.

«Yüzey alanının boyutu= Bir noktanın alanı x Toplam nokta sayısı» formülü ile hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası lezyon boyutunun alanı kaydedildi. AA'lı çocuklar için saç dökülmesinin durması ya da yeni saç oluşumu, VV'li çocuklarda ise yeni pigmentasyon oluşumu tedaviye yanıt olarak değerlendirildi. Hastaların rutin (hemogram, serbest tiroksin, tirotropin, ferritin, vitamin B12 gibi) tetkikleri sırasında alınan kan örneğinden ilave olarak, 25(OH)D₃, PTH, ALP, kalsiyum ve fosfor çalışıldı. Tanı anında tetkikleri alındıktan sonra tüm hastalara topikal tedavi (VV'de topikal steroid veya takrolimus, AA'da topikal steroid veya minoksidil), ayrıca vitamin D eksikliği olanlara aşağıda belirtildiği gibi;

-25(OH)D₃ düzeyi 10-20 ng/ml arasında ise 1500 IU/gün,

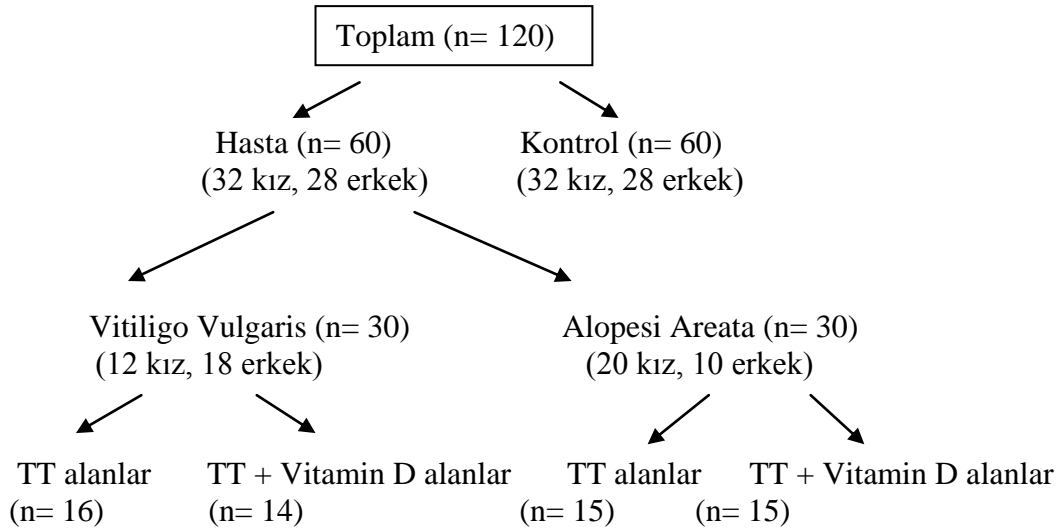
-25(OH)D₃ düzeyi < 10 ng/ml ise 3000 IU/gün vitamin D tedavisi başlandı.

25(OH)D₃ düzeyi ≥ 30 ng/ml «normal», 25(OH)D₃ düzeyi 20-29 ng/ml «vitamin D yetersizliği», 25(OH)D₃ düzeyi < 20 ng/ml «vitamin D eksikliği», 25(OH)D₃ düzeyi < 10 ng/ml «ağır vitamin D eksikliği» olarak tanımlandı

Böylece hastalara aldıkları tedaviye göre;

1) Sadece topikal tedavi alanlar,

2) Topikal tedavi ile birlikte vitamin D tedavisi alanlar şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan olguların dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Her iki grup kıyaslanarak vitamin D tedavisinin lezyon boyutlarına (AA'lı hastalar için yeni saç oluşumuna ya da saç dökülmesinin durması, VV'li hastalarda ise yeni pigmentasyon oluşumu ya da depigmente alan boyutunda değişiklik olup olmaması) etkisi değerlendirildi. Üçüncü ve altıncı aylarda aynı klinik ve biyokimyasal parametreler yeniden değerlendirilerek kaydedildi, tedaviye uyumları sorgulandı. Lezyon boyutları ise tanı anında ve tedavinin altıncı ayında değerlendirilerek kaydedildi.



(TT: topikal tedavi)

Şekil 3.Çalışmaya Alınan Olguların Dağılımı

3.3. Örneklerin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler

Sistemik muayeneleri yapılan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun sabah saat 08⁰⁰-09⁰⁰ arasında venöz yoldan 10 ml kan örneği alındı. Örnekler serum eldesi için pıhtılaşmak üzere 15-20 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm hızda 15 dakika santrifüj (NF-2000 NÜVE, TR) edildi ve elde edilen serum örnekleri biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı.

Eppendorf tüplerine bölünerek -80°C'de U 570 Premium Ultra Low Temperature Freezer marka dondurucuda saklandı. Serum örneklerinden rutin olarak çalışılan serbest tiroksin, tirotropin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve vitamin B12'ye ek olarak 25(OH)D₃, Ca, P, ALP ve PTH ölçümleri yapıldı. 25(OH)D₃ ölçümleri yüksek basınçlı likid kromatografisi (highpressure liquid chromatography= HPLC) yöntemi kullanılarak (Thermo, Immuchrom GmbH, Germany) yapıldı. HPLC ayırımı izokratik yöntemle 30°C'de ters faz kolonu (IC3401rp) ile yapıldı. Kromatogramlar UV-detektörü ile takip edildi. Sonuçlar serum kalibratörü ile "iç standart" yöntemi kullanılarak hesaplandı. Yöntemin tayin içi varyasyon katsayıları (%CV) 22.6 ng/ml'de %2.6 ve 41.9 ng/ml'da %1.5 iken, tayinler arası %CV'si 21.6 ng/ml'de %4 ve 42.2 ng/ml'da %3.6 idi. Kalsiyum, kolorimetrik yöntem ile (Roche Diagnostic, Mannheim, USA) ölçüldü ve üretici firmanın referans aralığı 8.5-10.6 mg/dl idi. Tayin içi %CV değerleri 13.4 mg/dl'de %0.3 iken, 9.82 mg/dl'de %0.7, tayinler arası %CV değerleri 13.4 mg/dl'de %1.3 iken, 9.82 mg/dl'de %1.2 idi. Fosfor, kolorimetrik yöntem ile (Roche Diagnostic, Mannheim, USA) ölçüldü ve üretici firmanın referans aralığı 2.3-4.7 mg/dl, tayin içi %CV'si 8.31mg/dl'de %0.6 iken, 4.84 mg/dl'de %0.7 idi. Alkalen fosfataz kolorimetrik yöntem ile (Cobas 8000, Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, USA) ölçüldü. Kolorimetrik yöntemde p-nitrofenil fosfat substratı ve 2-amino-2-metil-propanol (AMP) belirli oranlarda kullanıldı, firma referans aralıkları 10-16 yaş erkekler için 120-488 U/l, 10-16 yaş kızlar için 93-515 U/l, 16-18 yaş erkekler için 58-237 U/l ve kızlar için 62-116 U/l, %CV değerleri 100 U/l'de %0.7, 241 U/l'de %0.6, 648 U/l'de %0.7 idi. ALP için tayin için %CV değerleri 54.6 U/l'de % 0.9 iken, 648 U/l'de %0.7, tayinler arası %CV değerleri 82.2 U/l'de %2.1 iken, 1025 U/l'de %0.9 idi. PTH immunkemülinesans assay yöntemiyle (İmmulite 2000, Siemens, Los Angeles, USA) ölçüldü ve üretici firma referans aralıkları 12-65 pg/ml, tayin içi %CV değerleri 72 pg/ml'de %5.7, 258 pg/ml'de %4.3, 662 pg/ml'de %4.2, tayinler arası %CV'si 387 pg/ml'de %8.8 idi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for the Social Science) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma veya kategorik yapıdaki veriler için yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma

uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin kıyaslanmasında "ki kare testi" kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki veriler normal dağılım gösteriyor ise Pearson, normal dağılmayan veriler için Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $P < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2011/110 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan olgular çalışma konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak onayları alındı.

3.6. Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Çalışmamız, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Kurulu tarafından Proje No: 2010.114.003.08 ile finansal olarak desteklendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubunun (VV ve AA, n= 60) 32'si (%53) kız, 28'i (%47) erkek, ortalama yaşları 10.7±3.1(6.0-17.6) yıl idi. Hastaların cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 25(OH)D₃ düzeyleri 25.9±18.7 ng/ml (5.6-87.0), PTH düzeyleri 46.2±27.1 pg/ml (14.3-150.0) idi. Sağlıklı kontrollerin (n= 60) 32'si (%53) kız, 28'i (%47) erkek idi ve yaşları 10.7±3.0 (6.0-17.8) yıl idi. Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 25(OH)D₃ düzeyleri 22.0±12.9 ng/ml (3.0-51.3), PTH düzeyleri 39.7±26.7 pg/ml (8.7-141.0) idi. Her iki grupta klinik ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05, Tablo I).

Tablo I. Hasta (Vitiligo Vulgaris ve Alopesi Areata) ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri; Ortalama±SD (Minimum-Maksimum)

	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	P
Kız/Erkek (n/%)	32(53)/28(47)	32(53)/28(47)	>0.05
Yaş	10.7±3.1(6.0-17.6)	10.7±3.0(6.0-17.8)	>0.05
Ağırlık (kg)	37.3±14.2(18.4-75)	37.1±13.7(19-76)	>0.05
Boy (cm)	141.6±18.3(112-182)	141.1±17.5(110-177)	>0.05
VKİ (kg/m ²)	17.8±2.5(13.5-23.1)	17.9±2.5(14.4-24.3)	>0.05
25(OH)D ₃ (ng/ml)	25.9±18.7(5.6-87)	22.0±12.9(3.0-51.3)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.6±0.3 (8.8-10.2)	9.7±0.4 (8.8-10.6)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.5±0.5 (3.1-5.9)	4.4±0.8(1.9-6.0)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	203 ±75(62-436)	209±73(46-405)	>0.05
Parathormon (pg/ml)	46.2±27.1(14.3-150)	39.7±26.7(8.7-141)	>0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi

Hasta grubundaki kızlarla ve kontrol grubundaki kızlar, hasta grubundaki erkeklerle kontrol grubundaki erkekler, VV'li ve AA'lı hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında, tanı anındaki klinik ve biyokimyasal bulguları arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05, Tablo II, III, IV, V).

Tablo II. Hasta (Alopesi Areata ve Vitiligo Vulgaris) ve Kontrol Grubunun Kız Cinsiyete Göre Genel Özellikleri (Ortalama±SD)

	Hasta (n= 32)	Kontrol (n= 32)	p
Yaş	10.8±2.9	10.8±2.8	>0.05
Ağırlık (kg)	37.4±11.3	36.7±11.2	>0.05
Boy (cm)	142.2±16.4	141.8±15.7	>0.05
VKİ (kg/m ²)	17.8±2.2	17.8±2.2	>0.05
25(OH)D ₃ (ng/ml)	21.8±15.6	21.7±12.9	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.5±0.3	9.7±0.4	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.5±0.5	4.2±0.7	>0.05
Alkalin fosfataz (U/l)	201 ±64	200±71	>0.05
Parathormon (pg/ml)	48.6±24.8	44.9±33.8	>0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo III. Hasta (Alopesi Areata ve Vitiligo Vulgaris) ve Kontrol Grubunun Erkek Cinsiyete Göre Genel Özellikleri (Ortalama±SD)

	Hasta (n= 28)	Kontrol (n= 28)	p
Yaş	10.5±3.3	10.6±3.3	>0.05
Ağırlık (kg)	37.3±17.2	37.4±16.3	>0.05
Boy (cm)	141±20.5	140.4±19.6	>0.05
VKİ (kg/m ²)	17.8±2.8	18.0±2.9	>0.05
25(OH)D ₃ (ng/ml)	30.7±21.0	22.5±13.1	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.6±0.2	9.7±0.4	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.6±0.5	4.5±0.8	>0.05
Alkalin fosfataz (U/l)	205±87	220±75	>0.05
Parathormon (pg/ml)	43.4±29.8	33.7±13.2	>0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo IV. Vitiligo Vulgarisli Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri (Ortalama±SD)

	Vitiligo vulgaris (n= 30)	Kontrol (n= 30)	P
Kız/Erkek (n/%)	12(40)/18(60)	12(40)/18(60)	>0.05
Yaş	10.9±3.3	10.8±3.3	>0.05
Ağırlık (kg)	38.6±17.0	39.7±16.0	>0.05
Boy (cm)	143.2±20.7	143.2±19.2	>0.05
VKİ (kg/m ²)	17.7±2.8	18.4±2.8	>0.05
25(OH)D ₃ (ng/ml)	26.6±18.3	22.8±13.5	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.6±0.3	9.7±0.4	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.5±0.6	4.2±0.8	>0.05
Alkalin fosfataz (U/l)	194±68	216±81	>0.05
Parathormon (pg/ml)	38.3±22.5	37.1±23.2	>0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo V. Alopesi Areatalı Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri (Ortalama±SD)

	Alopesi areata (n= 30)	Kontrol (n= 30)	P
Kız/Erkek (n/%)	20(67)/10(33)	20(67)/10(33)	>0.05
Yaş	10.5±2.9	10.5±2.8	>0.05
Ağırlık (kg)	36.1±10.9	34.5±10.6	>0.05
Boy (cm)	140±15.8	139±15.6	>0.05
VKİ (kg/m ²)	17.9±2.2	17.4±2.1	>0.05
25(OH)D ₃ (ng/ml)	25.3±19.4	21.3±12.5	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.6±0.3	9.7±0.4	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.6±0.4	4.5±0.7	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	212±81	202±64	>0.05
Parathormon (pg/ml)	51.0±29.6	42.2±29.9	>0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi

Hasta grubu (AA ve VV) tanı anındaki 25(OH)D₃ düzeylerine göre üç alt gruba ayrılarak [25(OH)D₃ ≥ 30 ng/ml, 25(OH)D₃ = 20-29.9 ng/ml, 25(OH)D₃ < 20 ng/ml] **incelendiğinde**; gruplar arasında 25(OH)D₃ ve PTH düzeyleri açısından anlamlı farklılık vardı (Tablo VI).

Tablo VI. 25-Hidroksi Vitamin D₃ Alt Gruplarına Göre Hasta Grubunun (Alopesi Areata ve Vitiligo Vulgaris) Biyokimyasal ve Klinik Özellikleri (Ortalama±SD)

25(OH)D₃ grupları	≥ 30 ng/ml	29.9- 20 ng/ml	< 20 ng/ml	p*
n (%)	20(33)	11(19)	29(48)	
Kız/Erkek (n /%)	9(45)/11(55)	4(36)/7(64)	19(65)/10(35)	>0.05
Yaş	9.8±3.3	11.9±3.5	10.9±2.6	>0.05
Ağırlık (kg)	33.9±15.0	43.8±19.2	37.2±10.8	>0.05
Boy (cm)	138±21	148±22	141.8±14.2	>0.05
VKİ (kg/m ²)	16.9±2.2	18.9±2.9	17.9±2.4	>0.05
25(OH)D ₃ (ng/ml)	48.0±14.1	25.7±3.6	10.8±3.4	<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	9.5±0.3	9.6±0.3	9.6±0.3	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.7±0.5	4.5±0.4	4.4±0.5	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	214±73	162±36	211±82	>0.05
Parathormon (pg/ml)	32.7±13.5	31.9±14.5	60.8±30.3	<0.001

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Kontrol grubu tanı anındaki 25(OH)D₃ düzeylerine göre üç alt gruba ayrılarak [25(OH)D₃ ≥ 30 ng/ml, 25(OH)D₃ = 20-29.9 ng/ml, 25(OH)D₃ < 20 ng/ml] **incelendiğinde**; 25(OH)D₃, PTH ve P düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo VII).

Tablo VII.25-Hidroksi Vitamin D₃Alt Gruplarına Göre Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Klinik Özellikleri (Ortalama±SD)

25(OH)D₃ grupları	≥ 30 ng/ml	29.9-20 ng/ml	< 20 ng/ml	p*
n (%)	16(26)	14(24)	30(50)	
Kız/Erkek (n /%)	10(63)/6(37)	6(42)/8(58)	16(54)/14(46)	>0.05
Yaş	10.0±3.1	10.3±3.5	11.2±2.8	>0.05
Ağırlık (kg)	34.1±13.6	36.8±16.8	38.8±12.3	>0.05
Boy (cm)	137.1±18.2	139.0±19.4	144.2±16.1	>0.05
VKİ (kg/m ²)	17.5±2.3	17.9±3.0	18.1±2.4	>0.05
25(OH)D ₃ (ng/ml)	39.2±6.9	25.6±3.1	11.2±4.6	<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	9.6±0.4	9.8±0.4	9.7±0.4	>0.05
Fosfor (mg/dl)	3.9±0.8	4.4±0.7	4.6±0.7	<0.05
Alkalem fosfataz (U/l)	196±74	222±73	209±73	>0.05
Parathormon (pg/ml)	34.0±15.8	27.0±12.5	48.6±5.9	<0.05

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, VKİ:Vücut kitle indeksi

Hasta (VV ve AA) ve kontrol grubu 25(OH)D₃ düzeylerine göre üç gruba ayrılıp dağılımları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo VIII).

Tablo VIII. Hasta (Vitiligo Vulgaris ve Alopesi Areata) ve Kontrol Grubunun 25-Hidroksi Vitamin D₃ Düzeylerine Göre Dağılımı

25(OH)D ₃ (ng/ml)	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	p
≥ 30	% 33	% 26	>0.05
29.9-20	% 19	% 24	>0.05
<20	% 48	% 50	>0.05

Vitamin D tedavisi alan AA'lı(n= 15), VV'li (n= 14) hastaların ve **kontrol grubunun** (n= 30) 25(OH)D₃ düzeylerinde altıncı ayda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.001). Vitamin D tedavisi verilen kontrol grubunun(n= 30) altıncı ayda PTH düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu (p>0.05), AA'lı ve VV'li hastaların ise altıncı ayda PTH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0.05). Vitamin D tedavisi alan AA'lı (n= 15), VV'li (n= 14) hastaların ve kontrol grubunun (n= 30) Ca düzeyinde altıncı ayda anlamlı artış saptandı (p<0.001, Tablo IX).

25(OH)D₃ düzeyleri düşük olan AA ve kontrol grubunun tanı anında, vitamin D tedavisinin üçüncü ve altıncı aydaki 25(OH)D₃ düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05, Tablo X).

VV olup 25(OH)D₃ düzeyi düşük olan hastalar ile kontrol grubunun tanı anında, vitamin D tedavisinin üçüncü ve altıncı aydaki 25(OH)D₃ düzeyleri kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05, Tablo XI).

Tablo IX. Alopesi Areata, Vitiligo Vulgarisli Hastaların ve Kontrol Grubunun Tanı Anında, Vitamin D Tedavisinin Üçüncü ve Altıncı Ayında 25-Hidroksi Vitamin D₃, Parathormon, Kalsiyum Değerleri (Ortalama±SD)

	Tanı anı	3.ay	6.ay	p*
25(OH)D₃ (ng/ml)				
Alopesi areata (n= 15)	10.5±2.9	23.0±6.8	25.5±12.5	<0.001
Vitiligo vulgaris (n= 14)	11.1±4.0	29.0±8.2	29.5±12.8	<0.001
Kontrol grubu (n= 30)	11.2±4.6	28.2±12.5	29.6±13.7	<0.001
PTH(pg/ml)				
Alopesi areata (n= 15)	68.0±31.0	58.0±20.9	47.0±15.0	<0.05
Vitiligo vulgaris (n= 14)	53.1±28.7	40.6±20.7	42.8±20.2	<0.05
Kontrol grubu (n= 30)	48.6±32.7	39.7±23.2	45.6±27.9	>0.05
Kalsiyum(mg/dl)				
Alopesi areata (n= 15)	9.6±0.3	10.1±0.2	9.8±0.2	<0.001
Vitiligo vulgaris (n= 14)	9.6±0.3	10.1±0.2	9.9±0.5	<0.01
Kontrol grubu (n= 30)	9.7±0.4	10.2±0.3	9.7±0.4	<0.001

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı

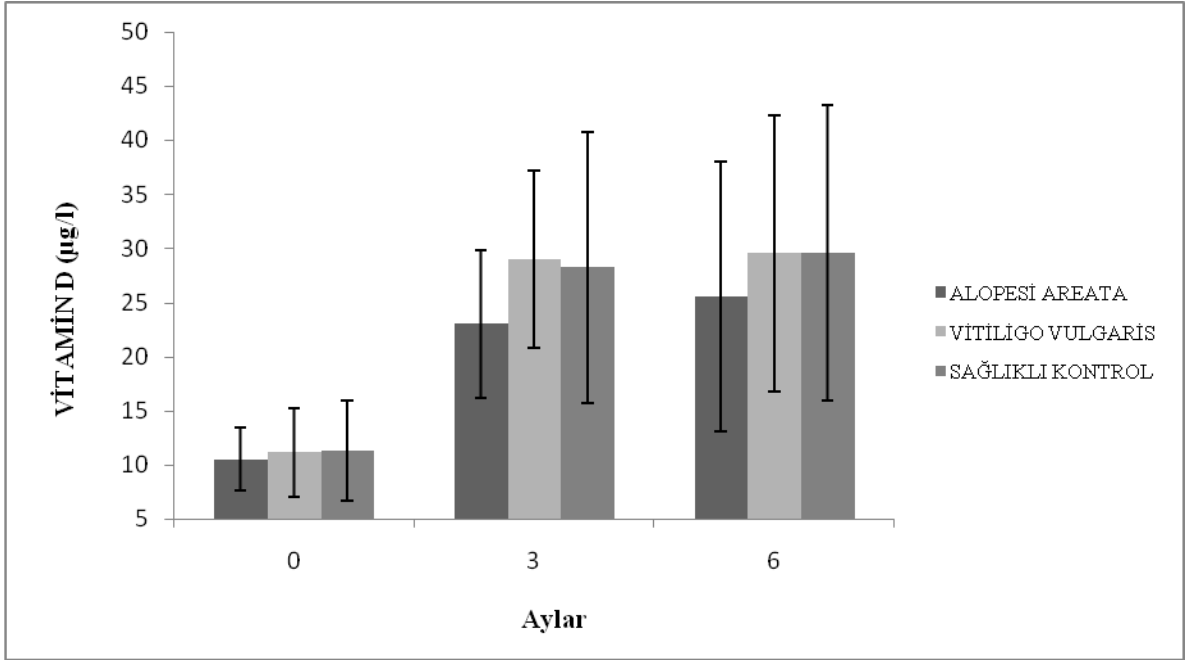
Tablo X. Alopesi Areata ve Kontrol Grubunun Tanı anında, Vitamin D Tedavisinin Üçüncü ve Altıncı Ayında 25-Hidroksi Vitamin D₃Değerleri (Ortalama±SD)

25(OH)D ₃ (ng/ml)	Alopesi areata (n= 15)	Kontrol (n= 16)	p
Tanı anı	10.5±2.9	11.5±5.1	>0.05
3.ay	23.0±6.8	27.1±10.1	>0.05
6.ay	25.5±12.4	30.4±16.4	>0.05

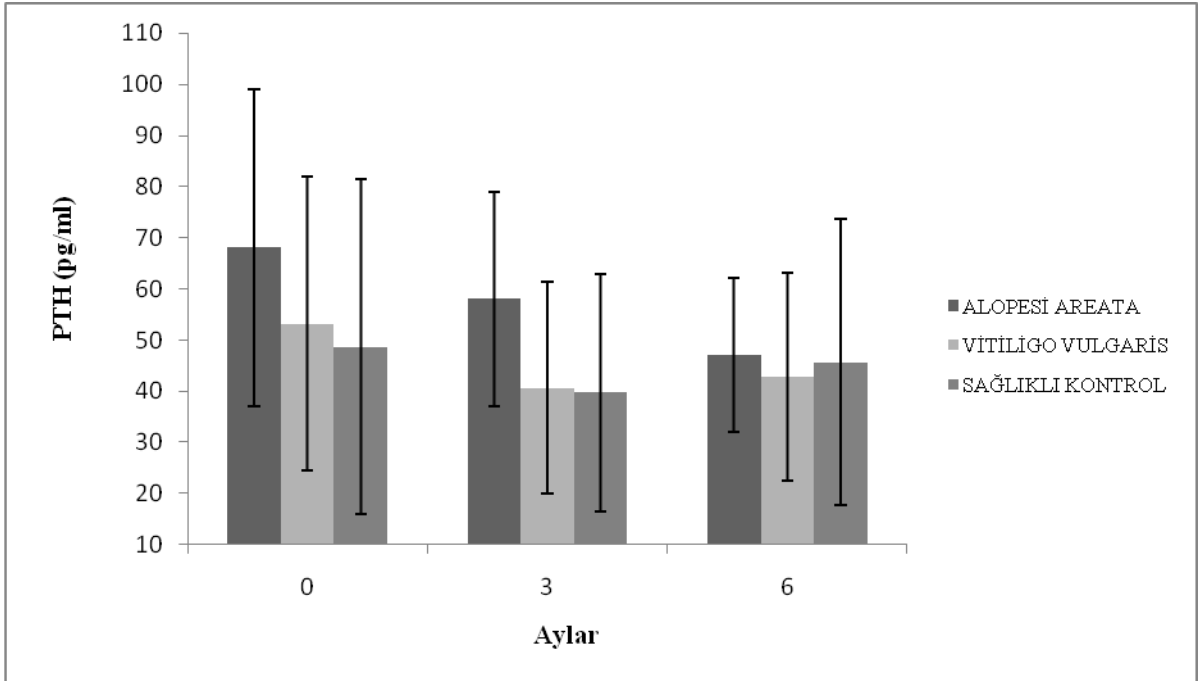
Tablo XI. Vitiligo Vulgaris ve Kontrol Grubunun Tanı Anında, Vitamin D Tedavisinin Üçüncü ve Altıncı Ayında 25-Hidroksi Vitamin D₃Değerleri (Ortalama±SD)

25(OH)D ₃ (ng/ml)	Vitiligo vulgaris (n= 14)	Kontrol (n= 14)	p
Tanı anı	11.1±4.0	11.0±4.2	>0.05
3.ay	29.0±8.2	29.4±15.0	>0.05
6.ay	29.5±12.8	28.6±10.3	>0.05

AA'lı, VV'li hastaların ve kontrol grubunun tanı anında, vitamin D tedavisinin üçüncü ve altıncı ayında 25(OH)D₃ ve PTH düzeyleri Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Vitamin D Tedavisi Alan Hasta (n= 29) ve Kontrol (n= 30) Grubunun 25-Hidroksi Vitamin D₃ (ng/ml) Düzeyleri



Şekil 5. Vitamin D Tedavisi Alan Hasta (n= 29) ve Kontrol (n= 30) Grubunun Parathormon (pg/ml) Düzeyleri

AA'lı hastalarda topikal tedaviye ek olarak vitamin D tedavisi verilen grupta altıncı ayda lezyon alanında olarak anlamlı olarak azalma saptandı (p= 0.004). Yalnızca topikal

tedavi alan grupta lezyon alanında hafif artış olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, Tablo XII).

Tablo XII. Alopesi Areatalı Hastaların Lezyon Boyutları (cm²)

Alan (cm ²)	Tanı anı	6.ay	p*
Vitamin D ve topikal tedavi alanlar*(n= 15)	59.7±57.7 ^β	14.2±20.5 ^γ	<0.01
Yalnızca topikal tedavi alanlar(n= 15)	29.5± 32.7	36.4±40.8	>0.05

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı. Topikal tedavi: TT

^β; Tanı anında yalnızca TT alanlar ile vitamin D ve TT alanlar kıyaslandığında $p>0.05$.

^γ; 6. ayda yalnızca TT alanlar ile vitamin D ve TT alanlar kıyaslandığında $p>0.05$.

VV'li hastalarda topikal tedaviye ek olarak vitamin D tedavisi verilen grupta lezyon alanı altıncı ayda anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$). Yalnızca topikal tedavi alan grupta ise altıncı ayda lezyon alanında anlamlı olarak artış mevcuttu ($p= 0.002$, Tablo XIII).

Tablo XIII. Vitiligo Vulgarisli Hastaların Lezyon Boyutları (cm²)

Alan (cm ²)	Tanı anı	6.ay	p*
Vitamin D ve topikal tedavi alanlar*(n= 14)	66.1±58.3 ^x	48.0±52.6 ^φ	<0.001
Yalnızca topikal tedavi alanlar*(n= 16)	34.8±48.1	53.5±64.9	<0.01

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı. Topikal tedavi: TT

^x; Tanı anında yalnızca TT alanlar ile vitamin D ve TT alanlar kıyaslandığında $p> 0.05$.

^φ; 6. ayda yalnızca TT alanlar ile vitamin D ve TT alanlar kıyaslandığında $p>0.05$.

AA'lı ve VV'li hastaların hiçbirisinde tanı anında, üçüncü ve altıncı ayda hipoparatiroidi saptanmadı. Kontrol grubundaki olguların tanı anında birinde (%1.6) hipoparatiroidi saptandı. Hiperparatiroidi saptanan olguların gruplara göre dağılımları Tablo XIV'de gösterilmiştir.

Tanı anında ve izlem süresince hiçbir olguda hipokalsemi, hiperkalsemi ve ALP yüksekliği saptanmadı. Hipofosfatemi tanı anında sağlıklı kontrol grubundan 25(OH)D₃ 5.05 ng/ml olan olguların birinde (%1.6) görüldü. AA grubunda tanı anında hipofosfatemi ve hiperfosfatemi görülmedi.

Tablo XIV. Hiperparatiroidi Saptanan Olguların Gruplara Göre Dağılımı (n, %)

	Total	25(OH)D₃ < 20 ng/ml olanlar
Vitiligo vulgaris (n= 30)		(n= 14)
Tanı anı (n, %)	5 (16.6)	4 (28.5)
3. ay (n, %)	-	2 (14.2)
6. ay (n, %)	-	3 (21.4)
Alopesi areata (n= 30)		(n= 15)
Tanı anı (n, %)	8 (27)	8 (54)
3. ay (n, %)	-	6 (40)
6. ay (n, %)	-	1 (6.6)
Kontrol (n= 60)		(n= 30)
Tanı anı (n, %)	6 (10)	5 (16.6)
3. ay (n, %)	-	2 (14.2)
6. ay (n, %)	-	5 (16.6)

Tibial-Sternal Hassasiyet

25(OH)D₃ < 20 ng/ml olan olguların %46'sında (n= 27) tibial, %44'ünde (n= 26) sternal hassasiyet vardı (hastaların beşinde hem tibial hem sternal hassasiyet vardı). 25(OH)D₃ > 20 ng/ml olan olguların ise %8'inde (n= 5) tibial hassasiyet vardı.

Fiziksel Aktivite

Hasta grubunun %95'i (n= 57) her gün iki saat veya daha fazla, %5'i ise (n= 3) her gün iki saatten daha az fiziksel aktivite yaptığını belirtti. Kontrol grubunun %90'ı (n= 54) her gün iki saat veya daha fazla, %10'u ise (n= 6) her gün iki saatten daha az fiziksel aktivite yaptığını bildirdi. Her iki grup için her gün iki saat ve daha fazla fiziksel aktivite yapan olgularla, daha az yapanlar kıyaslandığında 25(OH)D₃, Ca, P, ALP, PTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05). Hasta grubunun %80'i (n= 48) dış ortamda günde bir-altı saat zaman, %20'si (n= 12) ise daha az zaman geçirdiğini belirtirken, kontrol grubunun %60'ı (n= 36) dış ortamda günde bir-altı saat zaman, %40'ı (n= 24) ise daha az zaman geçirdiğini belirtti. Her iki grup için her gün dış ortamda bir-altı saat zaman geçiren olgularla, daha az zaman geçiren olgular kıyaslandığında 25(OH)D₃, Ca, P, ALP, PTH düzeyleri, arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05).

Beslenme

Süt ve süt ürünleri (peynir, yoğurt vs.) tüketimi değerlendirildiğinde; hastaların %85'i (n= 51) her gün, %15'i (n= 9) haftada bir-iki bu ürünleri tüketiyordu ve daha az sıklıkta tüketim yoktu. Sağlıklı kontrol grubunun ise; hastaların %88'i (n= 53) her gün, %12'si (n= 7) haftada bir-iki bu ürünleri tüketiyordu ve daha az sıklıkta tüketim yoktu. Süt ve süt ürünlerini hergün tüketenlerle diğerlerinin kıyaslamasında; 25(OH)D₃, kalsiyum, fosfor, ALP, PTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Gazlı içecek tüketimi sorgulandığında; hasta grubu için %7'sinde (n= 4) her gün, %40'ında (n= 24) haftada bir-iki ve %53'ünde (n= 32) daha az sıklıkta bu ürünleri tükettiğini bildirmişti. Sağlıklı kontrol grubunun %3'ünde (n= 2) her gün, %47'sinde (n= 28) haftada bir-iki ve %50'sinde (n= 30) daha az sıklıkta bu ürünleri tükettiğini bildirmişti. Her iki grup için 25(OH)D₃ ile gazlı içecek tüketimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Erişkin ve çocukların yaklaşık %50'si vitamin D eksikliği riski altındadır ve günümüzde vitamin D eksikliği dünya çapında bir epidemi olarak kabul edilmektedir (1). Vitamin D'nin immun sistem üzerindeki etkileri ve bazı otoimmün hastalıkların oluşmasında vitamin D'nin rolü olduğu ortaya konulmuştur.

Vitamin D ve aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri; periferal kan mononükleer hücrelerinde VDR'nin varlığı, aktif vitamin D'nin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği ve bazı hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif vitamin D üretimine yol açtığı keşfedilmesiyle önem kazanmış ve vitamin D'nin çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkisi birçok çalışma ile desteklenmiştir (57). Bununla birlikte vitamin D ile VV arasındaki ilişkiyi gösteren çok az sayıda çalışma vardır ve onlarda yetişkinlerde yapılmıştır. Henüz bu konuda çocuklarda yapılmış bir çalışma rapor edilmemiştir.

6-18 yaş arası VV'li çocuklar ile yaş ve cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı kontrollerde yaptığımız çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubunun 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı fark bulmadık. Bununla birlikte VV'li hastalarımızın %47'si (n= 14) vitamin D eksikliği, %20'si (n= 6) ağır vitamin D eksikliği, %17'si (n= 5) vitamin D yetersizliği tanımlamalarına uymaktaydı. Ayrıca vitamin D tedavisi verilen VV'li hastalarımızda altıncı ayda belirgin pigmentasyon artışı saptadık. Çocukluk yaş grubunda vaka kontrollü yapılan ilk ve tek çalışma olması nedeni ile sonuçlarımızın önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Yakın zamanda Xin Xu ve ark. (58) yaşları 18-60 arasında değişen VV'li 201 Çinli ve 70 sağlıklı kontrolde 25(OH)D₃ düzeylerini ve etkileyen faktörleri araştırmışlar, VV dışında otoimmün hastalığı olanları çalışmaya almamışlar ve 25(OH)D₃ düzeyi < 30 ng/ml ise «vitamin D yetersizliği», < 10 ng/ml ise «vitamin D eksikliği» olarak kabul etmişler, mevsimsel farklılıklar açısından da çalışmayı iki periyotta (sonbahar ve ilkbahar dönemi) tamamlamışlardır. Sonbahar döneminde 25(OH)D₃ düzeyini yüksek, ilkbahar döneminde ise daha düşük bulmuşlar, hem kontrol hem de hasta grubunda hiç kimsenin 25(OH)D₃ düzeylerini «yeterli» düzeyde saptamamışlardır. Ayrıca yazarlar hasta ve kontrol grubunu kıyasladığında, 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptayamadıkları gibi,

vitamin D düzeyleri ile vitiligonun başlangıcı arasında da bir korelasyon saptayamadıklarından, vitiligo patogeneğinde vitamin D'nin rolü olmadığını öne sürmüşlerdir. Öte yandan yazarlar vitamin D eksikliğinin otoimmün tiroid hastalığı riskini artırdığını, özellikle «eksiklik» düzeylerinde otoimmünite açısından hastaların daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Biz de çalışmamızda VV'li hastalar ile kontrol grubunun 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulmadık. Bununla birlikte, vitamin D tedavisinin lezyon boyutunda anlamlı küçülmeye neden olması patogeneğinde vitamin D'nin olası rolünü akla getirmektedir.

Saleh ve ark. (59) 20-50 yaş arası, sistemik otoimmün hastalığı olan (n= 20) ve olmayan (n= 20) VV'li hastalarda 25(OH)D₃ düzeylerini aynı yaş ve cinsiyette 40 sağlıklı kontrol grubu ile birlikte değerlendirmişler ve hastaların %97.5' inde, sağlıklı kontrol grubunun ise %12.5'inde 25(OH)D₃ düzeylerini düşük (< 20 ng/ml) saptamışlardır. Sistemik otoimmün hastalığı olanlarda 25(OH)D₃ düzeylerini daha düşük saptamışlar fakat farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yazarlar VV'li hastalarda vitamin D desteği açısından 25(OH)D₃ düzeylerinin belirlenmesi gerektiğini rapor etmiştir.

Silverberg ve ark. (60) da kontrol grubu olmaksızın kısmen çocuklardan oluşan 45 VV'li hastada 25(OH)D₃ düzeylerini incelediğinde, özellikle komorbid otoimmünitesi olanlarda 25(OH)D₃ düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Yazarlar 25(OH)D₃ düzeyi < 15 ng/mL olduğunda otoimmün hastalık eşliği riskinin arttığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda komorbid otoimmünitesi olan VV'li çocuklar dahil edilmediğinden bu konuda yorum yapamıyoruz. Söz konusu çalışmada yaş aralığı 2-71 olan 45 VV'li hasta grubunun %31'inde 25(OH)D₃ düzeyleri > 30 ng/mL, %56'sında < 30 ng/mL ve %13'ünde < 15 ng/mL olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmada kontrol grubu oluşturulmamış ve 25(OH)D₃ düzeyindeki mevsimsel farklılıklar göz önüne alınmamıştır. Aynı çalışmada 25(OH)D₃ düzeyleri ile lezyon boyutunun ilişkisi değerlendirilmediği gibi hastalara vitamin D tedavisi verilerek etkinlik değerlendirmesi de yapılmamıştır. Ayrıca olguların üçte birinde (n= 15) VV'e ilaveten sistemik otoimmün tiroidit ve sistemik lupus eritematozus gibi bir ve birden fazla otoimmün hastalık eşliğinin olması geniş yaş aralığı yanında, sağlıklı kontrollerle kıyaslama yapılmamış olması çalışmanın değerini kısıtlayıcı faktörlerdendir ve bizim çalışmamızda kıyaslama yapılmasına engel teşkil eden durumlardır. Çalışmamızda mevsimsel değişikliklerin sonuçları etkilememesi açısından, sağlıklı kontroller eş zamanlı olarak seçilmiştir ve sonuçta 25(OH)D₃ düzeyi < 20 ng/ml

VV'li olan hastalarda topikal tedaviye ek olarak vitamin D tedavisi verildiğinde üçüncü ve altıncı ayda biyokimyasal parametrelerle birlikte lezyon boyutu değerlendirildiğinde hem üçüncü hem de altıncı ay 25(OH)D₃ ve Ca düzeyinde anlamlı artış, PTH düzeyinde ise anlamlı azalma saptadık. Ayrıca altıncı ayda lezyon boyutu değerlendirildiğinde, başlangıca göre depigmente alanlarda anlamlı olarak küçülme saptadık. Oysa vitamin D eksikliği olmayan ve sadece topikal tedavi alanların altıncı ayda lezyon boyutlarında anlamlı olarak artış vardı. Bu nedenle vitamin D eksikliği olmasa bile topikal tedavi yanında 400-800 IU/gün gibi ılımlı dozlarda ilave vitamin D tedavisi verilmesinin lezyon boyutunun küçülmesine neden olarak hastalık seyrinin iyileşmesine katkıda bulunabileceği kanısındayız.

VV'de tedaviye yanıtlar değişken olmakla birlikte, topikal steroid uygulaması, PUVA, geniş-bant veya dar-bant UVB radyasyon en efektif tedavi seçenekleri olarak sunulmaktadır. Oral vitamin D desteğinin otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olduğu hayvan deneylerinde saptanmıştır, ancak insanlarda hala VV'de vitamin D desteğinin etkisi ile ilgili prospektif, gözlemsel bir bulgu yoktur. Ayrıca literatürde çocukluk yaş grubunda VV ve 25(OH)D₃ düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma da yoktur. VV'de sadece topikal vitamin D analogları ile ilgili birkaç adet çalışma mevcuttur.

Deride sentezlenen vitamin D'nin melanositlerden melanin sentezini stimule ettiği, epidermal proliferasyon hızını azalttığı, T hücre aktivasyonunu inhibe ederek, keratinosit ve melanositlerin diferansiasyonunu uyararak etki ettiği gösterilmiştir (61). Topikal vitamin D bileşiklerinin deride lokal immün süreci engelleyerek, oksidatif koruma sağlayarak, programlanmış hücre ölümünü geciktirerek ve epidermal-melanin ünitesinde foto-koruma etkisi ile anormal Ca girişini düzelttiği ve böylece VV'de melanosit kaybını sınırladığı öne sürülmüştür. Literatürde henüz çocukluk yaş grubunda VV ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma olmamakla birlikte, kalsipotriol gibi topikal vitamin D analogları ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Kalsipotriolün enflamatuvar deri hastalıklarında, özellikle psöriazisde etkili olduğu gösterilmiştir. Kalsipotriolün etki mekanizmasının belirlenmesine yönelik yapılan in vitro çalışmalarda; antiproliferatif, immünomodülatör etkileri yanında keratinosit farklılaşmasına neden olduğu rapor edilmiştir (62).

İlk kez Parsad ve ark.'nın (62) çalışmasında; VV olan 5-17 yaş arası çocuklara, 6-12 hafta süreyle kalsipotriol uygulanmış ve 18 hastanın 10'unda belirgin repigmentasyon

gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu olmadığından yazarlar VV'de bu tedavinin kullanımı açısından kontrollü çalışmaların gerektiğini vurgulamıştır.

Amano ve ark. (63), 11 yaşında, sekiz aylık VV geçmişi olan bir hastada topikal vitamin D analogu olan «takalsitol» tedavisini güneşten koruyucu tedavi birlikte kullanılmış ve bu kombinasyonun PUVA tedavisine göre daha güvenilir ve çocuklarda uyumu artıran alternatif bir tedavi olabileceğini öne sürmüştür.

Gargoom ve ark. (64) yaşları üç ile 12 yaş arası, 18 VV'li çocukta yaptıkları çalışmada, kalsipotriol tedavisinin çocukluk çağı vitiligosunda etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiş ve çalışmayı tamamlayan 14 hastanın 10'unda (%77.8) kalsipotriol tedavisinin iyileşmeye yol açtığını, hastaların %21.4'ünde tam düzelme izlendiği rapor etmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar sağlıklı kontrol grubu almamıştır ve topikal kalsipotriol tedavisini başka bir tedavi ile de kıyaslamamıştır.

Ermış ve ark.'nın (65), Antalya'da yaptığı, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada yaşları 29.8 ± 13.5 olan 27 VV'li hastada, PUVA tedavisinden bir saat önce simetrik yerleşimli lezyonlara topikal kalsipotriol ve plasebo uygulamış ve tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır. Kalsipotriol ve PUVA kombinasyon tedavisinin plasebo verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek oranda pigmentasyon oluşumuna yol açtığı gözlenmiştir.

Travis ve ark. (66), ortalama yaşları 13.1 yaş (3-28 yaş aralığı) olan VV'li 12 hastaya, sabah topikal steroid, akşam ise topikal kalsipotriol uygulamış, hastaların %83'ünde, ortalama %95 oranında repigmentasyon oluşumu gözlendiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada, daha önce topikal steroidlerin başarısız olduğu VV'li hastalarda topikal steroid ve kalsipotriol kombinasyonunun repigmentasyonu sağlayabileceği öne sürülmüştür.

Lu-Yan ve ark. (67) VV'li, 6-65 yaş (34.8 ± 16) arasında olan, 35 hastada «monokromatik excimer ışık tedavisi (MEL)» ile birlikte topikal vitamin D analogu olan «takalsitol» tedavisini uygulamışlar ve yalnız MEL tedavisi alanlarla kıyasladıklarında; takalsitol alan grupta daha yüksek oranda repigmentasyon sağlanmış olup, takalsitolün MEL tedavisinin etkinliğini arttırdığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda VV'li 30 hastanın tanı anında $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri 26.6 ± 18.3 ng/ml olmakla birlikte, %46'sında $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi < 20 ng/ml idi. Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi < 20 ng/ml olan hastalara topikal tedaviye (steroid veya takrolimus) ek olarak oral vitamin D tedavisi verilerek tedavi sonrası lezyon boyutlarını yeniden değerlendirdiğimizde, bu

gruptaki VV'li hastalarımızın (n= 14) altıncı ayda lezyon boyutlarında anlamlı olarak küçülme saptadık. Oysaki sadece topikal tedavi alanların altıncı ayda lezyon boyutlarında anlamlı olarak artış vardı. Çalışmamızda VV'li çocukların tedavisinde ilk kez sistemik (oral) vitamin D tedavisi denenmiş ve anlamlı oranda repigmentasyon sağlanarak lezyon boyutlarında iyileşme saptanmıştır. Ayrıca tedavi esnasında herhangi bir yan etkinin saptanmamış olması nedeniyle VV tedavisinde topikal tedavilere ek olarak sistemik vitamin D tedavisinin güvenle kullanılabilceği kanısındayız.

Li K. ve ark. (68) erişkin yaş grubunda 749 VV'li hasta ve 763 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada, VDR polimorfizminin 25(OH)D₃ düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bu durumun Çin toplumunda VV'e yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla VDR polimorfizminin varlığı 25(OH)D₃ düzeylerini etkileyerek VV için risk oluşturabilir. Biz çalışmamızda VDR polimorfizmini değerlendirmedik.

VV'li çocuklarda vitamin D düzeylerini belirlemek ve sistemik vitamin D tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için daha önce herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda VV'nin etyolojisinde Ca iyon regülasyonuna dikkat çekilmiştir. Vitiliginoz deri örneklerinden elde edilen melanosit ve keratinositlerde Ca transportu gösterilmiştir (69). Dahası melanositlerde 1,25(OH)₂D₃ reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu da vitamin D'nin melanin sentezinin düzenlenmesinde rolü olduğunu akla getirmektedir (70). Takalsitol gibi vitamin D analoglarının yanında, sistemik vitamin D kullanımının da melanositlerdeki VDR aracılığıyla defektif Ca homeostazisinin regülasyonunda rol oynaması olasıdır. Bizim çalışmamızda topikal tedavi (steroid veya takrolimus) yanında sistemik olarak verilen vitamin D tedavisinin pigmentasyon oluşumunda artışa neden olması bu mekanizmanın etkili olabileceğini desteklemektedir.

Kıl folliküllerinin alt uçlarındaki lenfosit infiltrasyonu, lokal ve sistemik yolla verilen kortikosteroidlerle saç kaybının geriye döndürülmesi, AA'nın otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Vitamin D Ca regülasyonu ve kemik metabolizmasında olduğu kadar kutanöz immün regülasyonda da rol oynar. Öte yandan 1,25(OH)₂D₃'nin saç follikül biyolojisinde önemli rolü olduğu rapor edilmiştir ve saç folikülünün gelişmesi VDR ekspresyonuna bağımlıdır. Vitamin D desteğinin otoimmün hastalıklara karşı koruyucu etkisi bilinmekle birlikte AA'da hala vitamin D desteğinin etkisi ile ilgili prospektif, gözlemsel bir çalışma yoktur. Ayrıca literatürde çocukluk yaş grubunda AA ile 25(OH)D₃düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma da olmayıp, topikal vitamin D

analogları ile ilgili İngilizce literatürde rapor edilmiş sadece tek bir vaka sunumu mevcuttur (71).

Çalışmamızda 6-18 yaş arası 30 AA'lı çocuk ile yaş ve cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grubun 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmadık. Ancak vitamin D eksikliği olan ve topikal tedaviye (steroid veya minoksidil) ek olarak oral vitamin D tedavisi verdiğimiz hastalarda tedavinin altıncı ayında lezyon boyutlarında anlamlı olarak küçülme saptadık. Oysa sadece topikal tedavi alan AA'lı hastaların altıncı ayda lezyon boyutları değerlendirildiğinde hafif artış olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu nedenle tedavi güçlüklerinin sık yaşandığı AA'lı olgularda, ılımlı dozlarda oral vitamin D kullanımının tedavi seçeneği olarak akılda bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Literatürde AA tedavisinde topikal vitamin D analogunun (kalsiptriol) kullanıldığı tek bir vaka takdimi vardır ve Kim ve ark. (71) tarafından sunulmuştur. 25(OH)D₃ düzeyi bakılmayan ve vertekste tek bir lezyonu olan yedi yaşındaki bir erkek çocuğa üç ay süreyle topikal minoksidil ve hidrokortizon tedavisi uygulandığında cevap alınamamış, ardından üç ay boyunca kalsipotriol solüsyonu uygulandığında yeni saç oluşumu saptanmış ve üçüncü ayda tamamen iyileşme gözlenmiş, altıncı aya kadar da relaps görülmediği rapor edilmiştir.

Ülkemizde 2012 yılında Yılmaz ve ark.'nın (72) Hatay'da yaptığı kesitsel bir çalışmada, yaş ortalaması 30.8±8.2 olan AA'lı 42 hasta ve 42 sağlıklı kontrolde, 25(OH)D₃ düzeyleri ölçülmüş ve AA'lı hastalarda 25(OH)D₃ düzeyleri anlamlı olarak daha düşük [AA'lı hastaların 25(OH)D₃ düzeyleri 13.36±7.08 ng/ml, sağlıklı kontrollerin 20.4±8.44 ng/ml] rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 25(OH)D₃ düzeyleri ile saç kaybının boyutu gibi klinik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmakla birlikte yazarlar AA etyolojisinde vitamin D eksikliğinin rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Akar ve ark. (73), Ankara ilinde 30'u erkek, 2'si kadın olan 32 AA'lı erişkin hastada ve 27 sağlıklı kontrolde (24'ü erkek, 3'ü kadın) VDR gen polimorfizmini çalışmışlar, kontrol ve hasta grubunda allerin hiçbirinde anlamlı farklılık saptamamışlardır.

Reichrath ve ark. (74) fare kıl siklusu esnasında insitu VDR ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak araştırmışlar ve kıl follikül biyolojisinde 1,25(OH)₂D₃'nin potansiyel rolüne işaret eden bulgular saptamışlardır. VDR, keratinositler dışında sebace glandlarda ve saç foliküllerinde de bulunmaktadır. Saç foliküllerinin gelişimi, mezodermal

dermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositler arasındaki sinyal iletimi ile gerçekleşmektedir. VDR'nin saç siklusunda esansiyel rol oynadığı VDR mutasyonu olan deney hayvanları ve insanlarda gösterilmiştir. VDR null farelerde kısa bir süre sonra perioral, periorbital ve daha sonra total alopesi ve büyük dermal kistler geliştiği gösterilmiştir. Dahası, VDR null fareler ve VDR normal olan farelerde vitamin D ve metabolitleri saptanamayacak düzeylere getirildiğinde; VDR null farelerde alopesi gelişirken, VDR normal olanlarda alopesi gelişmediği saptanmıştır. Bu durum vitamin D'nin yüksek veya düşük olmasının saç folikülünün patogenezinde önemli bir görev almadığını göstermektedir. Bu model VDR'nin olmaması ile VDR ligandının olmamasının saç folikülü üzerine farklı etki yaptığını işaret edilmektedir (24,57).

AA'nın patofizyolojisinde vitamin D eksikliğini bir risk faktörü olarak öne sürülmesi tedavide vitamin D kullanımını gündeme getirmiş olmakla birlikte, AA'lı hastalarda VDR gen polimorfizmi ile ilgili birkaç çalışma dışında henüz sistemik vitamin D kullanımıyla ilgili yayınlanmış bir araştırma olmaması çalışmamızın ve elde ettiğimiz bulguların önemini arttırmaktadır.

Günümüzde deney çalışmalarının yanında insanlarda da birçok otoimmün hastalıkta vitamin D tedavisinin yeri ve kullanımı araştırılmış ve vitamin D eksikliği olduğunda birçok otoimmün hastalığın insidans ve şiddetinin artırdığı rapor edilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçları ile güneş ışınlarından faydalanma durumu dikkate alınmaksızın ağızdan yüksek doz D vitamini tedavisi verildiğinde tip 1 diyabet, multipl skleroz ve romatoid artrit riskinin azaldığı hipotezi desteklenmiştir (75). Bizim çalışmamızda otoimmün hastalıklar olan VV ve AA'da ilk kez oral vitamin D tedavisidenenmiş ve her iki hastalıkta da altı aylık izlem sonucunda lezyon boyutlarında önemli oranda küçülme gözlemlenmiştir. Bölgemizde daha önce benzer yaş grubundaki sağlıklı okul çocuklarında yapılan çalışmada hem ilkbahar hem de sonbahar döneminde çalışmaya alınan çocukların hemen hepsinde vitamin D eksikliği veya yetersizliği saptandığından, sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubumuzda da 25(OH)D₃ düzeylerinin düşük bulunması şaşırtıcı olmamıştır (76). Hem hasta hemde kontrol grubunda vitamin D tedavisi verilen olgularda üçüncü ayda, 25(OH)D₃ düzeylerinde dramatik bir artış görülmüştür. Altıncı ayda bu artış nispeten azalmakla birlikte devam etmiştir. Altıncı ayda 25(OH)D₃ düzeylerindeki artışın üçüncü aydaki kadar belirgin olmamasında, tedavi süresi uzadıkça görülen tedavi uyumundaki azalma etkili olabilir.

Trabzon ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston'da yapılan bir çalışmada provitamin D'nin previtamin D'ye dönüşümü ölçülmüş ve en yüksek sentezin Haziran ve Temmuz aylarında olduğu görülmüştür. Ağustos ayından itibaren sentezin düştüğü ve Ekim ayında provitamin D'nin ancak %4'ünün previtamin D'ye dönüştüğü saptanmıştır. En önemlisi Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D sentezi olmadığı rapor edilmiştir (77). Trabzon ilinin enlemi 40°'de yer alması hem hasta grubunun hem de kontrol grubunun 25(OH)D₃ düzeylerinin düşük olmasında rol oynadığı aşikardır. Çalışmamızda mevsimsel durumdan kaynaklanan farklılıkların sonuçları etkilememesi için kontrol grubu ile hasta grubundaki katılımcılar eş zamanlı olarak çalışmaya alınmıştır. Vitamin D düzeyini etkileyen başka birçok kişisel ve çevresel faktörler de olduğundan, çalışmamızda yüzyüze görüşme tekniği ile katılımcılara anket uygulanarak bu faktörler sorgulanmış ve sonuçta 25(OH)D₃ düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda hem VV ve AA'lı hastalarda hem de sağlıklı kontrol grubunda vitamin D eksikliği ve yetersizliği oranları yüksek saptanmıştır. Ayrıca hem VV'li hem de AA'lı hastalarımızda oral vitamin D tedavisi verildiğinde lezyon boyutlarında önemli oranda küçülme gözlenmiştir. Sonuçlarımız VV ve AA'lı hasta çocuklarda olduğu kadar 6-18 yaş grubundaki sağlıklı çocuklarda da «yeterli vitamin D» düzeylerini sağlamak için vitamin D desteğinin yapılması gerektiğini yeniden gözler önüne sermiştir.

Düşük 25(OH)D₃ düzeylerinin otoimmün hastalıkların bir sebebi mi yoksa bir sonucu mu olduğunun anlaşılabilmesi için, daha geniş hasta gruplarında 25(OH)D₃ düzeylerinin araştırılması, vitamin D eksikliği veya yetersizliği oranlarının belirlenmesi ve otoimmün hastalıklarda vitamin D desteği verildikten sonra hastalıkla ilişkili klinik etkilerin gözlemlenmesinin faydalı olacağı kanısındayız.

Çalışmamızda ilk kez 25(OH)D₃ düzeyleri ile çocukların tibial ve sternal hassasiyetleri değerlendirilmiştir. Serum 25(OH)D₃ düzeyi <20 ng/ml olan çocukların (hasta ve kontrol) %89'unda tibial/sternal hassasiyet saptanmıştır. Bu nedenle vitamin D eksikliği düşünülen tüm çocuklarda tibiasternal hassasiyetin önemli bir bulgu olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. VV'li ve AA'lı hastalarımızın tanı anındaki yaşları, serum Ca, 25(OH)D₃ ve PTH düzeyleri eş zamanlı olarak alınan sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı.
2. AA'lı hastaların %50'sinde, VV'li hastaların %46'sında, kontrol grubunun %50'sinde 25(OH)D₃düzeyi < 20 ng/ml; AA'lı hastaların %20'sinde, VV'li hastaların %20'sinde, kontrol grubunun %18'inde 25(OH)D₃düzeyi < 10 ng/ml olarak saptandı.
3. Serum 25(OH)D₃< 20 ng/ml olan ve topikal tedaviye ek olarak vitamin D tedavisi alan VV'li hastaların (n= 14) serum 25(OH)D₃düzeyi tanı anında 11.1±4.0 ng/ml, üçüncü ayda 29.0 ± 8.2 ng/ml, altıncı ayda 29.5±12.8 ng/ml; PTH düzeyleri tanı anında 53.1±28.7 pg/ml, üçüncü ay 40.6±20.7 pg/ml, altıncı ay 42.8±20.2 pg/ml idi. Serum 25(OH)D₃'deki artış ve PTH'daki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p= 0.001 ve p= 0.030).
4. 25(OH)D₃< 20 ng/ml olan ve topikal tedaviye ek olarak vitamin D tedavisi alan AA'lı hastaların (n= 15) serum 25(OH)D₃düzeyi tanı anında 10.5±2.9 ng/ml, üçüncü ayda 23.0±6.8 ng/ml, altıncı ayda 25.5±12.5 ng/ml; PTH düzeyleri tanı anında 68.0±31.0 pg/ml, üçüncü ayda 58.0±20.9 pg/ml, altıncı ayda 47.0±15.0 pg/ml idi. Serum 25(OH)D₃'deki artış ve PTH'daki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p= 0.001 ve p= 0.031).
5. Serum 25(OH)D₃düzeyi < 20 ng/ml olan ve vitamin D tedavisi alan sağlıklı kontrol grubunun (n= 30) tanı anında serum 25(OH)D₃düzeyi 11.2±4.6 ng/ml, PTH 48.6±32.7 pg/ml iken üçüncü ayda serum 25(OH)D₃düzeyi 28.2±12.5 ng/ml ve PTH 39.7±23.2 pg/ml idi. 25(OH)D₃düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı (p= 0.001) olmakla birlikte PTH düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.085).
6. Topikal tedaviye ek olarak vitamin D tedavisi verilen AA'lı hastaların lezyon alanları 59.7±57.7 cm²'den 14.2±20.5 cm²'ye azalırken (p= 0.004), yalnızca

topikal tedavi alan hastalarda lezyon alanları $29.5 \pm 32.7 \text{ cm}^2$ 'den $36.4 \pm 40.8 \text{ cm}^2$ 'ye artmış olarak saptandı ($p= 0.191$).

7. Topikal tedaviye ek olarak vitamin D tedavisi verilen VV'li hastaların lezyon alanları $66.1 \pm 58.3 \text{ cm}^2$ 'den $48.0 \pm 52.6 \text{ cm}^2$ 'ye azalırken ($p= 0.001$), yalnızca topikal tedavi alan hastalarda lezyon alanları $34.8 \pm 48.1 \text{ cm}^2$ 'den $53.5 \pm 64.9 \text{ cm}^2$ 'ye artmış olarak saptandı ($p= 0.002$).
8. Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi $< 20 \text{ ng/ml}$ saptanan olguların %44'ünde sternal hassasiyet, %46'sında tibial hassasiyet, % 8'inde ise tibial ve sternal hassasiyet vardı. $25(\text{OH})\text{D}_3 > 20 \text{ ng/ml}$ olan olguların ise %8'inde ($n= 5$) tibial hassasiyet saptandı.

6.2. Öneriler

1. VV'li çocuklara topikal tedavi yanında ilave tedavi seçeneği olarak 400-800 IU/gün gibi ılımlı dozlarda oral vitamin D tedavisi faydalıdır ve bu hastalarda oral vitamin D tedavisi verilerek lezyon boyutlarındaki değişim izlenebilir.
2. AA'lı çocuklara topikal tedavi yanında ilave tedavi seçeneği olarak 400-800 IU/gün ılımlı dozlarda oral vitamin D tedavisi faydalıdır ve bu hastalarda oral vitamin D tedavisi verilerek lezyon boyutlarındaki değişim izlenmelidir.
3. AA ve VV gibi otoimmün hastalıkları olan çocuklarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri yüksek oranda düşük saptandığı gibi normal sağlıklı çocuklarda da vitamin D yetersizliği ve eksikliği oranlarını artmış olarak saptadık. Bu nedenle 6-18 yaş grubundaki sağlıklı çocuklara da 400-800 IU/gün oral vitamin D desteği yapılması gerektiğini düşünüyoruz.
4. Vitamin D yetersizliği veya eksikliği düşünülen olgularda klinik bir bulgu olarak sternal ve tibial hassasiyetin denetlenmesini öneriyoruz.

7. ÖZET

ÇOCUKLARDA VİTİLİGO VULGARİS VE ALOPESİ AREATA İLE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

GİRİŞ VE AMAÇ: Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki klasik etkileri dışında başka birçok fonksiyonu olduğu ve otoimmün hastalıklarla vitamin D'nin ilişkisi son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada otoimmün hastalıklar olan vitiligo vulgaris (VV) ve alopesi areatalı (AA) çocuklarda vitamin D düzeylerini belirlemek, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamak, vitamin D düzeylerinin lezyon boyutu ile ilişkisini araştırmak, vitamin D düzeyi düşük bulunan hastalarda vitamin D tedavisinin lezyon boyutuna etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Dermatoloji ve Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine başvuran, 6-18 yaş aralığında olan, ek hastalığı olmayan ve hiç ilaç tedavisi almayan AA'lı (n= 30) ve VV'li (n= 30) hastalar ile eş zamanlı, aynı cinsiyet ve yaş grubunda sağlıklı kontroller (n= 60) çalışmaya dahil edildi. Hastaların başlangıçta 25-hidroksi vitamin D₃ [25(OH)D₃], parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri ve lezyon alanları değerlendirildi. Tüm hastalara topikal tedavi verildi, ayrıca 25(OH)D₃ düzeyi 10-20 ng/ml arasında saptanan olgulara 1500 IU/gün, < 10 ng/ml saptanan olgulara ise oral 3000 IU/gün vitamin D tedavisi 6 ay süreyle verildi. Topikal tedavi ile birlikte vitamin D tedavisi alanlar ile sadece topikal tedavi alanların üç ve altı aylık tedavi sonrasında laboratuvar ve klinik bulguları değerlendirilerek kıyaslandı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 16.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: VV'li hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun 25(OH)D₃ düzeyleri sırasıyla 26.6±18.3 ng/ml ve 22.8±13.5 ng/ml idi (p> 0.05), AA'lı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun 25(OH)D₃ düzeyleri sırasıyla 25.3±19.4 ng/ml ve 21.3±12.5 ng/ml idi (p> 0.05). Serum 25(OH)D₃ düzeyi düşük olan ve topikal tedaviye ek olarak oral vitamin D tedavisi alan VV ve AA'lı hastaların (n= 29) başlangıçta 25(OH)D₃ düzeyleri 10.8±3.5 ng/ml, PTH düzeyleri 60.8±30.4 pg/ml iken; 3 aylık vitamin D tedavisi sonrasında 25(OH)D₃ düzeyleri 25.9±7.9 ng/ml (p<0.001), PTH düzeyleri 49.6±22.2 pg/ml (p<0.005) idi. Oral vitamin D tedavisi ile birlikte topikal tedavi alan AA'lı hastalarda (n= 15) 6 aylık vitamin D tedavisi sonrası lezyon alanları 59.7±57.7 cm²'den 14.2±20.5 cm²'e azaldı (p= 0.004), sadece topikal tedavi alanlarda (n= 15) ise lezyon alanları ise 29.5±32.7 cm²'den 36.4±40.8 cm²'ye arttı (p= 0.191). Oral vitamin D tedavisi ile birlikte topikal tedavi alan VV'li hastalarda (n= 14) lezyon alanları 6 aylık tedavi sonrası 66.1±58.3 cm²'den 48.0±52.6 cm²'e azalırken (p= 0.000), sadece topikal tedavi alanlarda (n= 16) lezyon alanları 34.8±48.1 cm²'den 53.5±64.9 cm²'ye arttı (p= 0.002). Serum 25(OH)D₃ düzeyi < 20 ng/ml olan hastalarda (AA ve VV) ve sağlıklı kontrol grubunun %89'da tibial ve sternal hassasiyet saptandı.

SONUÇ: 25(OH)D₃ düzeyleri AA ve VV'li çocuklarda, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında benzer bulunmuştur. Ancak, topikal tedaviye ek olarak oral vitamin D tedavisi alan hem VV hem de AA'lı çocuklarda, sadece topikal tedavi alan hasta çocuklarla kıyaslandığında lezyon boyutunda belirgin azalma gözlenmiştir. Bu nedenle AA ve VV'li hastalarda topikal tedavinin yanında, sistemik (oral) vitamin D eklenmesinin lezyon boyutlarında azalmaya ve klinik iyileşmeye önemli katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

8. SUMMARY

RELATIONSHIPS ALOPECIA AREATA AND VITILIGO VULGARIS WITH VITAMIN D LEVELS IN CHILDREN

INTRODUCTION AND AIM: The apart from classical role of vitamin D is in the regulation of calcium homeostasis and bone metabolism, it has been other many function and recently it has been associated with that autoimmune diseases. In this study our aims to evaluate the level of vitamin D in children with autoimmune diseases alopecia areata (AA) and vitiligo vulgaris (VV), to compare the results with healthy controls, to investigate the relationship between vitamin D levels with lesion size, to evaluate the vitamin D therapy's effect of lesion size on the patients with vitamin D deficiency.

MATERIAL-METHOD: From Dermatology and Pediatric Endocrinology outpatient clinic, aged between 6-18 years, without any disease and not received any medication, AA (n= 30) and VV (n= 30) patients and sex- and age- matched healthy children as controls were included in study. Lesion sizes, 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D₃], parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) were measured at baseline. The patients were treated topical treatment at the same time. 25(OH)D₃ level 10-20 ng/ml were treated with 1500 IU/ day oral vitamin D, 25(OH)D₃ level <10 ng/ml were treated with 3000 IU/ day oral vitamin D for a period of six months. After three and six months treatment, laboratory and clinical findings were compared by evaluating, patients treated topical treatment with vitamin D and only topical treatment. All the data were processed by SPSS 16.0 software.

RESULTS: Serum 25(OH)D₃ levels of patients with VV and controls were 26.6±18.3 ng/ml and 22.8±13.5 ng/ml, respectively (p> 0.05), serum 25(OH)D₃ levels of patients with AA and controls were 25.3±19.4 ng/ml and 21.3±12.5 ng/ml, respectively (p > 0.05). AA and VV patients with vitamin D deficiency (n= 29) who received oral vitamin D treatment with topical treatment, serum 25(OH)D₃ levels 10.8±3.5 ng/ml, PTH levels 60.8±30.5 pg/ml before vitamin treatment and after 3 months of treatment serum 25(OH)D₃ levels were 25.9±7.9 ng/ml (p<0.001), PTH levels 49.6±22.2 pg/ml (p<0.005). In patients with AA who received oral vitamin D treatment with topical treatment (n= 15) lesion size decreased from 59.7±57.7 cm² to 14.2±20.5 cm² after 6 months of treatment (p= 0.004). In patients who received only topical treatment (n= 15) lesion size were increased from 29.5±32.7 cm² to 36.4±40.8 cm² in 6 months (p= 0.191). In patients with VV who received oral vitamin D treatment with topical treatment (n= 14) lesion surface areas decreased from 66.1±58.3 cm² to 48.0±52.6 cm² after 6 months of treatment (p= 0.000). In patients who received only topical treatment (n= 16) lesion size were increased from 34.8±48.1 cm² to 53.5±64.9 cm² (p= 0.002). Patients (AA and VV) and healthy controls with serum 25(OH)D₃ levels < 20 ng/ml of 89% was detected tibial and sternal tenderness.

CONCLUSION: 25(OH)D₃ levels of AA and VV patients were similar with healthy controls. But lesion areas of alopecia areata and vitiligo vulgaris patients on oral vitamin D treatment addition to topical treatment were diminished better than patients who took only topical treatment. For this reason we think that systemic vitamin D treatment addition to topical treatment contribute healing and decrease of lesion area in alopecia areata and vitiligo vulgaris patients.

9. KAYNAKLAR

1. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005; 98: 1024-7.
2. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89- 90: 449- 52.
3. Yang S, Smith C, Prahl JM, Luo X, DeLuca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys*. 1993 May 15;303(1):98-106.
4. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60- 4.
5. Halder RM, Sumayah JT: Vitiligo. In: Fitzpatric's Dermatology in General Medicine. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008;616-622.
6. Karıncaoğlu Y, Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi. *T Klinik Tıp Bilimleri* 2001, 21: 200-9.
7. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo Update. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Jun; 28(2): 86-92.
8. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med*, 2001: 1-22.
9. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmunepolyendocrinesyndromes. *N Engl J Med*. 2004 May 13; 350(20):2068-79.
10. Galadari I. Serum levels of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients in UAE. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 109-111.
11. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006; 5:64-9.
12. Koçak M, Balcı M, Ekşioğlu M. Alopesi areatalı hastalarda HLA DR ve DQ antijen sıklıkları. *T Klin Dermatoloji* 1999;9:200-05.
13. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2000;41(4):213-8.
14. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(1):73-8.

15. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, et al. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 721-4.
16. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata autoimmunity-the evidence is compelling. *J invest Dermatol Symp Proc* 2003;8(2):164-7.
17. Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS. Alopecia areata is a T lymphocyte mediated autoimmune disease: Lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin grafts on SCID mice. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 207-10.
18. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-66.
19. Holick MF. Vitamin D: a delightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66 : 182-94.
20. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739- 48.
21. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062-72.
22. Chesney WR, Rickets: An old form for a new century. *Pediatrics International*. 2003; 45; 509 - 11.
23. Chesney WR, Metabolic bone disease. 2003; 691:2341-3243.
24. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287– 9.
25. Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, et al Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998; 30: 431- 7.
26. Lips P, Pluijm SMF, Smit JH, van Schoor NM. Vitamin D status and the threshold for secondary hyperparathyroidism in the longitudinal aging study Amsterdam. *Bone* 2005;36 Suppl:141.
27. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M: Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 122 (2): 398-417, 2008.
28. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among freeliving healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112 : 659-62.

29. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D : its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15 : 2579 - 85.
30. Manolagas, SC, Wernitz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 595- 600.
31. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th 2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974–80.
32. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006;12: 1372 -9.
33. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of Th17 cells. *Nature* 2009;453:1051-7.
34. Muller K, Diamant M ve Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunology Letters*. 1991;28: 115- 120.
35. Vidal M, Ramana CV, Dusso AS. Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25- dihydroxyvitamin D₃ transcriptional activity and enhance stat 1-mediated transcription. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 2777 - 87.
36. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004; 64: 370 - 7.
37. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229:1136 - 42.
38. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.*2004; 50: 72- 7.
39. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004;47: 451 -62.
40. Hyppönen E, Laara, E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 58: 1500-3.
41. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P ve Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2002;37: 192–199.

42. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports Tcell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004; 25: 295-305.
43. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-5.
44. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17: 6-10.
45. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin-D(28k) control (Ca+132)(i) and insülin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999; 274: 34343- 9.
46. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insülin resistance and â cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
47. Liu PT, Stenger S, LI H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.
48. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis:a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
49. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364-8.
50. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.
51. Pittas, A.G.et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.*2010; 152(5): p. 307–14.
52. Holick MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jun 11.
53. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788 – 95.
54. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections and asthma. *Cur Allergy Astma Rep* 2009; 9: 81-7.
55. Olcay Neyzi ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.

56. Aydın F, Senturk N, Sahin B, Bek Y. A Practical method for the estimation of vitiligo surface area: a comparison between the point counting and digital planimetry techniques. *Eur J Dermatol* 2007; 17(1):30-2.
57. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009; 94: 26-34.
58. Xin Xu, Wen-Wen Fu, Wen-Yu Wu. Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Chinese Patients with Vitiligo: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 7(12): e52778.
59. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013 Feb; 29(1):34-40.
60. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg N. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 937-41.
61. Özmen İ, Köse O. Vitamin D and Skin. *Turkish Journal of Dermatology* 2008; 2: 77-83.
62. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 317-20.
63. Amano H, Abe M, Ishikawa O. First case report of topical tacalcitol for vitiligo repigmentation. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 262-4.
64. Gargoom AM, Duweb GA, Elzorhany AH, Benghazil M, Bugrein OO. Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:11-4.
65. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, et al. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001;145:472-5.
66. Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004; 21:495-8.
67. Lu-yan T, Wen-wen F, Lei-hong X, Yi J, Zhi-zhong Z. Topical tacalcitol and 308-nm monochromatic excimer light: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 310-4.
68. Li K, Shi Q, Yang L, Li X, Liu L, Wang L, Li Q, Wang G, Li CY, Gao TW. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):815-21.
69. Schallreuter KU, Pittelkoe MR, Swanson NN. Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res*1996; 228: 11–13.

70. Milde P, Hauser U, Simon T, et al. Expression of 1,25- dihydroxyvitamine D3 receptors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 230–239.
71. Dong Ha Kim, M.D. Jin Woong Lee, M.D. Successful Treatment of Alopecia Areata with Topical Calcipotriol. *Ann Dermatol* Vol. 24, No. 3, 2012.
72. Yilmaz N, Serarslan G, Gokce C . Vitamin D Concentrations are Decreased in Patients with Alopecia Areata. *Vitam Trace Elem.* 2012. 1: 105.
73. Akar A, Orkunoglu FE, Tunca M, Taştan HB, Kurumlu Z. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not associated with alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2007 Sep;46(9):27-9.
74. Reichrath J, Rech M, Moeini M, Meese E, Tilgen W, et al. (2007) In vitro comparison of the vitamin D endocrine system in 1,25(OH)2D3-responsive and -resistant melanoma cells. *Cancer Biol Ther* 6: 48-55.
75. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-478.
76. Karaguzel G, Dilber B, Değer O, Çan G, Ökten A. High prevalence of vitamin D deficiency in healthy school children 11-18 years. *HrmnRes.* 2012 Supp.1.
77. Özkan B. Rickets. *Güncel Pediatri* 2007; 5(1) : 34-41.

10. EKLER

EK 1. HASTALARIN KEMİK SAĞLIĞI TESPİT FORMU

TANI:

Telefon Numarası:

A) Ad-soyad:

Dosya no:

B) Cinsiyet : Erkek Kız

C) Doğum tarihinizi yazınız (gün/ay/yıl)/...../..... Desimal yaş:

D)Yakınma:

E) Öykü:

F)Kronik Hastalığın Denetlenmesi ile ilgili sorular

İlgili kutucuğa (x) işareti koyunuz.

1) Bilinen bir hastalığı var mı? var, adı nedir.....

yok

2) Kullandığı ilaç var mı? var, adı nedir.....yok

D Vitamini:

Kalsiyum:

Steroid:

Prokainamid/Hidralazin:

3) Daha önce hiç yüksekte düşünüz mü ? evet

hayır

4) Trafik kazası geçirdiniz mi? evet

hayır

5) Ailede çocukluk çağında kemik hastalığı olan var mı?

var, yakınlığı nedir.....

yok

6) Bebeklikte vitamin D kullanıldı mı? evet

hayır

G)Fizik muayene: Ağırlık:

Boy:

VKİ:

Pubertal evre: Tibia ve/veya sternal hassasiyet:

Lezyonun yeri:

H) Beslenme durumu (Kalsiyum ve D vitamini tüketimi ile ilgili sorular)

Aşağıdaki öğünlerle ilgili olarak size uygun olan kutucuğa (x) işareti koyunuz.

	Her gün	Günaşırı	Haftada 1-2	Ayda 1-2	Hiç
Yoğurt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peynir (kaşar, beyaz peynir)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tavuk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kırmızı et	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yumurta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yeşil yapraklı sebze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çavdar ekmeği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kepekli ekmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Buğday unlu ekmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Balık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tereyağı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fındık, ceviz, köme, pestil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yağlı süt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasterize süt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cips, patates kızartması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gazoz ve kola gibi içecekler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Son üç günde yediklerinizi

yazınız:.....

I) FİZİKSEL AKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ İLE İLGİLİ SORULAR

İlgili kutucuğa (x) işareti koyunuz

1) Özel kurslara katılıyor musunuz (basketbol, folklor, voleybol, yüzme, futbol.....gibi)

Evet Hayır

Evet ise adını yazınız.....

2) Özel kurslara katılım süresi

Günde 1-2 saat Haftada bir gün Haftada 2-3 gün Haftada bir Ayda bir

Hiç

Katılıyorsanız devamlılık süreniz ne kadar.....

3) Günde kaç saat fiziksel aktivite yapıyorsunuz

Günde 1-2 saat Haftada bir gün Haftada 2-3 gün Haftada bir Hiç

J)GÜNEŞ IŞIĞINDAN YARARLANIMIN DEĞERLENDİRİLMESİYLE İLGİLİ SORULAR

İlgili kutucuğa (x) işareti koyunuz

1) Giyim tarzınıza uygun olan.

Başını örtmüyor

Başını örtüyor Başını Çarşaf Peçe Eldiven

2) Dışarda (okul dışında) kaç ne kadar zaman harcıyorsunuz

Günde 1-2 saat Günde 4-6 saat Haftada 2-3 gün Haftada bir Ayda bir

Hiç

3) Evinizin kaç odası güneş alıyor

1 2 3 4 ve daha fazla Hiç

LABORATUAR:

Ca:.....mg/gl

P:.....mg/dl

ALP:.....U/l

PTH:.....pg/ml

25(OH)D₃:.....ng/mlLezyon alanı:.....cm²

Tedavi sonrası (üçüncü ve altıncı ay)

Ca:.....mg/gl

P:.....mg/dl

ALP:.....U/l

PTH:.....pg/ml

25(OH)D₃:..... ng/mlLezyon alanı:.....cm²

EK 2. ÇOCUKLARDA VİTİLİGO VULGARİS VE ALOPESİ AREATA İLE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 05)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

- 1) Bağışıklık sistemini etkileyen bir hastalık olan vitiligo vulgariste, vücudun bağışıklık sisteminin sağlıklı çalışmasında rol oynayan vitamin D düzeylerini saptamak, vitamin D eksikliği olan hastalara tedavi vermek, tedavi sonrasında hastalığın klinik bulgu ve belirtilerini yeniden değerlendirmek.
- 2) Bağışıklık sistemini etkileyen bir hastalık olan alopesi areatada, vücudun bağışıklık sisteminin sağlıklı çalışmasında rol oynayan vitamin D düzeylerini saptamak, vitamin D eksikliği olan hastalara tedavi vermek, tedavi sonrasında hastalığın klinik bulgu ve belirtilerini yeniden değerlendirmek.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 6-18 yaş arası, vitiligo vulgaris veya alopesi areata tanısı almış olmanız gereklidir.

Daha önce bu hastalıklarla ilgili tedavi almamış ve kemik sağlığına etki edecek ilaç kullanmıyor olmanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Hastalığınız için yapılması gereken rutin kan tahlilleri alınırken ilave olarak küçük bir miktar daha kan örneği alınarak vitamin D düzeyi ile birlikte kemik sağlığını yansıtan parathormon, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeylerine bakılacaktır. Çalışma sonunda vitamin D düzeylerinde eksiklik saptanırsa çocuğunuza altı ay vitamin D tedavisi verilecektir. Sonrasında kontrol kan tahlili yapılacaktır.

Bu çalışma için çocuğunuza ilave bir iğne yapılmayacak ve herhangi bir şekilde çocuğunuza zarar verilmesi söz konusu olmayacaktır, tam tersi vitamin D eksikliği saptanırsa tedavi edilecek ve kemik sağlığının olumsuz etkilenmesi önlenecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Vitamin D eksikliği saptanırsa verilen vitamin D tedavisini düzenli kullanarak üç ve altıncı ay sonunda kontrole gelmek sorumluluğunuzdur. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı (hasta ve kontrol olgular) 120'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Hastalığınızın tanısıyla ilişkili kan tahlili almak ve ilgili anketi doldurmak için yaklaşık 10 dk., kan sonuçları değerlendirilip vitamin D eksikliği saptanırsa altı ay süreyle 'vitamin D' tedavisini almanız ve üç ve altıncı ay sonunda kontrole gelmeniz gerekecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada çocuğunuza faydası; kemik sağlığında çok önemli rol oynayan vitamin D düzeyinin yeterli olup olmadığı anlaşılacak ve eksiklik saptanırsa tedavisi yapılacak, böylece kemik sağlığının olumsuz etkilenmesinin önüne geçilecek, ilerki yıllarda sağlıklı bir yetişkin olmasına katkıda bulunulmuş olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu çalışmaya katılmak herhangi bir risk oluşturmamaktadır, önerilen dozda D vitamini de herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNE İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besin yoktur.

Ayrıca farklı tedavi alan hastalar çalışmaya alınmayacaktır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Vitamin D eksikliği saptanan ve vitamin D tedavisi verilen olgular tedaviyi aksatırsa çalışmadan çıkarılacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 3775435 no.lu telefonda Dr.A.Nil Palancı Sakarya'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Bölümünce verilen destekten karşılanacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum BAP Hızlı Destek Programıdır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, şalışma programını aksatmanız durumunda isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; şalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŐKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösterensayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm aēıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük iēerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		