

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

VİTİLİGOLU HASTALARDA SERUM NÖROPEPTİD Y DÜZEYLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Savaş YAYLI

Tez Danışmanı : Prof. Dr.  BAHADIR

TRABZON 2004

İÇİNDEKİLER

1.KISALTMALAR	ii
2.GİRİŞ	1
3.GENEL BİLGİLER	2
3.1.VİTİLİGO	2
3.2.NÖROPEPTİDLER VE NÖROPEPTİD Y	13
4.MATERYAL VE METOD	16
5.BULGULAR	19
6.TARTIŞMA	24
7.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	30
8.ÖZET	32
9.İNGİLİZCE ÖZET	33
10.KAYNAKLAR	34

1.KISALTMALAR

NPY	: Nöropeptid Y
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
SP	: Subtans P
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
mm²	: Milimetre kare
ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
β-LPH	: Beta-lipotropin hormonu
α-MSH	: Alfa-melanosit stimulan hormon
IgG	: İmmunoglobulin G
MELAN-A / MART1	: Melan-A / Mart1 antijeni
TRP-1	: Tirozin ile ilişkili peptid-1
TRP-2	: Tirozin ile ilişkili peptid-2
UVA	: Ultraviöle A
IL-2r	: İnterlökin-2 reseptörü
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
MHC-2	: Major histocompatibility complex-2
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
HLA	: Human lökosit antijen
gp100	: Glikopeptid 100
DOPA	: Dihidroksi fenil alanin
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
Ca⁺²	: Kalsiyum
IL-1α	: İnterlökin-1 alfa
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
TGF-β	: Transforme büyütücü faktör beta
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör
CSF	: Koloni stimule edici faktör
bFGF	: Temel fibroblast büyütücü faktör
UVB	: Ultraviöle B
PUVA	: Psoralen + Ultraviöle A
SPF	: Güneşten koruyucu faktör
nm	: Nanometre
8-MOP	: Sekiz metoksipsoralen
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Parathormon ilişkili peptid
SCC	: Skuamöz hücreli kanser
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
POMC	: Proopiomelanokortin
β-MSH	: Beta-melanosit stimulan hormon

ml	: Mililitre
°C	: Santigrad derece
RIA	: Radioimmunassay
pg	: Pikogram
µL	: Mikrolitre
TC	: Toplam sayım
NSB	: Non-spesifik bağlanma
TB	: Toplam bağlanma
¹²⁵I	: İyot-125
SOM	: Somatostatin
mRNA	: Haberci ribonükleik asit

2.GİRİŞ

Vitiligo, etyolojisi net olarak açıklanamayan, herediter veya edinsel olabilen, spesifik olarak melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak ise iyi sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır (1,2).

Melanositlerin yıkımını açıklamaya çalışan üç önemli teori hala geçerliliğini sürdürmektedir. Bunlar otoimmün, ototoksik ve nöral teorilerdir. Nöral teori, sinir uçlarından salınan bir nörokimyasal ajanın pigment hücreleri olan melanositlerin yıkımına yol açtığını ileri sürmektedir (3,4). Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, sinir hasarı görülen vücut alanlarında lezyonların bulunmayışı, depigmente lezyonlardaki melanositlerin sinir sonlanmaları ile yakın ilişkisi, vitiligonun ciddi emosyonel travma veya stresle aniden ortaya çıkabilmesi gibi birçok bulgu bu teoriyi desteklemektedir (4-7).

Nöropeptidler, santral ve periferik sinir sisteminin nöronlarından sekrete edilip bilişsel fonksiyonlar, nörojenik inflamasyon, üreme, hemostaz, duyuların algılanması gibi birçok sinir sistem aktivitesinde nörohormon, nöromodülatör, nörotransmitter ve hormon olarak etkinlik gösteren yüzlerce biyolojik aktif peptidden oluşan heterojen bir gruptur (8-10).

Bu nöropeptidlerden NPY(Nöropeptid Y), CGRP(Kalsitonin geni ile ilişkili peptid), SP(Substans P), β -Endorfin ve VIP (Vazoaktif intestinal polipeptid)'in melanosit yıkımında rolü olabileceğine dair bazı çalışmalar mevcuttur (11-15).

Biz de vitiligonun etyopatogenezinde, hastalığın klinik tipleri ve hastalık aktivitesine bağlı olarak NPY'nin rolünü ortaya koymayı amaçladık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. VİTİLİGO

3.1.1. GİRİŞ

Vitiligo, etyolojisi net olarak açıklanamayan, herediter veya edinsel olabilen, spesifik olarak melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak ise iyi sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır (1,2).

Vitiligo teriminin Latince “vitium-leke,solma” ve “-igo” ekinden türediği düşünülmekte olup, eski Hint ve Arap kutsal kitaplarında da hastalığa ilişkin bir çok isimlendirmeye rastlanır. Bir diğer görüş ise terimin Yunanca’da buzağı, dana anlamına gelen “vitellus” kelimesinden bu hayvanlarda görülen beyaz lekelere benzetilip kullanılarak türediği yönündedir (1,2,16).

Vitiligo, lökodermaların yaygın sebeplerinden olup, insidansı çeşitli çalışmalarda % 8,8'lere varan oranlarda bildirilmiştir. Ancak genel insidansı % 1-2 arasındadır. Irk ayrımı gözetmez. Her iki cinsiyeti de eşit sıklıkta tutan hastalık, yaşamın tüm dönemlerinde ortaya çıkabilmesine rağmen 10 ile 30 yaşları arasında pik yapar. Hastalık, koyu renk deriye sahip bireylerde ve güneş gören alanlarda ortaya çıkmaya eğilimlidir. Tarih boyunca özellikle lepra ile karıştırılan vitiligo, bu nedenle hastaların toplum içerisindeki rollerini olumsuz etkilemiş, iş ve özel yaşamlarında problemler yaratmıştır (1,2,4,17).

3.1.2. ETYOPATOGENEZ

3.1.2.1. Melanositler ve Melanogenez

Melanositler, melanozom denilen melanin yüklü organelleri yapan ve salgılayan dendritik hücrelerdir. Nöral yarıktan köken alan bu hücreler, epidermisin bazal tabakasında, mukozalarda, kıl foliküllerinde, dermiste, leptomeninkste, retinal epitelde ve iç kulakta bulunurlar. Embriyonal dönemde melanositler nöral yarıktan göç ederek yeni oluşan sinirler boyunca epidermis altına gelirler. Onbirinci hafta ile bazal tabakada ilk dendritik melanosit ortaya çıkar. Sonraki iki hafta içinde bu melanositler melanin üretmeye başlarlar. Onbeşinci hafta ile bazal tabakaya tamamen yerleşmiş olurlar (17).

Melanositlerin derideki dağılımları çeşitlilik gösterir. Baş ve alın bölgesinde mm^2 'de 2000 melanosit bulunurken, diğer vücut alanlarında bu sayı 1000'dir (18). Melanositler, melanozomlar içerisinde üreterek depoladıkları melanin granüllerini dendritik yapıları ile çevredeki keratinositlere transfer ederler. Her melanositle ilişkide olan yaklaşık 36 adet keratinosit vardır. Bu yapıya epidermal melanin ünitesi adı verilmektedir (17).

Melanozomlar, melanin biyosentezinin yapıldığı elips şeklinde organellerdir. Melanozomların şekli, büyüklüğü, sayısı, rengi ve dağılımları derinin rengini belirler. Bakır bağımlı tirozinaz enzimi, pigment üretimi için gerekli temel enzimdir. Melanozomlar içindeki tirozin, tirozinaz enzimiyle dopaya çevrilir. Tirozinaz ayrıca dopayı oksidasyona uğratarak dopakinona çevirir. Dopakinon da, deriye normal rengini veren pigmentlerin en önemlisi olan melaninlere dönüşür. Diğer önemli pigmentler ise karoten, oksihemoglobin ve indirgenmiş hemoglobindir.

İnsanlarda iki ana tip melanin vardır. Kahverengi deri ve saç renginden sorumlu olan ömelanin adını alırken, sarıdan kıızıla kadar değişen açık renkli deri ve saç oluşturanı ise feomelanindir. Memeli derisinde eumelanin baskın durumdadır.

Derinin melanin pigmentasyonunun iki bileşeni vardır :

- Yapısal deri rengi : Dış etkenlere bağlı olmaksızın genetik olarak programlanmış melanin pigmentasyonu ile belirlenir.
- Fakültatif deri rengi : Özellikle ultraviyolenin, ayrıca hormonlar ve epidermal melanin ünitenin kompleks ilişkileri ile oluşur.

Deri renginin oluşumunda hormonların etkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır.

Hipofizden salınan ACTH (Adrenokortikotropin hormon) β -LPH(β -lipotropin hormonu) melanotropik etkileri olan hormonlardır. Her ikisi de normal kan düzeylerinde iken deri pigmentasyonunda değişiklikler oluşturmazlar. Artmış değerleri hiperpigmentasyon oluşturma eğilimindedir. ACTH'dan oluşan α -MSH(α -melanosit stimulan hormon) melanositler üzerinde daha etkili görünmektedir. Gebelikte östrojen ve progesteron düzeylerindeki artışlar, α -MSH'nın da indüklemesi ile yüz ve genital organlar gibi belirli lokalizasyonlarda pigmentasyon artışına sebep olur.

Deride keratinositler, melanositler ve immün hücreler arasındaki ilişkinin hormon, sitokin, nöropeptid ve nörohormon gibi regülatör faktörler eşliğinde melanosit fonksiyonunu belirlediği düşünülmektedir (18,19).

3.1.2.2. Etyoloji

Vitiligo etyolojisi kompleks bir yapı gösterir. Net olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığın yanında bir dizi presipitan faktörün de mevcudiyeti açıktır. Kalıtım

özelliği tam olarak anlaşılabilmiş değilse de dört ayrı gen suçlanmıştır. Hastaların % 30'lara varan kısmında diğer aile bireylerinde de vitiligoya rastlandığı rapor edilmiştir. Monozigot ve dizigot ikizlerde de vitiligo vakaları bildirilmiştir (1).

3.1.2.3. Tetikleyici faktörler :

Hastalığın başlangıcında sıklıkla ruhsal veya fiziksel bir strese rastlanır. Yoğun psikolojik stres, ateşli hastalık, operasyon gibi durumlar ile fiziksel travma başlatıcı faktör olabilir. Travma bölgesinde gelişen vitiligo makülü köbnerizasyon olarak değerlendirilir. Bu durum hastaların en az $\frac{1}{3}$ 'ünde mevcuttur. Özellikle yaz aylarında güneşe uzun süreli maruziyet sonrasında daha önce farkedilmeyen vitiligo makülleri bronzlaşamamaları nedeniyle kolaylıkla farkedilir hale gelirler (1,17).

3.1.2.4. Patogenez

Vitiligonun patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Tam gelişmiş vitiligo maküllerinde melanositlerin bulunmaması nedeniyle melanosit yıkımına yol açabilecek mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Son zamanlara kadar üç ana teori kabul görmekte iken, in vitro melanosit kültürlerinin yapılabilmesi sonrasında birçok teori üretilmiştir. Klasik teoriler otoimmün, nöral ve ototoksik teorilerdir.

a-Otoimmün teori: Segmental olmayan vitiligo tiplerinin etiopatogenezindeki en popüler teoridir. Geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda, vitiligo ile yalnızca tiroid disfonksiyonu ve otoantikoları arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş olsa da, vitiligonun diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sık olarak vurgulanmıştır (20).

Vitiligolu hastaların kanlarında melanositlere karşı bir çok otoantikör saptanmıştır (21,22). Bu antikörler, bir çok spesifik olmayan antijene karşı oluşmuş daha çok IgG (İmmunoglobulin G) karakterinde antikörlerdir. Tirozinaz, Melan-A/MART1, TRP-1, TRP-2(Tirozinaz ile ilişkili peptid 1-2) gibi antijenlere karşı bazı spesifik antikörler de tanımlanmıştır (23). Spesifik anti-melanosit antikörlerin melanositleri hasara uğratması in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (24). Vitiligo lezyonlarının aktif kenarından alınan biyopsilerde immünolojik süreci destekleyen lenfositik infiltrat gösterilmiştir (25). Repigmentasyonu sağlayabilen glukokortikoidler ve UVA (Ultraviöle A) gibi en efektif tedavilerin immüneyi baskılayarak sonuç vermesi de bu teoriyi desteklemiştir (26).

Spesifik anti-melanosit antikörlerin normal bireylerde ve vitiligo benzeri depigmentasyonlarda da gösterilmesi, bu antikör düzeylerinin vitiligolularda diğerlerine kıyasla çok da artmış bulunmaması ve depigmente alanların özel sahalarla, yamalar

şeklinde sınırlı olması ; anti-melanosit antikorlardan çok, bu sahalara afinitesi artmış lenfosit klonlarının etkinliğini ön plana çıkarmıştır (27-29).

Vitiligolularda, T hücrelerin aktivasyonuna işaret eden solubl IL-2r(İnterlökin-2 reseptörü), IL-6(İnterlökin-6) ve IL-8(İnterlökin-8) düzeyleri ile NK(natural killer=doğal öldürücü) hücre aktivitesinde artış saptanmıştır (30-32). Ayrıca, vitiligolularda perilezyonel melanositlerde MHC-2(Major histocompatibility complex) sınıfı antijenler ve ICAM-1 (İntersellüler adezyon molekülü-1) ekspresyonunda artış da gösterilmiştir (28). Aktif hastalığı olan vitiligolularda melanositlerdeki artmış HLA-DR(Human lökosit antijen-DR) ve ICAM-1 ekspresyonu da hücrel immüitenin rolünü destekleyen önemli bir bulgudur (33). Derideki melanositlere spesifik sitotoksik T lenfositlerinin varlığı hücrel immüitenin rolüne dikkat çekerken, malign melanomda artmış olarak bulunan Melan-A/MART1, gp100(glikopeptid100), tirozinaz gibi melanosit diferansiasyon antijenlerine karşı oluşan otoantikorların, vitiligoda da benzer şekilde arttığı savunulmuştur (34-36).

b-Nöral teori: Sinir uçlarından salınan bir nörokimyasal ajanın melanositlerin yıkımına yol açtığı ileri sürülmüştür (4). Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, sinir hasarı görülen vücut alanlarında lezyonların bulunmayışı, nörofibromatozis ve tuberoskleroz gibi nörodisplazilerde hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların varlığı, depigmente lezyonlardaki melanositlerin sinir sonlanmaları ile yakın ilişkisi, vitiligo lezyonlarında adrenerjik aktiviteyi gösteren terleme ve vazokonstrüksiyon artışı bu teoriyi destekleyen ana bulgulardır. Ayrıca vitiligonun ciddi emosyonel travma veya stresle aniden ortaya çıkabilmesi de bu teoriyi desteklemiştir (4-7).

Melanositler ile dermal sinir uçları arasındaki direkt temasın ortaya konmasından sonra, sinir uçlarından salınan nöropeptidler üzerinde yoğunlaşmıştır. Vitiligolu hastaların plazma NPY, β -Endorfin düzeyleri artmış bulunurken, lezyonlu deriden alınan doku sıvılarında ise bu nöropeptid seviyelerinde yine artışlar elde edilmiştir (11,14,37). Yapılan çalışmalarda vitiligo makülleri ve kenarlarında NPY, VIP, SP, CGRP'e karşı immünoreaktivite artışı gösterilmiştir (12,13).

Vitiligoluların lezyonal keratinositlerinde artmış bulunan katekolaminlerin etiopatogeneizde rolü olabileceğine değinilmiştir (38,39). Katekolaminlerin yapısı melanin öncüsü Dopa(Dihidroksi fenil alanin) ile benzerdir. Non-segmental vitiligoda hastalığın erken fazında plazmada katekolamin ve metabolitlerinin düzeyi yüksek bulunmuştur (40). Ayrıca katekolamin metabolitlerinin özellikle hastalığın erken

fazında idrardaki düzeylerinde artışlar saptanmıştır (41). Katekolaminler ve metabolitlerinin sitotoksik etkileri yanında, şiddetli vazokonstriksiyon sonucu dermal ve epidermal hipoksi oluşturarak etiyopatogeneze rol alabileceği ileri sürülmüştür. Bu iki duruma da yetersiz bir detoksifikasyonun yolaçtığı savunulmuştur (42,43).

c-Ototoksik teori : Melanin sentezindeki tirozin analogları, dopa, dopakrom gibi toksik ara ürünlerin birikiminin melanosit yıkımına yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu teoriyi destekleyen en önemli klinik bulgu, tirozin analogu olan bütifenol ile temas eden işçilerin bir kısmında vitiligoya benzer kimyasal lökoderma oluşmasıdır (1,44).

Non-segmental vitiligoluların normal derilerinde, oksidatif hasarın belirteçleri olarak kabul edilebilecek vakuolizasyon ve dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir (45). Non-segmental vitiligoluların lezyonlu ve normal derisinde, ayrıca kültüre edilmiş melanositlerde epidermal H_2O_2 (Hidrojen peroksit) birikimine yol açan düşük katalaz düzeyleri saptanmıştır (38,46,47). Kültüre edilmiş melanositlerin fizyolojik H_2O_2 konsantrasyonlarında dendritlerini kaybettiği gösterilmiştir (48). Melanin ve katekolamin sentezi arasındaki kompleks ilişkilerin H_2O_2 tarafından bozulabileceği ileri sürülmüştür (49).

Son olarak reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıktığı, sitokin üretiminin yapıldığı, katekolaminlerin sentezlendiği, Ca^{+2} (Kalsiyum) metabolizmasının değişiklik gösterdiği yer olan mitokondrinin melanosit yıkımındaki önemine dikkat çekilmiştir (50).

d-Patogeneze ilişkin yeni görüşler

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu klasik teorilere çeşitli katkılarda bulunurken, yeni görüşler de ortaya atılmıştır. Üç ana teoride yer alan birçok farklı faktörün çeşitli roller üstlenerek melanosit yıkımına yol açtığı görüşü konverjans teorisi adı altında taraftar bulmuştur (51,52).

Melanositlerin içinde bulunduğu mikroçevrenin önemine dikkat çeken çalışmalarda, IL-1 α (İnterlökin-1 α), IL-6, TNF- α (Tümör nekroze edici faktör- α), TGF- β (Transforme eden büyütücü faktör- β)'nin melanositler üzerine parakrin inhibitör etkileri ortaya konmuştur (53,54). CSF (Koloni stimule edici faktör), GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör) ve bFGF (Temel fibroblast büyütücü faktör)'ün melanosit sentezindeki indükleyici rolü bilinmektedir (55-56). Bu epidermal sitokinleri kapsayan bir immünohistokimyasal çalışmada vitiligolu deride CSF, GM-CSF ve bFGF ekspresyonu azalmış olarak bulunurken, melanosit inhibitörü sitokinlerden IL-6 ve TNF- α ekspresyonu artmış olarak saptanmıştır (57).

Melanositlerin bazal tabakadan ayrılmasının bozulmuş adhezyon yeteneğinden kaynaklandığını ileri sürerek, bunu nöral ve otoimmün teoriyle birleştiren yeni bir entegre teori de ileri sürülmüştür (48).

Perilezyonel deride akut inflamasyonun azlığı, bazal tabakadan ayrılmayı izleyen transepidermal migrasyon sürecinde melanosit ölümü gerçekleşirken nekroz belirteçlerinin olmaması apoptozisi düşündürmüştür de, bu net olarak gösterilememiştir (58,59).

3.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

Tipik bir vitiligo makülü, tebeşir veya süt beyazı renginde olup, çapı birkaç milimetreden santimetrelere kadar değişebilir. Yuvarlak veya oval şekilli olabilen bu makülün, sınırları keskin veya hafif fırçamsıdır. Bu tipik vitiligo makülünün birçok varyantı mevcuttur.

Trikrom vitiligo, normal deri ile vitiligo makülü arasındaki sınıırn bronz, üçüncü bir renk olarak görüldüğü durumlara verilen addır. Eritematöz, deriden hafif kabarık kenarların varlığında inflamatuvar vitiligo terimi kullanılır. Konfetti maküller ise birkaç mm. boyutlarında ve perifoliküler olabilen lezyonlardır (1,17).

Vitiligoda lezyonlar sıklıkla yüz, göğüs üst kısmı, aksilla, kasıklar, orifislerin etrafı, kulaklar, el bilekleri, ellerin dorsal yüzü, diz ve göbek çevresinde ortaya çıkar. Sıklıkla simetrik dağılımlar da, asimetri nadir değildir. Dudaklar, meme başları, diş etleri, genital organ mukozaları da tutulabilir (2).

3.1.3.1. Vitiligonun Klinik Tipleri

a-Fokal vitiligo: Bir veya birkaç küçük çaplı makülle karakterizedir. Çocuk vitiligo vakalarının yaklaşık % 20'sini oluşturur (1).

b-Segmental vitiligo: Dermatomal veya dermatom benzeri dağılımla unilateral olarak yerleşmiş maküllerle karakterizedir. Aile öyküsü bulunmaz. Daha erken yaşlarda başlama eğiliminde olup stabil seyredir. Sistemik hastalıklarla birliktelik daha nadirdir. Köbner fenomeni negatiftir. Tüm bu özellikleri ile vitiligonun özel bir tipidir. Erişkin hastaların % 5'i, çocuk hastaların ise % 20'den fazlasını oluşturur (1).

c-Generalize vitiligo: En sık görülen tip olup, çok sayıda simetrik yerleşimli maküllerle karakterizedir. Çoğunlukla ekstremitelerin ekstansör yüzlerini tutar. Ayrıca lumbosakral bölge, umbilikus, aksilla ve periorifisyal bölgeler de sık tutulan yerlerdendir. Periorifisyal bölgeler ve parmakların distalini tutan tipine akrofasiyal tip denirken, dudaklar, penis distali, meme başı gibi mukozal yüzeyleri tutan tipe ise lip-tip vitiligo denir (1).

d-Universal vitiligo: Normal pigmente derinin çok sınırlı olarak izlendiği yaygın vitiligo tipidir. Sıklıkla multipl endokrinopatilerle görülür (1).

3.1.3.2. Eşlik Eden Diğer Kutanöz Bulgular

a-Lökotrişi (Poliozis): Vitiligo makülleri üzerindeki kıllar depigmente olabilir. Sıklığın %12 civarında olduğu rapor edilmiştir (60). Kılların da depigmente olduğu büyük maküller kötü prognozu işaret eder (61).

b-Saçın erken beyazlaması: % 37'lere varan sıklıkta rapor edilmiştir (62).

c-Halo nevüs: % 2-5 arasındaki sıklıklarda rapor edilmiştir (60,63). Sayıları birden çok olabilir. Nevüslerin etrafındaki depigmentasyon zamanla tipik vitiligo makülüne dönüşebilir (1).

d-Alopesi areata: % 16'ya varan sıklıkta rapor edilmişse de son yayınlarda bu oran % 1' in altındadır (1,60,63).

3.1.3.3. Oküler Bulgular

Vitiligo hastalarında iris ve retinal pigment anormalliklerine rastlanabilir (64).

3.1.3.4. Otik Bulgular

Önceleri vitiligonun sağırılık ile ilişkili olabileceği düşünülmüşse de son dönemde bu düşünce taraftar bulmamaktadır (65).

3.1.3.5. Sistemik Hastalıklar İle İlişkisi

Vitiligo hastaları genellikle diğer sistemler açısından sağlamdırlar. Ancak tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı gibi endokrin sisteme ilişkin hastalıklara artmış sıklıkta rastlanır.

Vitiligo hastalarında görülen hipertiroidizm, hipotiroidizm, Graves hastalığı, tiroditler gibi tiroid hastalıklarının sıklığı tartışmalıdır. % 1 ile %40 arasında sıklık bildiren yayınlarda mevcuttur (60,63,66). Tiroid hastalığına sahip bireylerdeki vitiligo insidansı ise % 0,62 -12,5 arasında rapor edilmiştir (1).

Vitiligo hastalarında Diabetes Mellitus sıklığı % 1'in altı ile 7,1 arasında rapor edilmişken, diabetik hastalardaki vitiligo sıklığı % 4,8 bulunmuştur (60,63,67).

Pernisiyöz anemili hastalardaki vitiligo sıklığı % 1,6-10,6 arasında bulunmuştur. Bu hastalarda vitiligo, genellikle geç ortaya çıkıp yaygın olarak seyretme eğilimindedir (68).

Vitiligo hastalarında Addison hastalığı insidansı yaklaşık % 2 olarak rapor edilmiştir (1).

Bu hastalıklar dışında Lupus Eritematozus, Sistemik Skleroz, Myastenia Gravis, Crohn hastalığı, Primer Bilier Siroz, Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıklar da

vitiligo ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca malign melanom hastalarında da efektif immün yanıtı işaret ettiğine inanılan vitiligo lezyonları oluşabilir (6).

3.1.4. HİSTOPATOLOJİ

Vitiligolu hastaların lezyonlarından alınan deri biyopsilerinin ışık mikroskopisi ile yapılan incelemelerinde, epidermiste melanositlerin ve melaninin bulunmadığı gösterilmiş, bu durum Dopa ve gümüş nitrat boyamaları, melanositlere karşı monoklonal ve poliklonal antikor yöntemleri ile doğrulanmıştır.

Elektron mikroskopik incelemelerde de melanosit yıkımı belgelenirken, vitiligo maküllerinin aktif kenarlarındaki melanositler ve keratinositlerde dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir. Bunlar; melanositlerin daha az melanozom içermesi, daha az dendritik olması, melanositler ve keratinositler arasındaki intersellüler aralığın artması şeklindedir. Birçok sinir sonlanmasının melanositler ile yakın teması yanında, melanositlerin anormal sitoplazmik filamentler, mitokondri ve hücre membranı içerdiği de gösterilmiştir.

Vitiligo makülündeki keratinositlerde de çeşitli anormalliklere rastlanır. Bunlar; bazal tabakada keratinositlerde dejenerasyon, ekstrasellüler granüler materyal birikimi şeklindedir. Bazal tabakada langerhans hücre sayısı artmışken, suprabazal tabakalarda bu hücreler daha az sayıda gösterilmiştir. Özellikle genişleyen vitiligo makülü ve inflamatuvar vitiligoda ise üst dermiste lenfosit birikimi mevcuttur (1,6,69).

3.1.5. TANI / AYIRICI TANI

Simetrik tebeşirsi beyaz maküllerle tipik lokalizasyonlarda progressif olarak seyreden bir generalize vitiligo hastasının klinik tanısında problem yaşanmaz. Güneşten korunan alanlardaki maküllerin daha iyi gösterilmesi için Wood lambası incelemesine ihtiyaç duyulabilir.

Deri biyopsisi bazı olgularda yararlı olabilse de, kimyasal lökoderma, piabaldizm, Waardenburg sendromu gibi hastalıkların ayrımını sağlamaz. Melanosit ve melanin içeren bir biyopsi vitiligoyu ekarte ettirmez. Çünkü, trikrom vitiligo, lezyon sınırındaki deri, repigmente olan vitiligoda da melanositlere rastlanır.

Generalize vitiligonun ayırıcı tanısında; kimyasal lökoderma, lepra, lupus eritematozus, melanoma ile ilişkili lökoderma, mikozis fungoides, piabaldizm, pitriyazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, tinea versikolor, tuberoskleroz, Waardenburg sendromu düşünülmelidir.

Segmental vitiligo ise nevus depigmentozus, tuberosklerozdan ayırt edilmelidir.

Fokal vitiligo ayırıcı tanısında ise akla idiopatik guttat hipomelanoz, lepra, pitriyazis alba, postinflamatuar hipomelanozis, tinea versikolor gelmelidir (1,2,6,17).

Vitiligo tanısı alan hastalarda olası otoimmün hastalık eşliği açısından, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, tiroid hormonları araştırılmalıdır. Ayrıca oftalmolojik tutulum açısından değerlendirme ve gerekiyorsa uygun psikiyatrik destek de planlanmalıdır (5).

3.1.6. PROGNOZ

Hastalığın seyri değişken olmakla birlikte, genellikle ani ortaya çıkan tek veya birkaç makül, zamanla sayı ve büyüklük olarak artış gösterir. Sonra süresi belirsiz bir stabil dönem başlar. Bu dönem yıllar sonra yeni bir yayılma ile devam edebilir. Tamamen spontan iyileşme nadirse de kısmi repigmentasyon mümkündür. Üniversal vitiligoya dönüşüm de nadirdir.

Segmental vitiligo ise oldukça stabil seyreder. Lezyonlarda artış ve gerilemeye sıklıkla rastlanmaz (1,6,17).

3.1.7. TEDAVİ

Tedavi seçeneklerinin çeşitliliğine rağmen vitiligo tedavisi zor, yüksek uyum gerektiren bir hastalıktır. Tedavi şekli belirlenirken hastaya tüm seçeneklerin avantaj ve dezavantajlarını iyice anlatmak gerekir. Tedavi yöntemi, hastanın yaşına, lezyonların yaygınlığına ve yerleşim yerlerine göre belirlenirken, hastanın kültürel durumu ve tedavi maliyeti gözardı edilmemelidir.

Tedavi yöntemleri şöyle sıralanabilir :

A. Farmakolojik tedavi

a-Topikal: Güneşten koruyucular

Kozmetikler (Kapatıcı makyajlar, bronzlaştırıcılar)

Topikal glukokortikoidler

Depigmente edici ajanlar

b-Sistemik: Karotenoidler

B. Non-farmakolojik tedavi

a-Fiziksel yöntemler: Fototerapi [Lokalize UVB(Ultraviöle B), Dar Bant UVB, Geniş Bant UVB, UVA]

Fotokemoterapi [Topikal PUVA(Psoralen + UVA),

Sistemik PUVA]

b-Cerrahi yöntemler: Greftler (Epidermal, ince dermoepidermal, minigreft)

Epidermal süspansiyonlar veya melanosit süspansiyonları

(6,17,70-73)

3.1.7.1. Farmakolojik tedaviler :

a-Güneşten koruyucular: Vitiligo hastalarında meydana gelebilecek güneş yanıklarını önlerken, tutulmayan deri alanlarının bronzlaşmasını da engelleyerek oluşacak farkı ortadan kaldırırlar. UVA ve UVB'nin her ikisine de karşı koruyucu olması gereklidir. Yeterli bir koruma için 15 SPF(Güneşten koruyucu faktör)'lü bir koruyucunun en azından 90 dakikada bir tekrarlanarak sürülmesi gereklidir (71).

b-Kozmetikler: Özellikle fokal vitiligolu hastalar, görülebilir alanlardaki sınırlı lezyonlarına kapatıcı makyaj ürünleri, bronzlaştırıcı kremler uygulayabilirler. Ucuzluğu ve yan etkinin az oluşu nedeniyle bu hastalar için uygun bir seçenektir. Ancak yaygın lezyonlara sahip hastalarda önerilmez (71).

c-Topikal Glukokortikoidler: Sınırlı vitiligo lezyonlarında ve özellikle çocuklarda ilk seçenektir. Sıklıkla yüzdeler, boyun ve ekstremitelerin proksimalindeki lezyonlar tedaviye iyi yanıt verir. Erişkinlerde güçlü gruptan florlu glukokortikoidler günde 1-2 kez sürülmek üzere tedaviye başlanır ve zamanla daha düşük güçlü glukokortikoidlere geçilerek tedavi maksimum üç aya tamamlanır.Çocuklarda daha düşük etkili olanlar seçilir. Bu tedavinin başarısı % 30-50 arasında rapor edilmiştir. Tedavi kesildikten sonra hastalık nüksedebilir. Ucuzluğu,kullanım kolaylığı nedeniyle iyi bir seçenek olsa da, glukokortikoidlerin atrofi, dermatit, stria, telenjektazi gibi yan etkileri açısından, özellikle çocuk hastalar yakından takip edilmelidir (71,74,75).

d-Depigmente edici ajanlar: Normal pigmente alanları çok az, yaygın hastalığa sahip olgularda uygulanabilecek bir yöntemdir. Standart ürün % 20 mono benzil eter hidrokinon'dur.Yaklaşık bir yıl boyunca günde 1-2 kez uygulanan bu tedavi sonucunda tam depigmentasyona ulaşılabilir. En sık rastlanan yan etki dermatitlerdir. Bu sorun uygulama sıklığı azaltılarak çözülebilir. Hastalar güneşten korunmalıdırlar (6).

e-Karotenoidler: β -Karoten 30-60 mg/gün kullanımı, lezyonlu deri ile normal deri arasında özellikle yaz aylarında oluşan belirgin farkın azalmasını hedefler. Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir (6,17,70).

Bu tedavi seçenekleri yanında seks steroidleri-tiroid hormonu karışımı olan Methormon F ile glutamat antagonistleri ve B6 vitamini kombinasyonunun iyi sonuçlar verdiğine dair çalışmalar mevcuttur (76,77).

3.1.7.2. Non-farmakolojik tedaviler :

a-Lokalize UVB tedavisi: Segmental ve fokal tip vitiligolulardan oluşan küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalarda yalnızca lezyonu hedefleyen UVB kullanımı ile

6 aylık tedavi sonucunda hastaların % 62'sinde , % 75'in üzerinde repigmentasyon sağlandığı bildirilmiştir (78).

b-Dar band UVB tedavisi: Maksimum 311-312 nm. emisyonlu UVB lambaları kullanılır. Fotoduyarlandırıcı kullanmaksızın, haftada iki kez uygulanan bu tedavi çocuklar için de güvenilir bir yöntemdir. Birçok karşılaştırmalı yayında, geçerli fototerapi yöntemlerinin en etkili olarak gösterilmektedir. 12 aylık tedavi sonucunda, % 75'in üzerinde repigmentasyon sağlama oranının % 63'lere vardığı rapor edilmiştir (72,78-80).

c-Geniş band UVB tedavisi: Dar band UVB tedavisine göre daha eski bir yöntem olup, 290-320 nm. emisyonlu UVB lambaları kullanılır. Yaygın hastalığı olan vitiligoluların, fotoduyarlandırıcı kullanmaksızın aldıkları bu tedavinin başarı oranları dar band UVB tedavisinden düşüktür (72).

d-UVA tedavisi: Özellikle topikal kortikosteroid ile kombinasyonu her iki tedavinin etkinliğinden daha iyi sonuçlar verir (70).

e-Topikal PUVA tedavisi: Sınırlı tutulum gösteren vitiligolularda ve çocuk hastalarda, fotoduyarlandırıcı olarak % 0,1'lik 8-MOP(8-metoksipsorelen)'in topikal olarak uygulanımından yaklaşık 1 saat sonra 320-400 nm. emisyonlu UVA lambaları kullanılarak yapılan bir tedavidir (72,81).

f-Sistemik PUVA tedavisi: 320-400 nm. emisyonlu UVA lambaları kullanılır. Haftada 2-3 kez 8-MOP 0,6 mg/kg gibi bir fotoduyarlandırıcının tedaviden 1,5-2 saat önce alımı sonrasında uygulanır. Yaygın vitiligo olgularında seçilen bu tedavi yöntemi uzun dönemli yan etkileri nedeniyle çocuklarda önerilmez. Başarı oranlarının UVB tedavilerinden düşük olduğu rapor edilmiştir. Repigmentasyonu arttırmak için kalsipotriol kremin de birlikte kullanımı önerilmiştir (72,82).

g-Cerrahi Yöntemler: Özellikle segmental vitiligosu olup, hastalığı stabil seyreden hastalardan minigreft testine olumlu yanıt gösterenlerde; epidermal greftleme, minigreftleme, ince dermoepidermal greftleme, epidermal ve melanosit süspansiyonları gibi bir dizi cerrahi yöntem uygulanabilir (73,83,84).

3.2. NÖROPEPTİDLER VE NÖROPEPTİD Y

3.2.1. Nöropeptidler

Yüzlerce biyolojik aktif peptidin oluşturduğu heterojen bir gruptur. Esas olarak santral ve periferik sinir sisteminin nöronlarından sekrete edilen bu peptidler, yalnızca sinir hücreleri arasında değil, immün sistem hücreleri arasında da sinyal iletiminde rol alırlar (85). Nöropeptidler, bilişsel fonksiyonlar, reproduksiyon, hemostaz, duyuların algılanması, nörojenik inflamasyon gibi birçok sinir sistem aktivitesinde nörotransmitter, nöromodülatör, nörohormon ve hormon olarak görev yaparlar (9,86).

Son yıllarda, immunhistokimyasal tetkikler, RIA(Radioimmunassay) ve yüksek performanslı likid kromatografinin nörokimyasal uygulamaları ile derinin innervasyonu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Primer afferent duysal sinirler, postganglionik kolinerjik parasempatik sinirler, postganglionik adrenerjik ve kolinerjik sempatik sinirler derinin duyarlanmasını sağlarlar. Normal ve patolojik insan derisinde birçok nöropeptidin varlığı gösterilmiştir (87,88).

Deride, özellikle epidermisteki birçok yerleşik ve geçici hücre, çok sayıda sitokin, nöropeptid, nörohormon, hormon ve nörotransmitter üretebilme yeteneğine sahiptir (89)(Tablo 1).

Deriyi duyarlandıran sinir lifleri ve sinir sonlanmaları, infeksiyöz, mekanik, termal veya kimyasal uyarılar sonucunda NPY, SP, β -Endorfin, SOM(Somatostatin), CGRP, Nörotensin, Nörokinin A, Nörokinin B gibi birçok pro-inflamatuar nöropeptid sekrete ederler. Nöropeptidlerin salınımı, bradikinin, prostaglandinler, endotelin ve nitrik oksit gibi diğer efektör moleküller ile birlikte nörojenik inflamasyon olarak isimlendirilen bir dizi değişikliğe yol açar (90-93). Nöropeptidler inflamatuvar süreçlerin vasküler motilite, hücre trafiği, aktivasyon ve tropizm gibi birçok akut ve kronik özelliklerini ve immün yanıtı regüle etme yeteneğine sahiptirler (94-97).

Nöropeptidlerin bir çoğunun, psöriasis, atopik dermatit, vitiligo, alopesi areata, ürtiker gibi çeşitli dermatolojik hastalıklarda rolü olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur (7,98-105).

Postherpetik nevralsi, prurigo nodularis, lokalize pruritus, psöriasis, atopik dermatit, kontakt dermatit, soğuk ürtikeri, notalgia parestetika, diabetik nöropati ve Raynaud fenomeni gibi kronik inflamatuvar deri hastalıklarında topikal nöropeptid agonist ve antagonistlerinin kullanımına dair destekleyici veriler mevcuttur (106).

Vitiligo etiopatogenezindeki nöral teori, melanositlerin yıkımına yol açan süreçte sinir uçlarından salınan bir nörokimyasal ajanın rolü olduğunu savunmaktadır (3). Son

yıllarda elektron mikroskopik incelemelerin gösterdiği melanositler ile sinir sonlanmaları arasındaki yakın temas ve nöropeptidlerin fonksiyonlarını ortaya koyan birçok araştırmadan hareketle bazı araştırmacılar, nöral teoride üzerinde durulan nörokimyasal ajanların nöropeptidler olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır (7,15).

NPY, SP, CGRP, VIP, β -Endorfin gibi nöropeptidlerin hastalığın etiyopatogenezinde rolü olduğuna işaret eden çalışmalar mevcuttur (7,11-15).

3.2.2. Nöropeptid Y

Deride sinir uçlarından salınan 36 aminoasitlik bir polipeptid olan NPY'nin, damarlar çevresinde yerleşmiş sempatik sinirlerde noradrenalin ile birlikte bulunduğu ve sempato-adrenomeduller sistemin bir mediatörü olduğu gösterilmiştir (107,108). Deride ise yüzeysel ve derin dermal pleksusların periarteriolar sinir liflerinde ve epidermisin bazal tabakasında gösterilmiştir (108,109). Ekrin ter bezleri ve ter bezlerinin myoepitelyal komponentinde, daha az olarak da apokrin, sebace bezler ve kıl foliküllerinde de varlığı bilinmektedir (110,111). Derinin kan akımının ve muhtemelen ekrin ter bezleri üretiminin regülasyonunda rol alır (112).

NPY'nin dalakta primer ve sekonder sinir liflerinde varlığı bilinmektedir. İnsan lenfosit, monosit ve olgun makrofajlarında NPY mRNA(Haberci ribonükleik asit) ekspresyonu gösterilmiştir. Böylece immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü olduğu vurgulanmaktadır (97,113-115).

NPY'nin vitiligo etiyopatogenezinde rol alabileceğine dair ilk çalışma Al'abadie ve arkadaşları tarafından 1994'te yayınlanmıştır (15). Sonraki yıllarda, hastalığın etiyopatogenezinde NPY'nin rolüne ilişkin yapılan araştırmaların bazılarında bu görüşü destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (11,12). Bazı araştırmalarda ise NPY'nin hastalığın etiyopatogenezinde rolü olmadığı savunulmuştur (7,13).

Tablo I : Epidermal ve dermal hücreler ve adneksiyal yapılardan üretilen nöropeptid, hormon ve nörotransmitterler ile bunların reseptörleri (89).

Molekül	Üretim yeri	Reseptör	Esas fonksiyon
PTHrP	Epidermisin bazal ve granüler tabakası, melanositler, kıl folikülü, myofibroblast, makrofajlar, tümöral hücreler	Dermal fibroblastlar, normal ve tümöral keratinositler	PTH ilişkili hiperkalsemi de böbrek ve kemik reseptörlerini bağlama
CRH, Ürokortin peptidleri	Normal ve malign melanosit ve keratinositler	Keratinositler, melanositler, mast hücreleri	Stresin regulasyonu, keratinosit ve melanositler için büyütücü, immünomodülatör
POMC, POMC peptidleri	Normal ve patolojik keratinosit ve melanositler, Langerhans hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler, mononükleer inflamatuvar hücreler	Melanosit, keratinosit, fibroblast, Langerhans hücreleri, endotelial hücreler, dermal immün hücreler, ektrin, apokrin, sebace epitelyal hücreler	İmmunomodülasyon, melanogenez
Enkefalinler	Keratinosit, inflamatuvar hücreler, psöriatik deri	Keratinositler	Antinöroseptif, immünomodülasyon
Non-opioid nöropeptidler	Sinir hücreleri, immün hücreler, keratinositler	Keratinositler, fibroblastlar, Langerhans ve mast hücreleri, endotelial hücreler	Keratinosit, fibroblast, endotelial hücre proliferasyonu, neovaskularizasyon
Nörotropin	Keratinosit, mast ve merkel hücreleri, fibroblastlar	Keratinositler, fibroblastlar, melanositler, mast hücreleri, kutanöz sinirler, immün hücreler	Deri rejenerasyonu
Nörotransmitterler Asetilkolin	Keratinosit, melanositler, dermal sinir sonlanmaları	Keratinositler, malign melanositler	Keratinosit proliferasyonu, migrasyon, diferansiasyon
Katekolaminler	Keratinosit, melanositler, dermal adrenerjik sinir lifleri	Keratinosit, melanosit, ektrin hücreler, endotelial ve inflamatuvar hücreler	Keratinosit diferansiasyonu, anti-inflamatuvar etkinlik

4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Şubat 2003-Ağustos 2003 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda bir olgu kontrol çalışması olarak yapılmıştır.

4.1. Klinik Materyaller :

Olgu grubu, polikliniğimize başvuran, klinik bulgular ve Wood ışığı incelemelerine dayanılarak vitiligo tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya son bir ay içinde topikal veya sistemik tedavi almayan vitiligolu hastalardan, öyküsünde otoimmün, allerjik, endokrinolojik, kardiyovasküler hastalıklar ve yoğun psikolojik stres bulunmayan 35 olgu seçildi. Olguların 21'i erkek, 14'ü kadındı. Yaşları ise 10 ile 64 arasında değişmekteydi.

Otuz beş hasta vitiligonun klinik tipleri ve hastalık aktivasyonu açısından değerlendirildi. Hastaların 18'i generalize, 8'i fokal ve 9'u segmental tip olarak tanımlandı. Yeni makül oluşumunun sürdüğü, varolan maküllerin ise genişleme gösterdiği 19 olgu progressif olarak değerlendirilirken, belirgin hiperpigmente sınırları ile genişleme göstermeyen maküllere sahip 16 olgu stabil olarak kabul edildi. Bu olguların klinik tiplere göre dağılımı ise şöyledi: Generalize vitiligoluların 10'u progressif, 8'i stabil; fokal vitiligoluların 3'ü progressif, 6'sı stabil; segmental vitiligoluların 6'sı progressif, 2'si stabil.

Kontrol grubu ise öyküsünde herhangi bir sistemik hastalık bulunmayan otuz sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Bunların 18'i erkek, 12'si kadındı. Yaşları ise 6 ile 58 arasında değişmekteydi.

4.2. Örneklerin Toplanması :

Hastalar ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerden sabah aç karnına 5 ml. venöz kan alındı. Serum + 4 °C soğutmalı santrifüjde ayrıştırıldı. Elde edilen serum - 70 °C' de çalışma zamanına kadar bekletildi.

4.3. Serum NPY Değerlerinin Ölçülmesi :

Serum NPY değerlerinin ölçülmesinde NPY RIA kiti (RK 049 03) kullanıldı. Değer skalası 10-1280 pg/ml arasında idi. Çalışma üç gün içerisinde tamamlandı.

1.gün

Konsantre RIA tamponu 150 ml. distile su ile dilue edildi. Standart peptid 1 ml. RIA tamponu ile hazırlandı. Tavşan anti-peptid serumu 13 ml. RIA tamponu eklenerek hazırlandı, iyice karıştırıldı. Standart peptid ve tavşan anti-peptidi buz içersine konuldu. Daha sonra standartların hazırlanmasına geçildi(Tablo 2).

Tablo II : Standartların hazırlanması

Tüp	Örnek	RIA tamponu	RIA standart peptid miktarı
stok	Liyofilize standart	1.0 ml	-
0	10 µl stok	990 µl	-
A	10 µl 0	990 µl	128 pg / tüp
B	500 µl A	500 µl	64 pg / tüp
C	500 µl B	500 µl	32 pg / tüp
D	500 µl C	500 µl	16 pg / tüp
E	500 µl D	500 µl	8 pg / tüp
F	500 µl E	500 µl	4 pg / tüp
G	500 µl F	500 µl	2 pg /tüp
H	500 µl G	500 µl	1 pg / tüp

12x75 mm. polistren tüpler numaralandırıldı.İlk altı tüp TC-1, TC-2 (Total count 1-2), NSB-1, NSB-2 (Non-spesifik bağlanma 1-2), TB-1, TB-2 (Total bağlanma 1-2) olarak, 7-22 arasındaki tüpler ise çift standartlar olarak isimlendirildi. Ölçülecek hasta örnekleri 23-92 arasında çift olarak, kontrol örnekleri ise 93-122 arasında tek olarak numaralandırıldı.

Her bir NSB tüpüne 200 µl RIA tamponu, her bir TB tüpüne 100 µl RIA tamponu eklendi. 7-22 arasındaki tüplere hazırlanan standartlardan 100'er µl çift olarak eklendi. 23-122 arasındaki tüplerin her birine ise numaralandırılmış hasta ve kontrol örneklerinden 100 µl sırayla eklendi. TB-1 ve TB-2 tüplerine 100µl primer antikor tavşan anti-peptidi konuldu. Tüm tüpler karıştırıcı ile iyice karıştırılarak ağızları kapatılmış şekilde + 4 °C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı.

2.gün

¹²⁵I-peptid 13 ml. RIA tamponu ile çözeltinin konsantrasyonu 8000-10000 cpm/100 µl olacak şekilde hazırlandı. Konsantrasyon Gama -counter ile kontrol edildi. Bu çözeltiden 100µl her tüpe eklendi ve iyice karıştırılarak ağzaları kapatıldı. Tüpler + 4 °C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı.

3.gün

Keçi anti-tavşan IgG serumu ve normal tavşan serumu 13'er ml. RIA tamponu ile hazırlandı. Bunlar TC tüpleri hariç her tüpe 100'µl olarak eklendi. Her bir tüp iyice karıştırıldı ve 90 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 500 µl RIA tamponu TC tüpleri hariç her bir tüpe eklendi ve iyice karıştırıldı. TC tüpleri hariç, tüm tüpler, + 4 °C'de, 3000 rpm.'de, 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüplerde oluşan tüm sıvı kısım alttaki çökeltiyeye dokunulmaksızın hızla ve dikkatle uzaklaştırıldı. Tüplerde kalan çökeltiler Gama-Counter ile okundu.

Elde edilen cpm. cinsinden sonuçlar, oluşturulan standart eğrisi ve her örnek için hesaplanan B/Bo yardımı ile pg/ml değerlerine dönüştürüldü.

4.4. İstatistiksel Değerlendirme :

Ölçümleri elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. İncelenen değişkenlerin verilerinden dağılıma uyan veriler parametrik testlerle, uymayanlar ise non-parametrik testlerle değerlendirilmiştir.

Bu sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler Student t testi, Kruskal Wallis varyans analizi, Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca sayımla elde edilen veriler Kikare testi ile karşılaştırılmıştır.

NPY düzeylerinin yaş ve hastalık süresi ile olan ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Ölçümle elde edilen veriler "aritmetik ortalama ± standart sapma", sayımla elde edilen veriler ise "sayı (%)" olarak gösterilmiştir. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alınmıştır.

5. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 35 vitiligolu hastanın 21'i (%60) erkek, 14'ü (%40) kadındı. Olguların yaşları 10 ile 64 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.91 ± 12.96 yıl idi.

Kontrol grubundaki 30 olgunun 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kadındı. Yaşları 6 ile 58 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.77 ± 13.44 yıl idi.

Vitiligo ve kontrol grupları, yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,764$; $p=0,799$).

Olguların yaş grupları ve cinsiyet dağılımları Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo III : Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	Vitiligo		Kontrol	
	n	%	n	%
1-10	1	2,9	1	3,3
11-20	10	28,6	7	23,3
21-30	8	22,9	9	30,0
31-40	8	22,9	6	20,0
41-50	6	17,1	2	6,7
51-60	1	2,9	5	16,7
61-70	1	2,9	-	-
Toplam	35	100,0	30	100,0

$p=0,764$

Tablo IV : Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	Vitiligo		Kontrol	
	n	%	n	%
Kadın	14	40	12	40
Erkek	21	60	18	60
Toplam	35	100	30	100

p=0.799

Vitiligolu hastalar, hastalığın klinik tipleri açısından değerlendirildi. Hastaların 18'i generalize, 8'i fokal ve 9'u segmental tip olarak tanımlandı.

Hastalık aktivitesine ilişkin yapılan değerlendirmede ise hastaların 19'u progressif, 16'sı stabil olarak tanımlandı.

Hastaların klinik tiplerine ve hastalık aktivitelere ilişkin dağılımları Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo V : Vitiligo hastalarının klinik tiplerine göre dağılımı

Klinik Tip	n	%
Generalize	18	51,4
Fokal	8	22,9
Segmental	9	25,7
Toplam	35	100,0

Tablo VI : Vitiligo hastalarının hastalık aktivitelere göre dağılımı

Hastalık Aktivitesi	n	%
Progressif	19	54,3
Stabil	16	45,7
Toplam	35	100,0

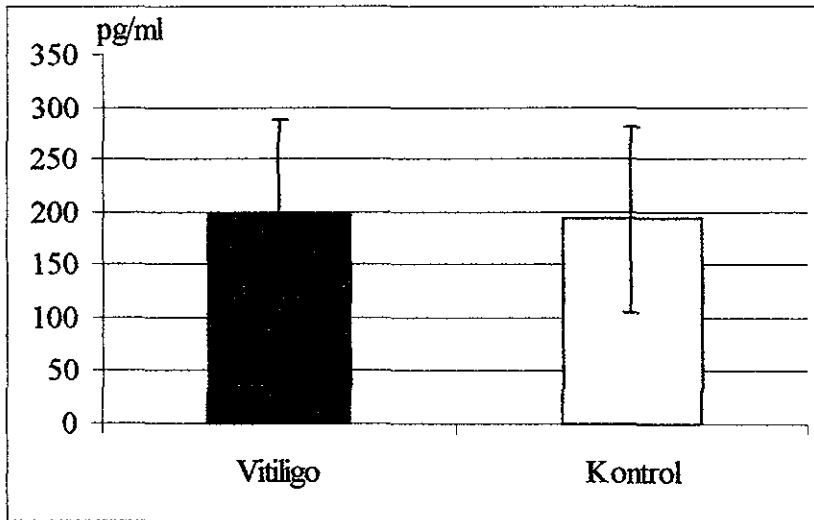
Vitiligo grubuna ait ortalama NPY değerleri, kontrol grubuna ait ortalama NPY değerlerinden yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,818$).

Klinik tiplere göre yapılan değerlendirmede ise generalize ve segmental tip hastalığa sahip vitiligoluların ortalama NPY değerleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fokal hastalığa sahip vitiligoluların ortalama NPY düzeyleri ise kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlam taşıymıyordu ($p=0,568$; $p=0,578$; $p=0,881$) (Tablo 7) (Şekil 1,2).

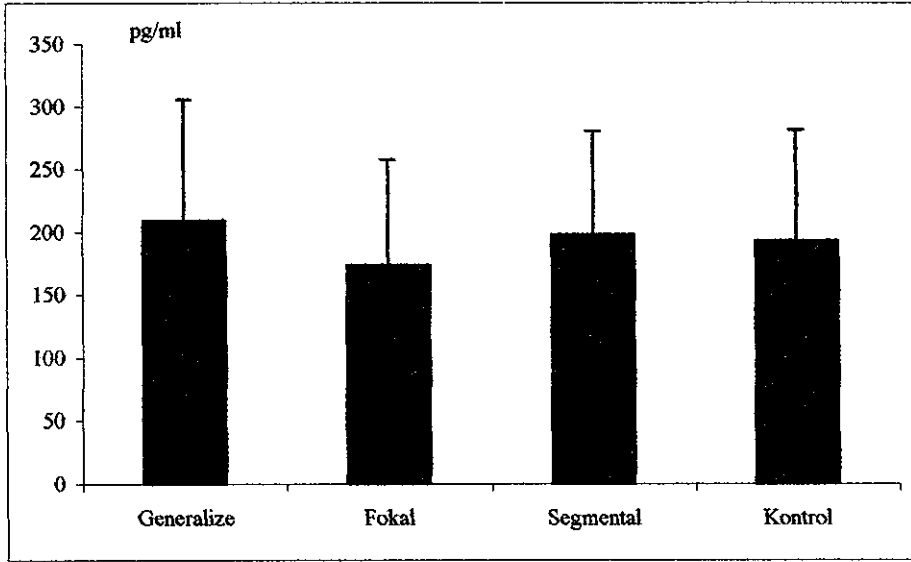
Tablo VII : Vitiligo ve klinik tiplerine ait ortalama serum NPY düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Grup	n	NPY (pg/ml)	p
Vitiligo	35	198,11 ± 88,92	0,818
Generalize	18	209,08 ± 96,57	0,568
Fokal	8	173,70 ± 83,90	0,578
Segmental	9	197,86 ± 82,21	0,881
Kontrol	30	193,02 ± 88,08	

Şekil I : Vitiligo ve kontrol grubunun ortalama serum NPY düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil II : Vitiligonun klinik tipleri ve kontrol grubuna ait ortalama serum NPY düzeylerinin karşılaştırılması



Vitiligonun klinik tiplerine ait NPY ortalamaları da kendi arasında karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel anlamlı fark elde edilmedi ($p=0,672$).

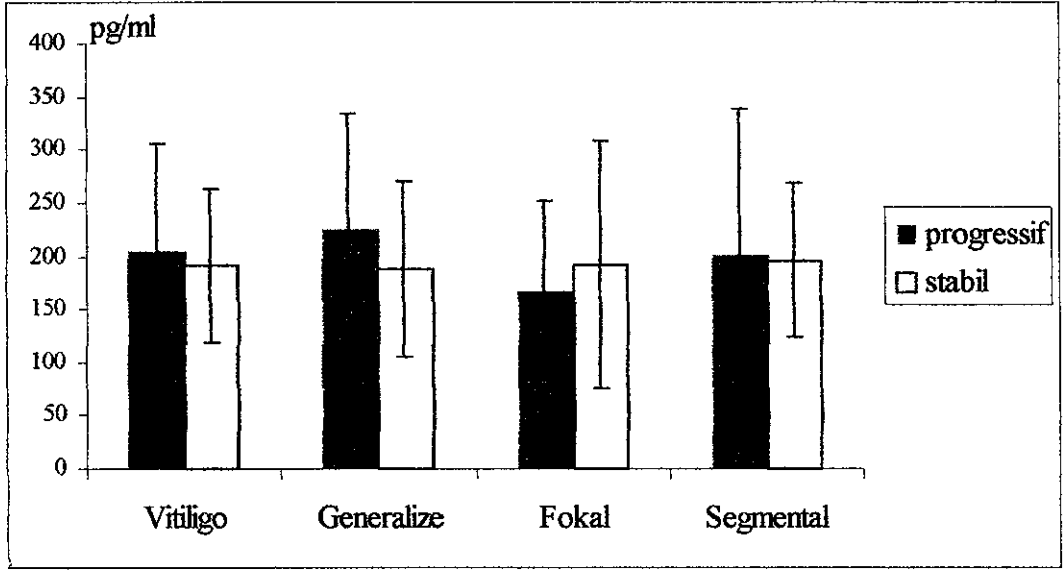
Vitiligolu hastaların serum NPY düzeyleri ile yaş ve hastalık süresi arasında istatistiksel anlam taşıyan bir ilişki yoktu ($p=0,673$; $r=0,534$ / $p=0,913$; $r=0,019$).

Vitiligolu hastaların NPY ortalamaları, klinik tipleri ve hastalık aktivasyonuna göre karşılaştırıldı. Bu durumda da istatistiksel anlamlı fark elde edilemedi ($p=0,677$; $p=0,460$; $p=0,820$; $p=0,955$) (Tablo 8) (Şekil 3).

Tablo VIII : Vitiligo ve klinik tiplerine ait ortalama serum NPY düzeylerinin hastalık aktivasyonuna göre karşılaştırılması (pg/ml)

Grup	Progressif	Stabil	p
Vitiligo	203,80 ± 102,45	191,35 ± 72,38	0,677
Generalize	226,26 ± 107,49	187,61 ± 82,70	0,460
Fokal	167,60 ± 83,50	191,98 ± 116,44	0,820
Segmental	201,33 ± 136,32	196,13 ± 72,38	0,955

Şekil III : Vitiligo ve klinik tiplerine ait ortalama serum NPY düzeylerinin hastalık aktivasyonuna göre karşılaştırılması



6. TARTIŞMA

Vitiligonun etyopatogenezi, melanositlerin yıkımını esas olay kabul edip, açıklamaya çalışan birçok teoriye rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tam gelişmiş vitiligo makülünde melanositlerin bulunmaması, araştırmacıları bu hücreleri yok edecek patolojik süreçleri keşfe itmiştir.

Hastalığın etyopatogenezindeki temel teorilerden olan nöral teoriyi oluşturan ana görüş, sinir uçlarından salınan bir nörokimyasal ajanın melanositlerin yıkımına yol açtığıdır (4). Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, depigmente lezyonlardaki melanositlerin sinir sonlanmaları ile yakın ilişkisi, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, vitiligolu hastalarda sinir hasarı görülen vücut alanlarında lezyonların oluşmayışı, vitiligo lezyonlarında adrenerjik aktiviteyi gösteren terleme ve vazokonstriksiyon artışı bu teoriyi desteklemiştir. Ayrıca vitiligonun ciddi emosyonel travma veya stresle aniden ortaya çıkabilmesi, nörofibromatozis ve tuberoskleroz gibi nörodisplazilerde hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların varlığı, sifiliz, lepra, pinta gibi sinir sistemini etkileyen inflamatuvar hastalıkların deri veya kıllarda hipopigmentasyon ve depigmentasyon göstermesi de bu teoriyi destekleyen diğer bulgulardır (4-7).

Esas olarak santral ve periferik sinir sistemi nöronlarından salınan nöropeptidlerin fonksiyonlarını ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Melanositler ile sinir sonlanmaları arasındaki yakın temas elektron mikroskopik incelemeler sonucu gösterilmiştir. Bu verilerden hareketle bazı araştırmacılar, nöropeptidlerin, nöral teoride bahsedilen melanositlerin yıkımına yol açan moleküller olabileceğini ileri sürmüştür. NPY, β -Endorfin, SP, VIP, CGRP gibi nöropeptidlerin hastalığın etyopatogenezindeki rolünü ortaya koymayı amaçlayan çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir (7,11-15,37).

Al'Abadie ve arkadaşları, 12 vitiligolu hastadan alınan biyopsilerde NPY immünoreaktivitesini semikantitatif olarak ölçmüşler, lezyon kenarlarından alınan 10 deri biyopsisinden 5'inde ve lezyonal deriden alınan 12 biyopsinin 3'ünde NPY

antikorlarına karşı reaktivite artışı saptamışlardır. Araştırmacılar buradan hareketle NPY'nin vitiligo patogeneğinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (15).

Liu ve arkadaşları 18 vitiligolu hastadan aldıkları lezyonal deri biyopsilerinde NPY, CGRP, VIP immunreaktivitesini, aynı hastaların tutulmayan deri sahalarından alınan deri biyopsileri ve sağlıklı gönüllülerden alınan deri biyopsileriyle karşılaştırmışlardır. Lezyonal deriden aldıkları biyopsilerde CGRP antikorlarına karşı oluşan reaktiviteyi kontrollere göre artmış bulan araştırmacılar elde ettikleri bu sonuçla nöropeptidlerin hastalığın patogeneğinde rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (7).

Lazarova ve arkadaşları vitiligolu hastalardan aldıkları lezyonal deri biyopsilerinde SP, SOM, CGRP, NPY immunreaktivitelerini indirekt immunfloresan yöntemi ile ölçerek lezyon kenarından ve normal sahalardan alınan kontrol biyopsileri ile karşılaştırmışlar, lezyondan alınan biyopsilerde NPY ve CGRP'e karşı artmış immunreaktivite elde etmişlerdir. Bu sonuçlarla özellikle NPY'nin nöral teorinin işaret ettiği nörokimyasal ajan olabileceğini ileri sürmüşlerdir (12).

Falabella ve arkadaşları 6'sı bilateral, 5'i unilateral 11 vitiligolu hastanın lezyondan, lezyon kenarından ve normal deriden alınan biyopsilerinde, NPY, CGRP ve SP immunoreaktivitelerini indirekt immun floresan yöntemi ile ölçmüşler, bilateral stabil vitiligosu olanlarda lezyonal SP immunoreaktivitesini artmış olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar, SP'nin bilateral vitiligoda stabilizeyi gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. NPY ve CGRP immunoreaktivitelerinde ise farklılık saptamamışlardır (13).

Karababa ve arkadaşları 41 vitiligolu hastanın plazma β -endorfin düzeylerini ölçerek sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmışlar, vitiligolu hastaların β -endorfin düzeylerini artmış olarak bulmuşlardır (37).

Caixa ve arkadaşları 40 vitiligolu hastanın plazma β -endorfin düzeylerini ölçerek sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmışlar, klinik tip ve aktivasyonu ne olursa olsun vitiligolularda β -endorfin düzeylerini artmış olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada vitiligolu hastaların 33'ünde lezyonal ve normal deriden elde edilen doku sıvılarındaki β -endorfin düzeyleri karşılaştırılmış, fokal ve segmental tip hastalığa sahip olanların lezyonal derisinden elde edilen doku sıvısında β -endorfin düzeyleri artmış bulunmuştur. Bu sonuçlarla araştırmacılar β -endorfin'in vitiligo etiyopatogeneğinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (14).

Caixa ve arkadaşları bir diğer çalışmada ise 47 vitiligolu hastanın plazma NPY düzeylerini ölçerek sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmışlar, klinik tipi ne olursa olsun

vitiligolularda NPY düzeylerini artmış olarak bulurlarken, ayrıca fokal ve segmental tip progressif hastalığı olanların NPY düzeylerini stabil hastalığı olanlardan yüksek olarak saptamışlardır. Generalize tip için ise hastalık aktivasyonuna bağlı bir değişiklik elde edilmemiştir. Aynı çalışmada vitiligolu hastaların 32'sinde lezyonal ve normal deriden elde edilen doku sıvılarındaki NPY düzeyleri karşılaştırılmış, fokal ve segmental tip hastalığa sahip olanların lezyonal derisinden elde edilen doku sıvısında NPY düzeyleri artmış bulunmuştur. Bu sonuçlarla, araştırmacılar NPY'nin vitiligo etiyopatogenezinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (11).

Bizim çalışmamızda ise vitiligolu hastaların ortalama serum NPY düzeyleri, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.818$).

Serum NPY düzeyleri; generalize ve segmental tip hastalığa sahip olan vitiligolularda kontrol grubundan yüksek saptanırken, fokal hastalığa sahip olanlarda ise daha düşük olarak bulundu. Bu gruplar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,518$; $p=0,881$; $p=0,578$).

Hastalık aktivasyonuna göre yapılan değerlendirmede ise progressif hastalığı olanların ortalama NPY düzeyleri, stabil hastalığı olanlardan daha yüksekti. Bu fark da istatistiksel anlam taşııyordu ($p=0,677$).

Hastalığın klinik tipleri ve aktivasyonu dikkate alınarak yapılan değerlendirmede ise serum NPY değerleri, generalize ve segmental tip hastalığa sahip vitiligolulardan progressif hastalığı olanlarda, stabil hastalığı olanlardan daha yüksek saptandı. Fokal tip progressif hastalığı olanların serum NPY düzeyleri ise stabil hastalığı olanlardan daha düşük olarak belirlendi. Bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,460$, $p=0,955$, $p=0,820$).

NPY' nin vitiligo etiyopatogenezinde olası rolü, nöro-immüno-kutanöz sistem olarak adlandırılan yapıdaki fonksiyonları ile açıklanmaya çalışılmıştır (11,19).

Derideki sinir lifleri, kutanöz hücreler ve immün hücreler arasında çeşitli hücresel bağlantılar ve sıkı ilişki mevcuttur (19). Deride, özellikle epidermisteki birçok yerleşik ve geçici hücre, çok sayıda sitokin, nörohormon, hormon ve nörotransmitter üretebilme yeteneğine sahiptir (Tablo 1). Bunlar otokrin, parakrin mekanizma yanında vasküler sistem ve nöral ağ yoluyla etki gösterirler. Bunun yanında sistemik uyarılar da deri üzerinde etkilidir. Çünkü deride mevcut hücreler, sitokinler, nöropeptidler, hormonlar, nörotransmitterler ve nörohormonlar için reseptörler eksprese ederler (116,117). Bu sistemin organizasyonu dermo-epidermal bağlantıyı geçerek diğerine ulaşan çözünür

faktörler ile dermis ve epidermis arasında sinyal iletimini sağlayan duysal sinir lifleri tarafından gerçekleştirilir (85,118,119). Bu bağlantılar melanin üretimi ve dağılımını, lokal immün sistem aktivitesini, vasküler fonksiyonları, ekzokrin sekresyonu, duysal alımı, termoregülasyonu ve bazı prohormon veya hormonların aktif ya da farklı moleküllere dönüştürülmesini sağlar (89).

Deriyi duyarlandıran sinir lifleri ve sinir sonlanmaları, infeksiyöz, mekanik, termal veya kimyasal uyarılar sonucunda NPY, SP, β -endorfin, SOM, CGRP, nörotensin, nörokinin A, nörokinin B gibi birçok pro-inflamatuar nöropeptid sekrete ederler. Nöropeptidlerin salınımı, bradikinin, prostoglandinler, endotelin ve nitrik oksit gibi diğer efektör moleküller ile birlikte nörojenik inflamasyon olarak isimlendirilen bir dizi değişikliğe yol açar (90-92). Nöropeptidler inflamatuvar süreçlerin vasküler motilite, hücre trafiği, aktivasyon ve tropizm gibi birçok akut ve kronik özelliklerini ve immün yanıtı regüle etme yeteneğine sahiptirler (94-96).

NPY, deride sinir uçlarından sekrete edilebilen bir nöropeptiddir (12,15,19). Lökositlerin NPY için reseptörler eksprese edebildikleri, bu reseptörlere uygun ligandların bağlanması ise immunolojik hücrelerde fonksiyon değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir (113). NPY'nin antijen spesifik Th1 hücrelerden IFN- γ (İnterferon γ) ve IL-2 salınımını uyarabildiği saptanmıştır (114). İmmünohistokimyasal metodlarla yapılan bir başka çalışmada ise vitiligo lezyonlarında epidermal melanositlerin olmadığı alanlardaki hücresel infiltratta, IFN- γ ve IL-2 reseptör ekspresyonu gösterilmiştir (115). Bu durumun melanosit yıkımına yol açan süreçteki hücresel immunolojik mekanizmalarda NPY'nin rolünü işaret ettiği savunulmuştur (11).

NPY'nin immunolojik olmayan mekanizmalar ile de direkt veya indirekt olarak melanosit yıkımında rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Elektron mikroskopik incelemeler melanositler ve intraepidermal sinir sonlanmaları arasındaki teması açık olarak ortaya koymuşlardır (120). Tam olarak mekanizması anlaşılmasa da bu durum NPY'nin melanosit üzerindeki olası direkt etkisini düşündürebilir (11). Ayrıca NPY'nin sağlıklı bireylerde periferik kanda IL-6 ve TNF- α üretimini arttırdığı gösterilmiştir (121). IL-6 ve TNF- α 'nın ise melanosit büyümesi için güçlü inhibitörler olduğu saptanmıştır (53,122). Bunun da, NPY'nin melanosit yıkımına yol açabileceği indirekt bir mekanizmayı işaret ettiği savunulmuştur.

Bu sonuçlarla NPY'nin, hem immunopatogenezin daha çok sorumlu tutulduğu non-segmental tip vitiligoda, hem de nöral patogenezin daha çok ilişkili bulunduğu segmental vitiligoda melanositlerin yıkımında rolü olabileceği ileri sürülmüştür (11).

Bizim çalışmamızda vitiligolu hastalarda serum NPY düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu durum Caixa ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olmasına karşın, benzer istatistiksel anlamı ifade etmiyordu.

Generalize ve segmental hastalığa sahip vitiligoluların serum NPY düzeyleri, kontrol grubuna göre artmış olarak bulunurken, fokal hastalığa sahip olanlarıki ise azalmış olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmedi. Caixa ve arkadaşlarının çalışmasında ise her üç alt grubun NPY düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmış bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalık aktivitesine göre yapılan değerlendirmede progressif olarak tanımlanan vitiligoluların NPY düzeyleri, stabil olarak tanımlananlardan yüksek bulunmasına karşın bu fark istatistiksel anlam taşımıyordu. Caixa ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuç, istatistiksel anlam taşır biçimde elde edilmiştir.

Generalize ve segmental hastalığa sahip vitiligolulardan progressif hastalığı olanların NPY düzeyleri, stabil hastalığı olanlardan yüksek bulunmasına karşın bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Caixa ve arkadaşları ise fokal ve segmental progressif hastalığı olan vitiligoların NPY düzeylerini, aynı tip stabil hastalığı olanlardan yüksek saptamışlardır.

Generalize vitiligo olgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu elde ettiğimiz, ancak istatistiksel anlamlı olmayan NPY yüksekliği, bu tipte lezyonların yaygın oluşu ve bu lezyonlardaki sinir uçlarından salınan NPY'nin periferik kana difüzyonu ile açıklanabilir kanısındayız.

Segmental vitiligo olgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu elde ettiğimiz, ancak istatistiksel anlam taşımayan NPY yüksekliğini, dermatomal ancak sınırlı lezyonlarla seyreden bu klinik tipte, lezyonal derideki sinir uçlarından salınan NPY'nin periferik kana difüzyonu ile açıklamak mümkündür.

Fokal vitiligo olgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu elde ettiğimiz, ancak istatistiksel anlamlı olmayan NPY düşüklüğünü ise az sayıda ve dermatomal olmayan lezyonlarla seyreden bu tipin etiyopatogenezinde NPY'nin rolü olmayabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Progressif hastalığa sahip generalize ve segmental vitiligo olgularında elde edilen serum NPY değerlerinin, stabil hastalığa sahip olanlardan istatistiksel anlamlı olmasa da

yüksek bulunması, NPY'nin bu klinik tipler için hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Progressif hastalığa sahip fokal vitiligo olgularında elde edilen serum NPY değerlerinin stabil hastalığa sahip olanlardan istatistiksel anlam taşımama da düşüklüğü, NPY'nin bu klinik tip için etiopatogeneizde yer almaması yanında aktivasyon kriteri de olamayacağını düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan olguların görece azlığı, klinik alt tiplere sahip toplam hasta sayısının da az oluşu sonuçlar arasındaki istatistiksel anlamsızlığı doğurmuş olabilir.

Elde ettiğimiz sonuçlar desteklemese de, özellikle generalize ve segmental tip vitiligonun etiopatogenezinde NPY'nin rolü olabileceği kanısındayız.

Melanositler, keratinositler ve immün hücreler ile birçok nöropeptid, sitokin, hormon ve nörohormonun etkileşim içerisinde olduğu lezyonal mikroçevrede NPY düzeylerini ve fonksiyonlarını hedef alan ileri çalışmaların, NPY'nin vitiligo etiopatogenezindeki rolünün aydınlatılmasına katkılar sağlayacağı görüşündeyiz.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Vitiligolu hastalarda serum NPY düzeylerini araştırdığımız çalışmamızda řu sonuçlar elde edildi.

1-Vitiligolu hastaların ortalama serum NPY düzeyleri, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2-Serum NPY düzeyleri, generalize ve segmental tip hastalığa sahip olan vitiligolularda kontrol grubundan yüksek saptanırken, fokal hastalığa sahip olanlarda ise daha düşük olarak bulundu. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlam taşıymıyordu.

3-Hastalık aktivasyonuna göre yapılan değerlendirmede ise progressif hastalığı olanların ortalama NPY düzeyleri stabil hastalığı olanlardan daha yüksekti. Bu fark da istatistiksel olarak anlamsızdı.

4-Hastalığın klinik tipleri ve aktivasyon dikkate alınarak yapılan değerlendirmede serum NPY değerleri, generalize ve segmental tip progressif hastalığı olanlarda, stabil olanlardan daha yüksek saptanırken; progressif fokal tip hastalığı olanlarda, stabil hastalığı olanlardan daha düşük bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5-Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar vitiligonun etiyopatogenezinde NPY'nin rolü olduğu görüşünü desteklememektedir.

Vitiligonun etyopatogenezi hala tam olarak izah edilememiştir. Hastalığın gelişiminde farklı mekanizmalar ve birçok faktörün birlikte rol aldığı görüşü daha çok taraftar bulmaktadır. Vitiligolu hastaların serum NPY düzeylerini, kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulmamamıza rağmen, serum NPY düzeylerinin ölçümünün epidermal melanin ünite ve çevresinde NPY'ye bağlı kompleks ilişkileri ortaya koymada duyarlılığının görece azlığı nedeniyle, NPY'nin özellikle generalize ve segmental tip vitiligonun etiyopatogenezinde rolü olabileceği inancını taşımaktayız.

Melanositler, keratinositler ve immün hücreler ile birçok nöropeptid, sitokin, hormon ve nörohormonun etkileşim içerisinde olduğu lezyonal mikroçevrede NPY düzeylerini

ve fonksiyonlarını hedef alan ileri çalışmaların, NPY'nin vitiligo etyopatogenezindeki rolünün aydınlatılmasına katkılar sağlayacağı görüşündeyiz.

8.ÖZET

Bu çalışma, Şubat 2003-Ağustos 2003 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD' nda yapılmıştır.

Vitiligonun etyopatogenezinde hastalığın klinik tipleri ve hastalık aktivitesine bağlı olarak NPY'nin rolünü ortaya koymak amacıyla 35 vitiligolu hasta ile 30 sağlıklı gönüllünün serum NPY düzeyleri NPY ¹²⁵I RIA kiti kullanılarak ölçüldü.

Vitiligolu hastaların ortalama serum NPY düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.818).

Vitiligolu hastalardan generalize ve segmental tip hastalığı olanların NPY düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, fokal hastalığı olanlarda ise daha düşüktü. Bu farklar istatistiksel anlam taşıyordu (p= 0,518; p=0,881; p=0,578).

Progressif hastalığı olan vitiligoluların ortalama NPY düzeyleri stabil hastalığı olanlardan daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel anlam taşıyordu (p=0,677).

Generalize ve segmental tip progressif hastalığı olan vitiligoluların NPY düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, progressif fokal hastalığı olanlarda ise stabil hastalığı olanlardan düşük saptandı. Değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,460; p=0,955; p=0,820).

Bu bulgular ile NPY'nin vitiligonun etyopatogenezinde rolü olmadığı, bu rolün tamamen reddedilebilmesi için ise melanositler, keratinositler, nöropeptidler, sitokinler, immün hücreler arasında kompleks ilişkilerin gerçekleştiği lezyonel deride NPY düzeylerini ve fonksiyonlarını ortaya koyan ileri çalışmalar gerektiği fikrine ulaşıldı.

9.SUMMARY

THE SERUM LEVELS OF NEUROPEPTIDE Y IN THE PATIENTS WITH VITILIGO

This study was carried out in the Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University between the dates February 2003 and August 2003.

In order to investigate the possible role of NPY in the clinical types and its relevant influence on the activity of the disease, we measured the serum levels of NPY in 35 patients with vitiligo using a NPY ¹²⁵I RIA kit and compared with those of 30 healthy volunteers.

Although the values of the patients were found to be higher than those of controls, there was not a significant statistical difference ($p=0,818$).

While the average levels of NPY in the patients with generalized and segmental types of vitiligo were higher than those of controls, in the focal types the levels were lower compared to controls. However, these results did not reflect any statistical importance ($p=0,518$; $p=0,881$; $p=0,578$).

The average NPY levels of the vitiligo patients with progressive disease were higher than those in stable disease. However the results showed no significant statistical difference ($p=0,677$).

While the average NPY levels of patients with both generalized and segmental progressive types of vitiligo was found to be higher than those in stable disease, in the ones with the progressive focal disease it was lower than those in stable disease. However, there was no significant statistical difference between the values ($p=0,460$; $p=0,955$; $p=0,820$).

It is concluded that NPY may not play a certain role in the etiopathogenesis of vitiligo, but further studies are required to show NPY levels and functions on the complex interactions between neuropeptides, cytokines, immun cells, melanocytes, keratinocytes in the lesional skin to deny the role of NPY in the etiopathogenesis of vitiligo.

10-KAYNAKLAR

1. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y: Vitiligo. In the *Dermatology in General Medicine*, Vol 1. TB Fitzpatrick, IM Freedberg, AZ Eisen, K Wolff (Eds.), 5th ed., McGraw-Hill, New York, 1999, pp. 949-960.
2. Odom RB, James WD, Berger TG : *Andrews' Diseases of the Skin*, 9th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, pp. 1057-1068.
3. Lerner A: Vitiligo. *J Invest Dermatol*,32:285-310,1959.
4. Orecchia G: Neural Pathogenesis. In the *Vitiligo*, SK Hann, JJ Nordlund (Eds.), Blackwell Science, Oxford, 2000, pp. 142-150.
5. Kovacs SO: Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*,38:647-666,1998.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. Second ed., Springer-Verlag,Berlin, 2000, pp.1033-1037.
7. Liu PY, Bondesson L, Löntz W, Johansson O: The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Arch Dermatol Res*,288: 670-675,1996.
8. Dalsgaard CJ: The Sensory System. In the *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol 6. The Peripheral Nervous System. A Björklund, T Hökfelt, C Owman (Eds.), Elsevier, Amsterdam,1988, pp. 599-636.
9. Jeffrey W, Terryberry BS: Neuropeptides. In the *Use and interpretation of laboratory tests in neurology*. PB James (Eds.), 4th ed.,Specialty Laboratories,Michigan,1999, pp. 223-226.
10. Rustioni A, Weinberg RJ: The Somatosensory System. In the *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol 7. Integrated Systems of the CNS, part 2. A Björklund, T Hökfelt, LW Swanson (Eds.), Elsevier, Amsterdam,1989, pp. 219-321.
11. Caixia T, Daming Z, Xiran L: Levels of neuropeptide Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci*,27:178-182,2001.
12. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*,108:262-267,2000.
13. Falabella R, Barona MI, Echeverri IC, Alzate A: Substance P may play a part during

- depigmentation in vitiligo. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,17:355,2003.
14. Caixia T, Daming Z, Xiran L: Levels of β -endorphin in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci*,26:62-66,2001.
 15. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ: Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol*,131:160-165,1994.
 16. Janniger CK: Childhood vitiligo. *Pediatr Dermatology*,10:4-28,1993.
 17. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O: Dermatoloji. İkinci baskı. Nobel Yayınları, İstanbul, 1994:557-559.
 18. Fitzpatrick TB, Protá G, Quevedo WC, Jimbow K: Biology of Melanocytes. In the *Dermatology in General Medicine*, Vol 1. TB Fitzpatrick, IM Freedberg, AZ Eisen, K Wolff.(Eds.), 5th ed., McGraw-Hill, New York, 1999, pp. 192-220.
 19. Misery L: Neuro-immuno-cutaneous system. *Pathol Biol*,44(10):867-874,1996.
 20. Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R: Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology*,188: 269-275,1994.
 21. Naughton GK, Eisinger M, Bystryń JC: Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med*,158:246-251,1983.
 22. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP: Autoantibodies to human melanocytes-specific protein pmel17 in the sera of vitiligo patients: A sensitive and quantitative radioimmunoassay (RIA). *Clin Exp Immunol*,114:333-338,1998.
 23. Ongenaé K, Van Geel N, Naeyaert JM: Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*,16:90-100,2003.
 24. Cui J, Arita Y, Bystryń JC: Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol*,100:812-815,1993.
 25. Le Poole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK: Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol*,148:1219-1228,1996.
 26. Halder RM, Young CM: New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin*,18: 79-89,2000.
 27. Merimsky O, Shoenfeld Y, Baharav E: Melanoma-associated hypopigmentation: Where are the antibodies? *Am J Clin Oncol*,19:613-618,1996.
 28. Al Badri AM, Foulis AK, Todd PM: Abnormal expression of MHC-2 and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J Pathol*,169:203-206,1993.
 29. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Macneil S, Watson PF: Detection of tyrosinase autoantibodies

in patients with vitiligo using ³⁵S-labeled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. *J Invest Dermatol*,109:69-73,1997.

30. Caixia T, Hongwen F, Xiran L: Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci*,21:59-62,1999.
31. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF: Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α and IFN- γ release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol*, 108:527-529,1997.
32. Mozzanica N, Villa ML, Foppa S, Vignati G: Plasma α -MSH, β -endorphin, met-enkephalin and natural killer cell activity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*,26:693-700, 1992.
33. Yu-Ling L, Chia-Li Y, Hsin-Su Y: IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol*,115:969-973,2000.
34. Ogg GS, Dunbar PR, Romero P, Chen JL: High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*,188:1203-1208,1998.
35. Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, Mantovani S: Specific cytotoxic T lymphocyte responses against melan-A/mart1, tyrosinase, gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers:the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol*,117:326-332,2001.
36. Mandelcorn RM, Shear NH, Yau E, Sambhara S: Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, melan-A/mart1 and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *J Invest Dermatol*,121:550-556,2003.
37. Karababa MA: Vitiligo etiyopatogenezinde β -endorfin ve depresyon ilişkisi.Uzmanlık tezi,Erciyes Üniversitesi Dermatoloji ABD. Kayseri 2000.
38. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J: Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*,97:1081-1085,1991.
39. Chakraborty DP, Roy S, Chakraborty AK: Vitiligo, psoralen and melanogenesis-some observations and understanding. *Pigment Cell Res*,9:107-116,1996.
40. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Orecchia G: Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phases of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res*,13:28-32, 2000.
41. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S: Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res*,16:111-116, 2003.
42. Morrone A, Picardo M, De Luca C, Terminali O: Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res*,5:65-69,1992.
43. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Gutlich M: Regulation of melanin

biosynthesis in the human epidermis by tetra hydrobiopterin. *Science*,263:1444-1446, 1994.

44. Thorneby AK, Sterner O, Hansson C: Tyrosinase-mediated formation of a reactive quinone from the depigmenting agents, 4-tert-butylphenol and 4-tert-butylcatechol. *Pigment Cell Res*,13:33-38,2000.
45. Moellman G, Klein SA, Schollay DA, Nordlund JJ: Noncellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*,79:321-330,1982.
46. Maresca V, Roccella F, Camera E, Del Porto G: Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 109:310-313,1997.
47. Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A: Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res*,11:81-85,1998.
48. Gauthier Y, Muriel CA, Taieb A: A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res*,16:322-332,2003.
49. Schallreuter UK, Moore J, Wood JM, Beazley WD: Epidermal H₂O₂ accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH4) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH4-dependent processes? *J Invest Dermatol*,116:167-174,2001.
50. Dell'Anna ML, Maresca V, Briganti S, Camera E: Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 117:908-913,2001.
51. Castenet J, Ortonne JP: Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*,15:845-851,1997.
52. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP: Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 34:65-77,2001.
53. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ: Interleukin 1- α and 6 and tumor necrosis factor- α are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol*,96:180-185,1991.
54. Martinez EM, Jimenez CC, Beerman F, Aparicio P: TGF- β 1 inhibits basal melanogenesis in B16/F10 mouse melanoma cells by increasing the rate of degradation of tyrosinase and TRP-1. *J Biol Chem*, 272:3967-3972, 1997.
55. Imokawa G, Yada Y, Kimura M, Morisaki N: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor is an intrinsic keratinocyte-derived growth factor for human melanocytes in UVA-induced melanosis. *Biochem J*,313:625-631,1998.
56. Puri N, Van der Weel MB, De Wit FS, Asghar SS: Basic fibroblastic growth factor promotes melanin synthesis by melanocytes. *Arch Dermatol Res*,288:633-635,1996.

57. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G: New insights into the pathogenesis of vitiligo: Imbalance of epidermal cytokines at the sites of lesions. *Pigment Cell Res*,15:87-92,2002.
58. Van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, Le Poole IC: Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol*,143:573-581,2000.
59. Bizik J,Kankuri E, Ristimaki A,Taieb A: Cell-cell contacts trigger programmed necrosisvation and induce cyclooxygenase-2 expression. *Cell Death Diff*,11:183-195,2004.
60. Handa S, Dogra S: Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol*,20:207-210,2003.
61. Dutta AK, Mandal SB: A clinical study of 650 vitiligo cases and their classification. *Indian J Dermatol*,14:103,1969.
62. El Mofty AM: *Vitiligo and Psoralens*. First edition, Pergamon, Oxford,1968.
63. Handa S, Kaur I: Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol*, 26:653-657, 1999.
64. Cowan CL: Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*,5:17,1986.
65. Orecchia G: Audi disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*,12:1317,1989.
66. Perrot H: Vitiligo,thyreopathies et autoimmunisation. *Lyon Med*,230:325,1973.
67. Dawber RPR: Clinical associations of vitiligo. *Postgrad Med J*,46:276,1970.
68. Grunnet I: Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol*,101:82,1970.
69. Weedon D: *Skin Pathology*. Second edition. Churcill Livingstone, Londra, 2002, pp. 323-324.
70. Beck S, Meola T: Vitiligo. In the *Current Dermatologic Diagnosis and Treatment*, IM Freedberg, MR Sanchez (Eds.), Lippincott Williams, New York, 2001, pp. 216-217.
71. Rebat MH, Howard BL: Medical therapies for vitiligo. *Dermatol Ther*,14:1-6,2001.
72. Roelandts R: Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 19:1-4,2003.
73. Falabella R: Surgical treatment of vitiligo: why, when and how. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,17:518-520,2003.
74. Kandil E: Vitiligo-response to % 0.2 betamethasone 17 valtrate in flexible collodion. *Dermatologica*,141:277-281,1970.
75. Morman MR: Possible side effects of topical steroids. *Am Fam Physician*,23:171-174,

1981.

76. Muto M, Furumoto H, Ohmura A, Asagami C: Successful treatment of vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. *J Dermatol*,22:770-772,1995.
77. Frati C, Marchese C, Alfieri R: Metabotropic glutamate receptors in human melanocytes: oxidative injury by glutamate, as possible mechanism in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,7:81,1996.
78. Lotti TM, Menchini G, Andreassi L: UV-B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,13:102-108,1998.
79. Westerhof W, Krobotova LN: Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs. topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*,133:1525-1528,1997.
80. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W: Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*,42:245-253,2000.
81. Mai DW, Omohundro C, Dijkstra JW, Bailin PL: Childhood vitiligo successfully treated with bath PUVA. *Pediatr Dermatol*,15:53-55,1998.
82. Ermiş O, Alpsoy E, Çetin L, Yılmaz E: 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*,145:472-475,2001.
83. Falabella R, Arrunategni A, Barona MI: The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol*,32:228-232,1995.
84. Falabella R: Surgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol*,15:927-939,1997.
85. Rossi R, Johansson O: Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur Jour Dermatol*,8:299-306,1998.
86. Lotti T, Hautmann G, Panconesi E: Neuropeptides and skin. *J Am Acad Dermatol*,33:482-496,1995.
87. Winkelmann RK: *Nerve Endings in Normal and Pathologic Skin*. Springfield, Thomas, 1960.
88. Eedy DJ, Shaw C, Johnston CF, Buchanan KD: The regional distribution of neuropeptides in human skin as assessed by radioimmunoassay and high-performance liquid chromatography. *Clin Exp Dermatol*,19:463-472,1994.
89. Brazzini B, Ghersetich I, Hercogova J, Lotti T: The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. *Dermatologic Ther*,16:123-131,2003.
90. Önder M, Aksakal AB: Nöropeptidler ve dermatolojik hastalıklardaki rolleri. *T Klin Dermatoloji*,9:239-243,1999.
91. Lynn B: Neurogenic inflammation caused by cutaneous polymodal receptors. In the

Progress in Brain Research, Vol 113, T Kumazawa, L Kruger, K Mizumura (eds.), Elsevier Science BV, Amsterdam, 1996, pp. 361-368.

92. Wallengren J: Vasoactive peptides in the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc*,2:49-55: 1997.
93. O'sullivan RL, Lipper G, Lerner EA: The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin. *Arch Dermatol*,134:1431-1435,1998.
94. Baluk P: Neurogenic inflammation in the skin and airways. *J Invest Dermatol*,2:76-81, 1977.
95. Janig W, Lisney SJ: Small diameter myelinated afferents produce vasodilatation but not plasma extravasation in rat skin. *J Physiol*, 415:477-486,1989.
96. Pincelli C, Fantini F, Giannetti A: Neuropeptides, nerve growth factor and the skin. *Pathol Biol*,44:856-859,1996.
97. Schwarz H, Villiger PM, von Kempis J, Lotz M: Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system. *J Neuroimmunol*,51:53-61,1994.
98. Artemi P, Seale P, Satchell P, Ware S: Cutaneous vascular response to calcitonin gene-related peptide in psoriasis and normal subjects. *Australas J Dermatol*,38:73-76,1997.
99. Al'abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ: Neuropeptides and general neuronal marker in psoriasis an immunohistochemical study. *Clin Exp Dermatol*,20:384-389,1995.
100. Pincelli C, Fantini F, Massimi P, Girolomoni G: Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol*,122:745-750.1990.
101. Pincelli C, Fantini F, Romualdi P, Lesa G: Skin levels of vasoactive intestinal polypeptide in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*,283:230-232,1991.
102. Del Bianco E, Isolani D, Zippi P, Rossi R: Microvascular reactivities in alopecia areata: possible involvement of sensory nerves. A study with laser-Doppler flowmetry. *Neurobiology*,4:138,1996.
103. Rossi R, Del Bianco E, Isolani D, Baccari MC: Possible involvement of neuropeptidergic sensory nerves in alopecia areata. *NeuroReport*,8:1135-1138,1997.
104. Wallengren J, Möller H, Ekman R: Occurrence of substance P, vasoactive intestinal peptide and calcitonin gene-related peptide in dermatographism and cold urticaria. *Arch Dermatol Res*,279:512-515,1987.
105. Karakuzu A, Erdem T, Parlak M, Kuşkay S: Psoriasisiste nöropeptidler. *T Klin Dermatoloji*,10:233-236,2000.
106. Claudy A: Neuromediators in dermatology. Therapeutic prospects. *Pathol Biol*,44:888-894,1996.

107. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V: Neuropeptide Y a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*,296:659-660,1982.
108. Johansson O: A detailed account of NPY-immunoreactive nerves and cells of the human skin.Comparison with VIP-,Substance P- and PHI-containing structures. *Acta Physiol Scand*,128:147-153,1986.
109. Lundberg JM, Hökfelt T, Anggard A, Lundblad L: Neuropeptides with vascular activity: VIP, PHI, NPY and SP. *Bibl Cardiol*,38:60-69,1984.
110. Björklund H, Dalsgaard CJ, Jonsson CE, Hermansson A: Sensory and autonomic innervation of non-hairy and hairy human skin. An immunohistochemical study. *Cell Tiss Res*,243:51-57,1986.
111. Kennedy WR, Wendelschafer CG, Brejle TC. Innervation and vasculature of human sweat glands: an immunohistochemistry-laser scanning confocal fluorescence microscopy study. *J Neurosci*,14:6825-6833,1994.
112. Daly RN, Hieble JP: Neuropeptide Y modulates adrenergic neurotransmission by an endothelium-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol*,138:445-446,1987.
113. Friedman EM, Irwin MR: Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther*,74:27-38,1997.
114. Levite M: Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype (T helper cells 1 and 2). *Proc Natl Aced Sci USA*,95:12544-12549,1998.
115. Abdel-Naser MB, Krasagakis KS, Krasagakis K, Gollnick H: Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res*,7:1-8.1994.
116. Slominski A, Wortsman J: Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*,21:457- 487, 2000.
117. Lotti T, Bianchi B, Brazzini B, Ghersetich I: Can the brain inhibit inflammation generated in the skin? The lesson of α -melanocyte-stimulating hormone. *Int J Dermatol*, 41: 311-318,2001.
118. Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA: Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and skin immune systems. *Exp Dermatol*,7: 81-96,1998
119. Misery L: Skin,immunity and the nervous system. *Br J Dermatol*,137:843-850,1997.
120. Hara M, Toyada M, Yaar M, Bhawan J: Innervation of melanocytes in human skin. *J Exp Med*,184:1385-1395,1996.
121. Hernanz A, Tato E, De la Fuente M, De Miguel E: Differential effects of gastrin-

releasing peptide, neuropeptide Y, somatostatin and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor- α production by whole blood cells from healthy young and old subjects. *J Neuroimmunol*,71:25-30,1996.

- 122.** Krasagakis K, Garbe C, Zouboulis CC, Orfanos CE: Growth control of melanoma cells and melanocytes by cytokines. *Recent Results Cancer Res*,139:169-182,1995.