

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**VİTİLİGOLU HASTALARDA
SERUM HOMOSİSTEİN, VİTAMİN B12, FOLİK ASİT
DÜZEYLERİ VE METİLENTETRAHİDROFOLAT
REDÜKTAZ (MTHFR) GEN POLİMORFİZMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ YAŞAR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. KAMER GÜNDÜZ

MANİSA-2010

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vitiligo	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.5. Klinik Bulgular	10
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
2.1.7. Tedavi	13
2.2. Vitamin B12	22
2.3. Folik Asit	23
2.4. Homosistein Metabolizması	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
4.1. Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı bulguları	30
4.2. Hasta ve kontrol grubunda Vitamin B12, Folat, Homosistein ve MTHFR gen polimorfizmi sonuçları	33
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. ÖZET	53
8. İNGİLİZCE ÖZET	55
9. KAYNAKLAR	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Homosistein metabolizması	25
-----------------	----------------------------------	-----------

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1 :	Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	30
Tablo-2 :	Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı	31
Tablo-3 :	Vitiligolularda hastalık aktivitesi ile hastalık başlangıç yaşının ilişkisi	32
Tablo-4 :	Vitiligoda cinsiyet ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki	32
Tablo-5 :	Vitiligoda klinik tip ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki	33
Tablo-6 :	Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama vitamin B12 folik asit ve homosistein değerleri	34
Tablo-7 :	Vitiligolularda cinsiyete göre vitamin B12, folat ve homosistein ortalama değerlerinin dağılımı	35
Tablo-8 :	Kontrol grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat ve homosistein ortalama değerlerinin dağılımı	36
Tablo-9 :	Hastalık aktivitesi ile folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin ilişkisi	37
Tablo-10 :	Vitiligo tipleri ile folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin ilişkisi	38
Tablo-11 :	Hasta ve kontrol grubunda C677T polimorfizminin dağılımı	39
Tablo-12 :	Vitiligo hastalarında aile öyküsü ile C677T polimorfizmi ilişkisi	40
Tablo-13 :	Hasta ve kontrol grubunda A1298C polimorfizminin dağılımı	41

Tablo-14 :	Vitiligo hastalarında aile öyküsü ile A1298C polimorfizmi ilişkisi	42
Tablo-15 :	Vitiligolularda MTHFR gen polimorfizmleri ile vitamin B12, folat ve homosistein ilişkisi	43
Tablo-16:	Kontrol grubunda MTHFR gen polimorfizmleri ile vitamin B12, folat ve homosistein ilişkisi	45

KISALTMALAR

ACE	:	Anjiotensin konverting enzim
AIRE 1	:	Otoimmün regülatör I
bFGF	:	Temel fibroblast büyüme faktörü
CBS	:	Sistatyonin beta sentetaz
CMV	:	Sitomegalovirüs
COMT	:	Katekol-O-metil transferaz
CTLA-4	:	Sitotoksik T lenfosit antijeni-4
EBV	:	Epstein-Barr virüs
EDTA	:	Etilen diamin tetra asetik asit
HIV	:	Human immün yetmezlik virüsü
HLA	:	Human lökosit antijeni
HSV	:	Herpes simpleks virüs
HTLV-1	:	Human T lenfosit virüs-1
ICAM 1	:	İntraselüler adezyon molekülü 1
IFN-γ	:	İnterferon-gamma
MCHR 1	:	Melanin konsantr edici hormon reseptörü-1
MC1R	:	Melanokortin 1 reseptör
Melan-A	:	Melanosit antijeni
MS	:	Metiyonin sentetaz
MSH	:	Melanosit stimüle edici hormon
MTHFR	:	Metilentetrahidrofolat redüktaz
NGF	:	Sinir büyüme faktörü
LMWP	:	Düşük molekül ağırlıklı protein
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PGE2	:	Prostaglandin E2
PUVA	:	Psoralen ultraviyole A
PTPN 22	:	Lenfoid protein tirozin fosfataz
TAP-1, 2	:	Transporter ilişkili protein-1,2
TNF- α	:	Tümör nekroz faktör alfa
TRP-1,2	:	Tirozinaz ilişkili protein-1,2
SAM	:	S-Adenozil metiyonin
SD	:	Standart sapma
UVB	:	Ultraviyole B

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, depigmentasyon ile seyreden bir hastalıktır. Vitiligoda melanosit kaybını açıklamaya yönelik çeşitli teoriler ileri sürülse de, kesin neden belirsizdir. Otoimmün, sitotoksik, biyokimyasal, nöral ve oksidan-antioksidan mekanizmalarla ilgili teoriler ileri sürülmüş, ayrıca virüslerin ve genetiğin rolü üzerinde durulmuştur (1).

Bazı çalışmalarda vitiligolu hastalarda folik asit ve vitamin B12 düzeyinin normal popülasyona oranla daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (2). Ayrıca vitiligolu hastaların tedavisine folat ve vitamin B12 eklendiğinde daha iyi sonuçlar alındığına dair veriler mevcuttur (3). Yapılan çalışmalarda folat ve vitamin B12 eksikliklerinin plazma homosistein düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Homosistein artışı çeşitli sitokinlerin aktivasyonuna ve lipid peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca artmış homosistein okside olarak reaktif oksijen türlerinin artışına neden olmakta ve melanositler üzerine toksik etkide bulunabilmektedir. Bir diğer olası mekanizma ise homosisteinin melanogenezde görevli bir enzim olan tirozinazı inhibe etmesidir (4).

MTHFR homosistein ve metiyonin metabolizması üzerinde etkili bir enzimdir. 5,10-metilen THF'in 5-metil THF'a indirgenmesini katalize eder. Homosisteinden metiyonin sentezlenme aşamasında, 5-metil THF metil donörü olarak işlev görür. MTHFR enziminde genetik polimorfizm olması durumunda, enzim aktivitesi azalmakta ve homosisteinden metionin sentezlenemeyip homosistein düzeyinde artış meydana gelmektedir (5). Bu çalışmada vitiligolu hastalarda serum homosistein, folik asit, vitamin B12 düzeylerinin ve MTHFR (C677T, A1298C) gen polimorfizmlerinin araştırılarak, sağlıklı gönüllülerle kıyaslanması ve vitiligo etiyolojisindeki olası rollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.VİTİLİGO

2.1.1.TANIM VE TARİHÇE

Vitiligo göreceli olarak sık görülen, epidermal melanosit kaybı sonucu deride depigmente alanlarla seyreden kazanılmış pigmentasyon bozukluğudur (6). Vitiligo kelime olarak ilk kez birinci yüzyılda Romalı hekim Celsus'un yazdığı 'De Medicina' adlı eserde geçmektedir. M.Ö 1500-1000 yıllarında Hint literatüründe derideki beyaz yamaları tanımlamaya yönelik 'kilas' ve 'palita' kelimeleri kullanılmıştır. M.Ö 624-544 yıllarında Budizmin kutsal kitabı 'Vinay Pitak' içinde kilastan muzdarip olanların kutsanamayacağı yazmaktadır. Hint kutsal kitabı Manusmriti'de 'svitra'(deride yaygın beyazlaşma) olan insanların saygı görmemeleri gerektiği belirtilmiştir. Kuran'da kullanılan 'baras' kelimesi ise, İsa peygamber tarafından iyileştirilen derideki beyazlıkları tanımlamak için kullanılmıştır (7).

2.1.2.EPIDEMİYOLOJİ

Vitiligonun dünya üzerindeki prevalansı % 0.1-2 arasındadır. Genellikle çocukluk çağı ve genç erişkinlik döneminde başlayan hastalık 10-30 yaş aralığında pik yapar. Tüm ırkları etkileyen vitiligodan her iki cins eşit oranda etkilenir. Vitiligoda rapor edilen vakalarda kadın baskınlığı kozmetik kaygı ve arayışın kadınlarda fazla olmasına bağlanmıştır (1).

Çocuklardaki epidemiyolojik çalışmalarda vitiligonun kız çocuklarını daha sık etkilediği, en sık rastlanan tipin generalize vitiligo olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çocuklarda vitiligonun en sık 4-8 yaş aralığında ve baş boyun lokalizasyonunda başladığı belirtilmiştir (8). Ailesel yığılmalar sık görülse de kalıtım şekli Mendelyen paterne uymamaktadır. Vitiligoluların yaklaşık % 20'sinin birinci derece akrabasında hastalık bulunmaktadır. Ayrıca vitiligoluların birinci derece akrabalarında hastalık riskinin 7-10 kat arttığı düşünülmektedir (1).

2.1.3.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Vitiligo patogenezi kompleks olan multifaktöryel ve poligenik bir hastalıktır. Epidermal melanosit kaybını açıklamaya yönelik çeşitli teoriler ileri sürülse de kesin neden belirsizdir. Otoimmün, sitotoksik, biyokimyasal, nöral ve oksidan-antioksidan mekanizmalarla ilgili teoriler ileri sürülmüş, ayrıca virüslerin ve genetiğin rolü üzerinde durulmuştur (1).

2.1.3.1.Vitiligoda Kalıtımın Rolü

Her ne kadar vitiligo vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıksa da hastaların % 15-30'unun birinci derece akrabalarında vitiligo mevcuttur. Ailesel yığılma poligenik ve multifaktöryel kalıtımı düşündürmektedir (9). 10 yıldan daha uzun süre önce ileri sürülen vitiligoda otozomal resesif kalıtım modeline göre hastalığı kontrol eden 3 veya 4 otozomal lokus olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitiligonun çoğu klinik tipinde poligenik kalıttan söz edilmektedir (6). Beyaz ırka mensup vitiligo hastalarında yapılan bir çalışmada generalize vitiligoluların kardeşlerinde risk artışının % 6.1 olduğu ve bu değer normal popülasyonun 18 katına tekabül ettiği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı % 23 olarak bulunmuştur (10). Ayrıca başka bir çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşının ailesinde vitiligo olanlarda daha düşük olduğu belirtilmiştir (11).

Vitiligonun otoimmün hastalıklarla sık birliktelik göstermesi olası HLA ilişkisinin incelenmesine yol açmıştır (1). HLA 6. kromozom kısa kolunda yer almaktadır ve bu bölgedeki diğer lokuslarla yakın ilişki içindedir. Vitiligoda ilişkili HLA alelleri hastalığın sebebi olmayıp genetik belirteci olarak değerlendirilmektedir. Vitiligoda HLA polimorfizmi ile ilgili yapılan vaka kontrol çalışmalarında çok değişken ve ikna edici olmayan sonuçlar alınmıştır. Pozitif HLA ilişkisi HLA A2, A31, B13, B27, B56, B60, Cw6, DR4, DR5, DR7, DR53, DQ3'de saptanırken, HLA A9, A24, B35, B52, Cw7'de negatif ilişki görülmüştür. Ayrıca HLA alel çalışmalarında DQB1*0303, DQB1*0503, DRB1*0901 pozitif ilişkili bulunurken, DQA1*0501'de negatif ilişki saptanmıştır. Vitiligoya yatkınlık oluşturduğu düşünülen genler fonksiyonel ve pozisyonel olarak 2 grupta incelenmiştir. Fonksiyonel olarak yatkınlık oluşturan

genlerin son ürünlerinin vitiligo patogenezindeki faktörlere katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu genlerden önemlileri TAP1, TAP2, CTLA-4, ACE ve katalaz genleridir. Pozisyonel olarak yatkınlık oluşturduğu ileri sürülen gen lokusları ise AIS1 (1p31), AIS2 (7q), AIS3 (8p) ve SLEV1 (17p) olarak tanımlanmıştır (6).

Sonuç olarak vitiligo inkomplet penetrans, multipl duyarlı gen lokasyonu ve genetik heterojenite ile karakterize bir hastalıktır. Vitiligoda kalıtım melanin biyosentezi, oksidatif strese cevap ve otoimmünite regülasyonu ile ilişkili genlerin aktarımı şeklinde olmaktadır (1).

2.1.3.2.Otoimmün Teori

Vitiligolularda bir çok otoantikor saptansa da melanositlere karşı olanlar en güçlülerdir. Bu otoantikorların hastalık oluşumunda primer etken olmaktan çok sekonder geliştiği düşünülmektedir (9). Naughton ve ark. 12 vitiligolu hastanın tümünün serumunda anti pigment hücre antikorunu tespit ederken, kontrol grubunun hiç birinde antikor oluşmadığını göstermişlerdir (12). Harning ve ark.'nın çalışmasında hastalık aktivitesi ile melanositlere karşı oluşan antikor düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiştir. Aktif hastalığı olan 10 hastanın 8'inde melanositlere karşı dolaşan antikor izlenirken, stabil vitiligolu 14 hastanın ve 19 kişilik kontrol grubunun hiç birisinde antikor saptanmamıştır (13). Noughton ve ark.'nın bir diğer çalışmasında ise vitiligonun yaygınlığı ile melanositlere karşı antikor oluşumu arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve tutulan vücut yüzey alanı % 2'nin altında olanlarda antikor tespit edilme oranı % 50 iken, % 2-5 arasında olanlarda % 90, % 5'in üzerindekielerde bu oran % 93 olarak bulunmuştur (14).

Vitiligolu hastalarda tirozinaz, TRP-1, TRP-2, melanozomal matriks proteini gp100 (Pmel 17), melanosit antijeni olan Melan-A (MART-1), melanosit transkripsiyon faktörü olan SOX10 ve MCHR-1 gibi otoantijenlere karşı antikorlar saptanmıştır (15). Vitiligolu hastalarda tirozinaza karşı antikor tespitine yönelik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Song ve ark. çalışmaya alınan vitiligolu hastaların % 61'inde antikor saptadıklarını bildirirken (16), Kemp ve ark. bu oranı % 10.9 olarak bulmuşlardır (17). Vitiligolu hastalarda TRP-1'e karşı antikor gelişimi % 5.7 (18) ve TRP-2'ye karşı antikor gelişimi % 61 olarak bildirilmiştir (19). Norris ve ark. aktif

vitiligolu hastalardan aldıkları anti-melanosit antikorları kullanarak kompleman aracılı melanosit hasarını invitro olarak göstermişlerdir (20). Anti-melanosit IgG antikorları yoluyla invitro olarak melanositlerden HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonunun arttığı da Li ve ark. tarafından bildirilmiştir (21). Ruiz-Argüelles ve ark. tarafından vitiligolu hastaların serumundaki IgG yapısındaki antikorlar ile melanosit kültüründeki hücrelerde apoptozis geliştiği invitro olarak gösterilmiştir. Kontrol grubundan elde edilen antikorlar ile ise apoptozis oluşmamıştır (22).

Melanosit spesifik antikorlar fibroblast ve melanositlerden IL-6 ve IL-8 salınımını artırmaktadır. IL-6 melanositlerden ICAM-1 salınımını, IL-8 ise T hücre kemotaksisine neden olarak kümülatif melanosit hasarını arttırmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda vitiligo lezyonlarının komşuluğundaki dermiste CD8(+) T lenfositlerden oluşan infiltrasyon gösterilmiştir. Hastalığın başlangıç döneminde CD4(+) T hücre sayısında ve CD4/CD8 oranında düşme saptanmıştır. Ayrıca melanosit antijenlerine duyarlı CD8(+) lenfositlerin aktif vitiligolularda, orta şiddette hastalığı olanlara göre daha fazla saptandığı bildirilmiştir (23).

Vitiligo patogenezinde dentritik hücrelerin rolü tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, dentritik hücre aracılı melanosit hasarının patogeneze katkısı olduğu son zamanlardaki yayınlarda ileri sürülmektedir. Patogeneze rolü olduğu düşünülen myeloid seri hücrelerinin özellikle monositlerin aktif vitiligolularda proinflamatuvar sitokin salınımını artırdığı ve dermiste CD68(+) makrofajların aşırı miktarda biriktiği gösterilmiştir (24).

TNF- α vitiligolu hastaların perilezyonal deri alanlarında yüksek oranda tespit edilmiştir. Lenfosit, keratinosit ve makrofajlardan salınan bu sitokinin melanosit proliferasyonunu ve melanogenezi baskılayarak ve melanosit apoptozisine yol açarak vitiligo patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca bir diğer teoriye göre de IFN- γ ve TNF- α melanosit yüzeyinde ICAM-1 ekspresyonunu arttırarak T hücrelerin melanosit yüzeyine bağlanmasını sağlamakta ve sonuçta melanosit hasarı oluşmaktadır (25).

Vitiligonun bir çok otoimmün hastalıkla olan ilişkisi gösterilmiştir. Tiroid hastalıkları özellikle Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi sıklıkla vitiligo ile ilişkilidir. Diabetes mellitus ve Addison hastalığı gibi endokrinopatiler, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit,

psoriasis ve otoimmün poliglandüler sendrom diğer ilişkili hastalıklardır. Otoimmün patogenez konusunda en ikna edici kanıt ise dolaşan otoantikörlerin vitiligolu hastalarda gösterilmesidir (1). Otoimmüniteyi destekleyen bir diğer husus ise siklosporin, kortikosteroid gibi immünsüpresif tedavilere hastalığın cevap vermesidir (23).

Vitiligoda otoantikörlerin pigment hücre destrüksiyonu sonucu mu oluştuğu yoksa otoantikörlerin başlangıçtan beri varolduğu ve pigment hücrelerinde hasara neden olduğu konusu tartışmalıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında pigment hücrelerine karşı oluşan antikörlerin daha pigment kaybı oluşmadan tespit edildiği bildirilmiştir (1).

2.1.3.3.Nöral Teori

Nöral hipotez sinir uçlarından salgılanan nörokimyasal mediatörlerin pigment hücrelerini tahrip ettiği temeline dayanmaktadır. Vitiligo lezyonlarının paralizili ekstremiteler üzerinde yayılması, ayrıca vitiligonun viral ensefalit, multipl skleroz ve Horner sendromuna eşlik edebilmesi nöral hipotezin dayanak noktalarındandır. Vitiligonun emosyonel stres sonrası başlaması ve segmental tipte dermatomal tutulumun olması da nöral teoriyi desteklemektedir. Melanositlerin de, sinir hücreleri gibi embriyolojik olarak nöral krestten köken almaları nöral hipotezle örtüşen bir durumdur (26).

Vitiligo maküllerinde çevredeki normal deriye göre terleme daha fazla, lokal ısı daha yüksek ve kanama zamanı daha uzundur (27). Ayrıca vitiligolu lezyonların ortasında ve periferinde otonomik sinir hücrelerinde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler ve dermal Schwann hücrelerinin bazal membranında kalınlaşma gözlenmiştir. Vitiligolu alanlardaki keratinosit ve melanositlerde monoamin oksidaz A aktivitesinin artmış olduğu, ayrıca kontrol grubuna göre keratinositlerde norepinefrin sentezinin 4 kat arttığı ve epinefrin sentezinin 6.5 kat azaldığı gösterilmiştir. Erken evre veya aktif vitiligolu hastaların idrarlarında dopamin metaboliti olan homovalinik asit ve epinefrin-norepinefrin metaboliti olan valin mandeik asit düzeyinin artmış olduğu bildirilmiştir. Katekolamin metabolitlerin artmış düzeylerinin sekonder bir fenomen veya depigmentasyon sebebi olabileceği ileri sürülmüştür (7). Tirozin hem epinefrin, hem de melanin sentezinde rolü olan bir substrattır. Epinefrin ve melanin prekürsörleri

arasındaki kimyasal benzerlikler nedeniyle, epinefrin oluşumu esnasında sinir uçlarından salınan çeşitli ara ürünler melanositleri zedeleyici etkiye sahip olabilmektedir. Melanin biyosentezinin regülasyonunda kofaktör olan 6-tetrahidrobiopterin, L-tirozinden→L-fenilalanin ve L-dopadan→L-tirozin hidroksilaz oluşumunda hız kısıtlayıcı bir kofaktördür. Aktif vitiligolu hastaların epidermisinde artmış biopterin düzeyleri hidrojen peroksit birikimine neden olur. Hidrojen peroksidin ani artışı melanositler için sitotoksiktir ve depigmentasyona neden olmaktadır (26).

2.1.3.4.Otositotoksik Teori

Oksidatif hasar hipotezi, melanin biyosentezi sırasında oluşan bazı toksik metabolitlerin oluşumu gerçeğine dayanmaktadır . Tüm bu değişikliklerin sonucunda oluşan hidrojen peroksit, katalaz aktivitesinde inhibisyona yol açarak melanosit destrüksiyonuna neden olmaktadır. Bu bulgular vitiligoluların melanositlerinde antioksidan sistemde bozukluk olduğunu ve aktif vitiligoda serbest radikallerin oluşan melanosit dejenerasyonundan sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bu hastaların kanlarında azalmış katalaz aktivitesi ve artmış epidermal radikal seviyesi, oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (28).

Melanositler melanogenez sırasında ürettikleri kinonlar gibi toksik ara maddeler sonucu yıkıma uğrayabilirler. Normalde melanozomlar arasında paylaşılarak zararlı etkileri azaltılan bu toksik maddeler, kinon/melanin oranının arttığı durumlarda veya melanozomlarda sızıntı varlığında melanositlerde hasar oluşturmaktadır (29). Vitiligolu hastaların depigmente alanlarında ve normal derilerinde yapılan elektron mikroskopik incelemelerde hızlı ilerleyici hastalığı olanların pigmente derilerinde ekstraselüler granüler madde birikimi ve baziller vakuolizasyon tespit edilmiştir. Ayrıca melanositlerde MSH uyarımı ile melanin sentezindeki dopakrom gibi öncü maddelere karşı duyarlılık oluştuğu gösterilmiştir. Başka bir mekanizma ise melanosit hücre membranında bulunan ve serbest radikalleri temizleyen bir enzim olan tiyoredoksin redüktazın inhibisyonu sonucu oluşan melanosit hasarlanmasıdır. Bu enzimin inhibisyonundan keratinosit membranındaki artmış kalsiyum düzeylerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Artmış ekstraselüler kalsiyum düzeyleri tirozinazı inhibe eden süperoksit radikallerinin artışına sebep olmakta ve sonuçta vakuolizasyon ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. Ayrıca dopaminin diğer katekolaminlere oranla daha hızlı otooksidasyona uğradığı ve hidroksidopaminin serbest radikal üreterek melanom ve nöroblastom hücrelerinde hasar oluşturduğu gösterilmiştir (7).

Serbest radikallerin hasarından hücreleri korumada rolü olduğu bilinen glutatyon düzeyleri vitiligo hastaların eritrositlerinde normal popülasyondan düşük bulunmuştur. Ayrıca melanositlerin otodestruksiyonuna neden olan nitrik oksit düzeylerinin ise bu hastalarda arttığı gösterilmiştir (30).

2.1.3.5. Defektif Adezyon Teorisi

Vitiligo olgularında lezyonların başlamasından önce travma, bası, tekrarlayan friksiyon, ekskoriasyon gibi lokal faktörlerin varlığı bilinmektedir. Buradan hareketle melanosit adezyonundaki defektlerin hastalığın ortaya çıkışına yol açtığı ileri sürülmüştür. Vitiligo hastalarında lezyonlu derideki bazal membran ve papiller dermiste bir ekstrasellüler matriks proteini olan tenaskin miktarında artış saptanmış, bu artışın melanositlerin fibronektine adezyonunu engelleyerek yıkımlarına yol açtığı savunulmuştur (8).

2.1.3.6. Birleşik Teori

Segmental olmayan vitiligonun patogenezinde, otoimmün, nöral, ototoksik teoriler ile melanosit ayrılması ve transepidermal eliminasyonunu kapsayan yeni bir entegre teori savunulmuştur. Buna göre vitiligo, friksiyon veya olası diğer streslerin etkisiyle melanositlerin bazal tabakadan ayrılması ve transepidermal eliminasyonu sonucu oluşan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Katekolaminler ve reaktif oksijen ürünleri, melanositlerin dendrit oluşumunu azaltmaktadırlar. Genetik yatkınlığı olan bireylerde adezyon defektleri ve dendritlerdeki bu kayıp, melanositlerin bazal tabakaya tutunmasını zayıflatır. Deriye uygulanan bası ve travma gibi faktörler melanositlerin bazal tabakadan ayrılmasına yol açar. Ayrılma sonrası epidermis içerisinde başlayan göç, immün süreci tetikler. Sitokinler ve nöropeptidler gibi birçok mediatör melanositlerin bazal tabakadan ayrılmasını hızlandırır. Melanosit ayrılmasının ciddi seyrettiği olgularda vitiligo ortaya çıkarken, daha hafif seyreden olgularda klinik ortaya çıkmamaktadır (8).

2.1.3.7. Virüsler

Viral enfeksiyonların bir çok otoimmün hastalığın patogeneğine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda bazı vitiligolu hastaların deri biyopsilerinde CMV DNA'sına rastlanmıştır. Grimes ve ark. 29 vitiligolu hastanın % 38'inin deri biyopsi materyalinde CMV DNA'sı tespit ettiklerini, kontrol grubunda ise hiçbir hastada viral genomu rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada HSV, EBV, HTLV ve HIV viral genomları da tespit edilememiştir (31). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise 20 vitiligolu hastadan alınan deri biyopsi materyalinde bir hasta dışında CMV DNA'sına rastlanmadığı bildirilmiştir (32). Gene ülkemizden Yıldız ve ark. vitiligo lezyonlarında emme bülü oluşturarak elde ettikleri bül sıvısının incelemesinde bir hasta dışında CMV DNA'sına rastlamamışlardır (33).

2.1.3.8. Tetikleyici Faktörler

Vitiligo etyopatogeneğinde genetik, otoimmün, nörojenik ve otositotoksik hipotezler çok iyi tanımlanmalarına rağmen hastalığı tetikleyen veya öncülük eden faktörler nadiren vurgulanmıştır. Major hastalık, şiddetli emosyonel stres, gebelik, cerrahi operasyon ve fiziksel travma sonrası başlayan vitiligo olgularına dair veriler mevcuttur. Duyarlı kişilerde melanositlere toksik kimyasal maddelerin vücuda diyetle alınması, hazır alınan miyadı dolmuş konservelerin yenmesi, endüstriyel atıklarla kirlenmiş suların tüketimi, bazı ilaçlar ve kirliliği gibi faktörler hastalık oluşumunu kolaylaştırabilmektedir. Yapılan bir çalışmada vitiligoda tetikleyici faktörler incelenmiş olup, hastaların %51.4'de tetikleyici faktör beslenme ile ilgiliyken, %34.26'sında tekrarlayan enfeksiyonlar, %23.26'sında ilaçlar (antibiyotikler, antihipertansifler, non-steroid antiinflatuarlar) ve %20.46'sında emosyonel stres ile ilişkili bulunmuştur (34). Başka bir çalışmada ise 21-30 yaş aralığındaki vitiligolu hastaların %60'ında emosyonel stres tetikleyici faktör olarak tespit edilmiştir (35). Tüm bu tetikleyici faktörler vücudun immünolojik dengesinin bozulmasına katkıda bulunarak otoimmün veya diğer süreçlerin işlenmesine yol açmaktadır. Sonuçta melanositler hasar görmekte ve vitiligo lezyonları oluşmaktadır (34).

2.1.4.KLİNİK BULGULAR

Vitiligolu hastalar bir veya daha fazla sayıda süt beyazı renkte amelanotik maküller ile başvururlar. Lezyonlar genellikle keskin sınırlı olsa da bazen çentikli veya tırtıklı da olabilmektedir. Mukozalar dahil her hangi bir vücut bölümünde ortaya çıkabilirler. Bununla beraber başlangıç lezyonları sıklıkla göz ve ağız çevresi başta olmak üzere, eller, ayaklar ve kolların ön yüzünde oluşur. Köbnerizasyon sıklıkla mevcuttur. Lezyonlar daha çok travmaya maruz kalan yerlerde ve yanık, kesi, abrazyon alanlarında oluşur. Vitiligo lezyonların yerleşim paternine göre fokal, segmental, akrofasyal, generalize, universal ve mukozal olmak üzere sınıflandırılmıştır (1).

Fokal vitiligo: Genellikle bir bölgede bir veya birkaç saçılmış makül şeklindedir. Sıklıkla trigeminal sinir innervasyon alanında görülse de boyun ve gövde tutulan diğer alanlardır.

Segmental vitiligo: Tek taraflı dermatomal olarak yerleşmiş maküller şeklindedir. Erken başlangıç yaşı ve otoimmün hastalık birlikteliğinin olmaması önemli özellikleridir. Hastaların yarısından çoğunda poliyozis olarak adlandırılan beyaz saç yamaları mevcuttur.

Akrofasyal vitiligo: Periorifisyal ve parmak distallerinin depigmentasyonu ile karakterizedir.

Generalize vitiligo: Vitiligo vulgaris olarak da bilinen ve en sık görülen tiptir. Depigmente alanlar yaygın ve genellikle simetrik yerleşimlidir.

Universal vitiligo: Depigmente alanlar vücudun hemen hemen tamamını kaplamıştır. Sıklıkla multipl endokrinopati sendromu ile ilişkilidir.

Mukozal vitiligo: Sadece mukozal tutulumun olduğu tiptir.

Vitiligolu hastaların % 40'a yakın bölümünde retinal ve koroid pigment epitelinde pigment kaybı şeklinde anormallikler oluşabilir. Vitiligolularda yapılan çalışmalarda üveit sıklığının tahmin edilenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca iç kulağın membranöz labirent ve skala vestibuli bölümlerinde melanositler bulunmaktadır. Vitiligoda tüm aktif melanositler etkilenmiş olduğundan işitme problemleri de görülebilmektedir (7). Vitiligolu hastalarda yapılan bir çalışmada 40 yaş altı hastaların % 16'sında 2-8 kHz aralığında hipoakuzi saptandığı bildirilmiştir (36).

2.1.5.TANI VE AYIRICI TANI

Vitiligoda tanı genellikle klinik olarak konulmakta histopatolojik incelemeye nadiren başvurulmaktadır. Histopatolojik incelemede en belirgin özellik melanositlere ait değişikliklerdir. Gümüş boyası ve dopa reaksiyonu ile melanositlerde total kayıp izlenirken, depigmente alanın periferindeki hipopigmente alanlarda tek tük dopa-pozitif melanositler ve bazal tabakada melanin granülleri izlenir. Lezyon sınırındaki pigmente deride melanositlerde belirginleşme ve içi melanin granülleri ile dolu uzamış dentritler görülür. Erken dönem lezyonların sınırında süperfisyel perivasküler ve bazen de likenoid mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Vitiligolu alanların komşuluğundaki normal derinin dermo-epidermal bileşkesinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile ilişkili olan fokal vakuoler değişiklikler izlenir. Uzun süreli lezyonlarda kutanöz sinirlerde ve adneksiyal yapılarda dejeneratif değişiklikler rapor edilmiştir. Melanosit kaybı öncelikle epidermiste olurken, foliküllerdeki melanositler daha sonra etkilenmektedir (37,38).

Bir çok pigment bozukluğu ile giden hastalık değişen oranlarda vitiligo ile benzerlik göstermektedir. Bunlardan piebaldizm tek tek lezyon olarak ele alındığında vitiligo ile çok benzeşmektedir. Her iki hastalıkta da melanosit bulunmayışı ortak nokta iken, piebaldizmin konjenital oluşu, otozomal dominant kalıtım paterni göstermesi, tipik beyaz perçem görüntüsü ve depigmente alanların içinde normal veya hiperpigmente adacıklar içermesi vitiligodan ayırt edici özellikleridir. Tuberoskleroz bir diğer otozomal dominant kalıtım gösteren multipl anjiofibrom, mental retardasyon, nöbet yanında 'ash leaf' makül olarak adlandırılan hipopigmente yamalarla seyreden hastalıktır. Vitiligodan farklı olarak hipopigmente alanlar genelde stabildir ve histopatolojik olarak melanositler izlenmektedir. Fakat bu melanositler küçük ve immatür melanozomlar içermektedir (29).

Nevus depigmentosus doğumdan itibaren mevcut olan, boyut ve şekli fazla değişikliğe uğramayan hipokromik maküllerle seyreden bir tablodur. Sıklıkla poligonal şekilli olsa da nadiren girdapvari veya lineer görünümde olabilir. Lezyonlarda melanosit sayısı normaldir fakat keratinositlere melanozom transferinde bozukluk olduğu düşünülmektedir (39).

Nevus anemicus ise damarlarda lokalize vazokonstriksiyon sonrası gelişen ve diyaskopi ile lezyon sınırları kaybolan izole hipokromik maküller şeklindedir. Bir diğer pigmentasyon bozukluğu da İto'nun hipomelanozudur. Konjenital veya erken çocukluk çağında oluşmakta, % 50 hastada göz, diş, santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi bozuklukları eşlik edebilmektedir. Klinik olarak hipopigmente irregüler çizgi veya girdaplı maküller şeklinde olan hastalık bazen zamanla gerileyebilmektedir. Hipopigmentasyonun azalmış melanosit sayısı ve melanozomlarda maturasyon eksikliği nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (29).

İdyopatik guttat hipomelanozis 30 yaş üstü erişkinlerin ekstremitelerinin güneşe maruz kalan ekstansör yüzlerinde 2-6 mm çaplı, keskin sınırlı depigmente maküllerle karakterize olan bir hastalıktır. Histopatolojisinde aktif melanosit sayısında ve epidermal melanin içeriğinde azalma görülür (38).

Kimyasal lökoderma fotoğrafçılıkta ve laboratuvarlarda kullanılan ayrıca güçlü dezenfektanlarda bulunan fenol, kinon, sinamik aldehit gibi kimyasalların teması sonucu vitiligo ile klinik ve histopatolojik olarak benzer depigmente lezyonların geliştiği pigmentasyon bozukluğudur (29,37). Kimyasal lökodermada lezyonlar temas bölgesinden uzakta da oluşabilmekte, bu durumun deriden absorpsiyon veya inhalasyon yoluyla oluştuğu düşünülmektedir (40).

Melanom ilişkili lökoderma, metastatik melanomda vitiligo ile idantik depigmente maküllerin geliştiği bir tablodur. Bunların dışında lepra, sifiliz ve tinea versikolor gibi enfeksiyöz hastalıkların seyrinde ve psoriasis, liken planus, pitriazis alba, ekzema gibi inflamatuvar hastalıklar sonrasında da hipopigmentasyon gelişebilmektedir (29).

2.1.6.VİTİLİGODA TEDAVİ

Vitiligoda her hasta için geçerli olmasa da genel olarak tutulan vücut alanı % 10-20'nin altında olması durumunda topikal tedaviler verilirken, daha yaygın hastalıkta sistemik tedaviler önerilmektedir. Fakat sınırlı tutulum olmasına rağmen tedaviye direnç durumunda da sistemik tedaviler verilebilmektedir. Vitiligoda tedaviye cevap yavaş geliştiği için hastalar tedaviye uyum göstermeleri ve sabırlı olmaları konusunda uyarılmalıdır. Hastalar genel olarak 2-3 aylık aralarla takip edilmelidir (41). Klasik tedavide topikal kortikosteroidler, topikal PUVA, genel PUVA, geniş band UVB, depigmentasyon kullanılırken yeni tedaviler olarak topikal kalsinörin inhibitörleri, topikal kalsipotriol, topikal antioksidanlar, PGE2, cerrahi tedaviler ve darband UVB gibi yöntemler kullanıma girmiştir (42).

2.1.6.1.Topikal Tedaviler

I. Topikal steroidler

Topikal steroidler lokalize vitiligoda özellikle yüz lezyonlarında ve çocuklarda ilk tedavi seçeneğidir. Son yayınlarda potent ve ultrapotent kortikosteroidler önerilse de yan etkilerden kaçınmak için tedavi süresi 2-4 ayla sınırlandırılmalıdır (41). Yüz dışında akrall bölgeler hariç ekstremitelerde de cevap iyidir. Yüz lezyonlarının tedaviden daha fazla fayda görmesinin nedeni tam olarak bilinmese de, derinin bu bölgede ince olması ve etkilenmemiş alanlardaki melanosit sayısının fazla olması ayrıca folliküler melanosit rezervuarının daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (1).

II. Topikal vitamin D3 analogları

Vitamin D3 analoglarının vitiligoda etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber kıl folliküllerinde bulunan immatür melanositlerdeki endotelin reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak melanin yapımını uyardığı düşünülmektedir. Ayrıca vitamin D3 analoglarının apoptozisi engelleyici ve antioksidan özelliklerinin de vitiligo tedavisinde rolü olduğu ileri sürülmüştür. (43). Literatürde topikal kalsipotriolün tek başına kullanımının vitiligoda etkisiz olduğunu ileri süren ve PUVA ile kombine kullanımında ek yarar sağlamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (44,45).

III. Topikal kalsinörin inhibitörleri

Vitiligonun otoimmün doğasının daha iyi anlaşılmasından sonra topikal immünmodulatörler olan takrolimus ve pimekrolimus kayda değer repigmentasyon gelişimi ve topikal steroidlerde görülen lokal yan etkilerin görülmemesi gibi avantajlarla tedavide kullanılmıştır (46). Lepe ve ark.'nın çalışmasında % 0.1'lik takrolimus pomad ile topikal % 0.05'lik klobetazol propionat çocukluk çağı vitiligo tedavisinde karşılaştırılmış ve etkinlikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (47). Coşkun ve ark.'nın vitiligoda pimekrolimus krem ve topikal klobetazol propionatın etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (48). Topikal kalsinörin inhibitörleri özellikle çocuklarda olmak üzere göz kapağı, kıvrım bölgeleri ve genital alanda daha çok tercih edilmektedir (49). Bir olgu raporunda vitiligo nedeniyle 2 ay % 0.1'lik takrolimus kullanan bir çocukta bölgesel hipertrikoz geliştiği bildirilmiştir (50).

IV. Topikal PGE2

Prostaglandinler hücre membran fosfolipidlerinden salınan poliansatüre esansiyel yağ asitlerinin aktif deriveleridir. PGE2 ve PGF2 birincil prostoglandinlerdir. PGE2 keratinosit, langerhans hücreleri ve melanositleri etkilemekte, melanosit proliferasyonuna neden olmaktadır. PGF2 analogu olan latanoprost kullanımına bağlı yan etki olarak kirpiklerde ve göz çevresinde hiperpigmentasyon geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca PGE2 ile kültüre edilen melanositlerin 6 günlük sürede şiştiği ve dentritik uzantılarının arttığı görülmüştür. PGE2 tirozinaz aktivitesini stimüle ederek melanositler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (51). Yapılan bir çalışmada vitiligolu hastalarda topikal PGE2 uygulamasında 56 hastanın % 71 de tedaviye değişen oranlarda cevap alındığı belirtilmiştir. Bu çalışmada 8 hastada tam yanıt, 22 hastada ise mükemmel yanıt bildirilmiştir. Özellikle 6 aydan kısa hastalık süresi durumunda daha etkili olduğu vurgulanmıştır (52).

V. Topikal 5-florourasil ve nitrojen mustard

Yapılan çalışmalarda topikal 5-florourasilin dermabrazyon sonrası kullanımının vitiligoda etkili olduğu görülmüştür. Dermabrazyon sonrası 7-10 gün boyunca topikal 5-FU günde 2 kez oklüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Repigmentasyon en erken 1 ay

sonra gelişmektedir. Topikal nitrojen mustardın uygulama alanında pigmentasyon yapıcı etkisi bilinmektedir. Pigmentasyon oluşumunun muhtemel mekanizması melanozom sayısındaki artıştır (53).

VI. Topikal psödokatalaz

Düşük katalaz düzeyi ve yüksek 6/7-biopterin konsantrasyonlarına eşlik eden hidrojen peroksit birikimi melanositler için toksik etki oluşturmaktadır. Vitiligolu hastaların epidermislerinde değişik derecelerde hücrel vakuolizasyon gösterilmiş olup bu durum hidrojen peroksit aracılı lipid peroksidasyonuna bağlanmıştır. Hidrojen peroksitin efektif bir biçimde psödokatalaz tarafından ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (41,54). Yakın zamanda yapılan kontrolsüz retrospektif bir çalışmada psödokatalaz kremin darband UVB ile kombine kullanımıyla hastaların % 93'ünde yüz ve boyun bölgesinde, % 78'inde gövdede, %72'sinde ekstremitelerde, belirgin repigmentasyon sağlandığı rapor edilmiştir (54). Bir başka çalışmada ise günde 2 kez psödokatalaz krem ile haftada 2 kez suberitematojenik dozda darband UVB kombinasyonunun yüz ve ellerde repigmentasyon oluşturmadığı ileri sürülmüştür (55).

2.1.6.2.Sistemik Tedaviler

Vitiligo gibi bir hastalıkta birçok potansiyel yan etkileri olan sistemik immünsüpresif tedavileri haklı çıkarmak zordur. Bununla birlikte sistemik kortikosteroidler hızlı depigmentasyonun olduğu aktif vitiligoda pulse şekilde değişken sonuçlarla kullanılmıştır (30). 25 aktif vitiligolu hastanın dahil edildiği bir çalışmada haftada 2 gün, 10 mg deksametazonun 24 haftalık kullanımı sonucu 22 hastada hastalık ilerlemesinin durduğu bildirilmiştir (56). Bunun dışında bir olgu bildirisinde psoriasis nedeniyle efalizumab kullanan hastanın eşlik eden vitiligosunda gerileme olduğu belirtilmiştir (57). Siklofosfamid ve siklosporin gibi immunsüpresiflerin vitiligoda kullanımı sonucu başarılı sonuçlar alınsa da potansiyel yan etkiler nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (53). Vitiligoda azathioprine ile PUVA kombine kullanımda, yalnız PUVA kullanımına göre yaklaşık 2 kat daha iyi sonuç alındığı bildirilmiştir (58).

2.1.6.3.Vitiligoda Fotokemoterapi

I. Topikal PUVA

Topikal PUVA sistemik psoralenin yan etkilerinden kaçınmak ve fotosensitize olan alanın sınırlandırılması amacıyla geliştirilmiş tedavi yöntemidir. Vitiligoda etkinliği darband UVB ile kıyaslanabilir orandadır. Fakat perilezyoner alanlarda eritem, bül formasyonu ve hiperpigmentasyon gibi yan etkilerinin oluşu ve alınan total UV dozunun fazla olması darband UVB'ye karşı dezavantajlarıdır (37). Vitiligoda total vücut alanının % 20'den az tutulduğu durumlarda topikal PUVA bir tedavi seçeneğidir. Etkilenen alana cilt tipine göre 0.05% veya 0.1% topikal 8-metoksipsoralen uygulandıktan sonra UV kaynağına 15 cm'lik mesafede olacak şekilde tedavi verilir. Haftada 2-3 seans olarak tedaviye devam edilir. Lezyonsuz alanların örtülü olmasına ve UV koruyucu gözlük kullanımına dikkat edilmelidir (7).

II. Sistemik PUVA

İlk kez 1940'lı yıllarda Mısırlı bir hekim tarafından vitiligo için geliştirilmiş olup daha sonra birçok kutanöz hastalık tedavisinde kullanılmıştır. PUVA fotosensitize edici madde alımı sonrası UVA ışığı ile total vücut irradyasyonundan ibarettir. Fotosensitizan olarak sıklıkla kilogram başına 0.6 mg olacak şekilde 8-metoksipsoralen kullanılmakta ve 2 saatlik bekleme sonrası irradyasyon uygulanmaktadır. Vitiligo için tedavi sıklığı haftada 2 gün olarak önerilmektedir. Trimetilpsoralen ve fenilalanin de fotosensitizan olarak kullanılmış fakat ekstra avantaj sağlamadıkları görülmüştür. Vitiligoda sistemik PUVA ile repigmentasyon oranları çok değişken olup % 100'e ulaşması çok nadirdir. Tedavi süresi 1-3 yıl arasında değişmektedir. Koyu tenlilerde açık tenlilere oranla tedaviye cevap daha iyidir (59). Cerrahi tedaviler dışında yan etki oranının en sık görüldüğü tedavi şekli olan sistemik PUVA'da bulantı, kusma, fototoksik reaksiyon ve uzun dönemde artmış deri kanseri riski gibi yan etkiler görülebilmektedir (37). Kimyasal özellikleri 8-metoksipsoralene benzeyen Khellin, UVA ile kombine kullanılmış ve vitiligoda etkili ve güvenli olduğu ileri sürülmüştür (60). Üstelik karsinojenite ve mutajenite açısından psoralenlerden daha az zararlı oldukları belirtilmiştir (61).

III. Darband UVB

Vitiligoda darband UVB kullanımı ile ilgili ilk bildiri 1997 yılında Westerhof ve Nieuweboer-Krobotova'ya aittir (62). UVB vitiligoda T supressor hücre aktivitesini indükleyerek otoimmün süreci baskılamakta aynı zamanda kıl follikülü ve lezyon çevresindeki melanositleri uyarmaktadır. Vitiligoda dar band UVB fototerapisinde bir çok protokol mevcut olsa da genellikle 0.075 J/cm² ile 0.25 J/cm² arasında başlangıç dozu ile tedaviye başlanmakta ve hafif eritem oluşana kadar doz % 20 artırılmaktadır (42). Yaklaşık bir yıllık tedavi sonrası % 75 ve üzeri repigmentasyonun hastaların % 12.5 ile % 75'inde sağlandığı bildirilmiştir. Tedaviye cevaptaki farklılığın sebebi olarak hastaların deri fototipi ve lezyonların yerleşim yeri olduğu ileri sürülmüştür. Deri fototipi III-V olanlarda ve yüz lezyonlarında tedaviye yanıt daha iyiyken, açık tenlilerde ve akral tutulumlu olgularda tatmin edici repigmentasyon sağlanamamaktadır (63). Darband UVB tedavisi sonrası relaps oranlarının değerlendirildiği Nicolaidou ve ark.'nın çalışmasında 25 hastalık seride tedavi sonrası 1 yıl içinde % 44 oranında nüks bildirilmiştir (64).

Natta ve ark.'nın 9 hastanın izlemine yaptıkları çalışmalarında ise tedavi bitiminin 12. ayında nüks oranı % 25 iken, 18. ayında ise % 43 olarak bildirilmiştir (65). PUVA ile kıyaslanabilir etkinliğe sahip olan darband UVB'nin, psoralenlerin kullanılmaması, daha az total UV dozu gerektirmesi, gebe ve çocuklarda kullanılabilmesi gibi avantajları vardır (42). Darband UVB'ye bağlı akut yan etkiler az sayıda olup eritem, kserozis ve pruritusdur. Kronik yan etkiler ise fotoyaşlanma ve fotokarsinogenezdır (63).

2.1.6.4.Vitiligoda Lazer Tedavisi

I. 308- nm Excimer Lazer

İlk kez Baltas ve ark. tarafından bildirilen vitiligo tedavisinde 308- nm excimer lazer tedavi etkinliği ile ilgili daha sonra çok sayıda çalışma yapılmıştır (63).

Haftada 2-3 seans olarak verilen tedavi ile ortalama 4-36 haftada repigmentasyon sağlanabilmektedir. Her ne kadar haftada 3 kez uygulanan tedavi rejimi ile daha hızlı sonuç alınsa da, tedavi etkinliğinin alınan toplam seans sayısı ile orantılı olduğu sonucuna varılmıştır (66). Vitiligo tedavisinde 308-nm excimer monokromik lazer ile darband UVB tedavisi etkinlik açısından karşılaştırılmış, excimer lazerle tedavi edilen

lezyonların % 37.5'inde mükemmel repigmentasyon gelişirken bu oran darband UVB grubunda % 6'da kalmıştır (67).

II. Helyum-Neon Lazer

Düşük enerjili He-Ne lazer tedavisinin segmental vitiligoda etkili ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak açık olmasa da kültüre fibroblastlardan bFGF ve NGF salınımını indüklediği ayrıca kültüre melanositlerin migrasyonunu ve proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. bFGF melanositler için büyüme faktörü görevi görürken, NGF ise melanositlerin varlığını sürdürmesinde destekleyici rol oynamaktadır. Wu ve ark.'nın 40 segmental vitiligolu hastada yaptıkları çalışmada % 60 hastada % 50'nin üzerinde repigmentasyon bildirmişlerdir (68). Yu ve ark. ise yüz ve boyunda segmental vitiligo lezyonu bulunan 30 hastada uyguladıkları düşük enerjili He-Ne lazer tedavisiyle % 60'lık hasta grubunda % 50 ve üzerinde, 3 hastada ise % 100 repigmentasyon bildirmişlerdir (69).

2.1.6.5.Vitiligoda Cerrahi Tedaviler

Vitiligoda cerrahi uygulamalar diğer tedavilere kısmi veya tam dirençli olan stabil hastalık durumunda uygulanmaktadır. Bazı yazarlar en az 2 yıllık sürede hastalığı ilerlemeyen vitiligolu olgularda cerrahi tedavilerin uygulanması gerektiğini savunmaktadır. Aktif hastalık varlığında uygulanması durumunda greftte başarısızlık, donör alanda köbnerizasyon, depigmentasyonun rekürrensi gibi problemler oluşabilmektedir. Cerrahi girişim için bir diğer kısıtlayıcı durum kişide keloid oluşumuna eğilim bulunmasıdır (70). Vitiligoda uygulanan cerrahi uygulamalar; emme bülü oluşturarak greftleme, kısmi kalınlıklı greftleme, mini(punch) greftleme, folliküler greftleme, kültüre melanosit transplantasyonu ve kültüre olmayan melanosit transplantasyonudur (71).

I. Emme bülü oluşturarak greftleme

Vitiligo lezyonu bulunmayan donör sahada sıvı nitrojen veya emme bülü oluşturan cihazlarla bül oluşturulmakta daha sonra oluşan bülün tavanı kesilmektedir. Alıcı sahada sıvı nitrojen, vakumlu cihazlar kullanılarak bül oluşturulmakta veya lazer, dermabrazyon gibi yöntemlerle epidermis kaldırılarak greftlemeye hazırlanmaktadır.

Donör alandan alınan bül tavanı küçük parçalara ayrılarak alıcı sahaya yerleştirildikten sonra her iki alana da antibiyotikli merhem sürülerek steri-striplerle kapatılmaktadır. Alıcı sahaya ek olarak basınçlı bandaj uygulanması önerilmektedir. 1 hafta sonrasında bandaj açılarak antibiyotik tedavisine devam edilmekte, epitelizasyonun gelişmesiyle birlikte alıcı sahaya PUVA, PUVASOL, UVB gibi ek tedaviler uygulanabilmektedir. Segmental vitiligoda ve yüz, göz kapağı, dudakların tutulduğu vitiligo olgularında kozmetik sonuçların mükemmel olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ucuz, güvenli ve rölatif olarak kolay bir yöntem olduğu düşünülmektedir (71). Donör sahaya işlem öncesi topikal PUVA uygulamasının repigmentasyon derecesini arttırdığı ileri sürülmüştür (72). Stabil vitiligoda donör sahada geçici hiperpigmentasyon dışında yan etki beklenmemektedir (73).

II. Kısmi kalınlıklı deri greftleme

Kısmi kalınlıklı deri greftleme işleminde donör sahadan el dermatomu kullanılarak yapılan dermabrazyon veya tıraşlama yöntemi ile alınan 0.1-0.2 mm kalınlıktaki epidermal greft dokusu, daha öncede benzer teknikle hazırlanan alıcı sahaya yerleştirilmektedir. Daha sonra emme bülü ile greftleme yöntemindeki gibi yara bakımı uygulanmaktadır. Hızlı sonuç alınması ve ortalama başarı oranının yüksek olması gibi avantajları yanında donör sahadaki skar gelişimi ve kalıcı hiperpigmentasyon gibi riskleri de mevcuttur (71).

III. Mini(punch) greftleme

Mini greftleme yönteminde donör alan olarak düşük skar riski ve gizli yerleşim yeri nedeniyle gluteal ve uyluk bölgesi kullanılmaktadır. İşlem için 1.5 mm, 2 mm veya 2.5 mm'lik punch setleri kullanılmaktadır. Donör sahadaki üst dermis seviyesinden punch ile alınan greftler alıcı sahadaki aynı punchlarla oluşturulan yuvalara yerleştirilmektedir. Daha sonra her iki alan da pansumanla kapatılmakta, alıcı alan üzerine basınçlı bandaj uygulanmaktadır. 1-2 hafta sonra bandajlar alındıktan sonra PUVA, PUVASOL ve darband UVB gibi tedaviler uygulanabilmektedir. Bu yöntemde alıcı sahadaki kaldırım taşı görünümü ve donör alanda skar formasyonu gibi yan etkiler görülebilmektedir. Basit, ucuz ve güvenli olan bu yöntemde başarı oranları da yüksektir (71). Gupta ve

ark.'nın çalışmasında depigmente alanların % 67'sinde % 75 ve üzerinde pigmentasyon gelişimi bildirilmiştir (74).

IV. Kültüre olmayan melanosit transplantasyonu

Bu yöntemde saçlı deri oksipital bölgeden dermatom ile alınan 2 cm²'lik greft örnekleri tripsin ve EDTA ile muamele edilip serum fizyolojik içinde bırakılmaktadır. Elde edilen melanosit süspansiyonu alıcı alanda sıvı nitrojen ile oluşturulan bül içine enjekte edilmektedir (75). Bunun dışındaki bir diğer yöntemde elde edilen melanosit süspansiyonu dermabrazyon yapılmış alıcı alana pipetle uygulanmakta ve üzeri steril gazlı bezle kapatılmaktadır. 1 hafta bekleme süresi sonunda uygulama alanı açılmakta, 3. haftadan itibaren PUVA ve darband UVB gibi tedaviler uygulanabilmektedir. (71). Yazarlar bu yöntemle kültüre melanosit transplantasyonundan daha hızlı ve daha geniş repigmentasyon sağlanabildiğini ileri sürmektedirler (75). Kültüre olmayan melanosit transplantasyonu uygulanan 142 vitiligo hastasının değerlendirildiği bir çalışmada % 56 hastada mükemmel, % 11 hastada iyi ve % 9 hastada orta derecede repigmentasyon sağlandığı bildirilmiştir (76).

V. İnvitro kültüre melanosit transplantasyonu

İnvitro kültüre melanosit transplantasyonunda donör alanda oluşturulan bül tavanından veya shave biyopsi şeklinde alınan 1-10 cm²'lik greftler tripsin ile muamele edilerek melanositler ayrıştırılmaktadır. Daha sonra hücre kültürüne ekilerek 3 hafta beklendikten sonra elde edilen melanositler alıcı alanda oluşturulan bül içine enjekte edilmektedir. Bir diğer yaklaşımda ise alıcı alanda dermabrazyon uygulanmakta ve bu alana kültüre edilmiş melanositler yerleştirilerek üzeri vazelinli gazlı bez ile kapatılıp, elastik bandajla sabitlenmektedir. İnvitro kültüre melanosit transplantasyonu yönteminde donör alanın 10 katı büyüklüğündeki alıcı alanda repigmentasyon sağlanabilmektedir (7). Bu işlemin dezavantajları pahalı kültür materyali ve uzman personel gerektirmesi ayrıca zaman alıcı olmasıdır. En önemli avantajı ise geniş vitiligolu alanları tedavi etmek için sadece küçük bir donör alan gerektirmesidir (71).

VI. Mikropigmentasyon

Vitiligoda depigmente alanlara renkli pigmentlerin intradermal olarak enjekte edilmesi yoluyla uygulanan işlemdir. Etkilenmemiş deri alanlarıyla renk uyumunun sağlanması zordur. Üstelik mevsim değişiklikleriyle normal ten rengi değişikliğe uğradığı için renk farklılıkları oluşabilmektedir (29). Dudaklar, parmak uçları, diz, dirsek, aksiler ve genital bölge uygulamada tercih edilen alanlardır. Sıklıkla uygulanan demir oksit pigmenti ile hızlı ve hastalar tarafından kabul edilebilir dramatik düzeltilmeler sağlanmaktadır (49).

2.1.6.6. Vitiligoda Depigmentasyon Tedavisi

Universal vitiligolu hastalardan, yüz ve diğer açık alanlarında estetik görüntüyü bozan rezidüel pigmentasyonu bulunanlar bu tedaviden fayda görmektedir. Depigmentasyon için kullanılan % 20'lik monobenzon ile genellikle 6-12 ay içinde yanıt alınmaktadır. Fakat tedavi öncesi patch test uygulaması ile hastanın hipersensitivite açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Sadece % 50-70'den fazla depigmentasyonu bulunan yetişkinlere depigmentasyon tedavisi uygulanması gerektiği ve bu hastalarda melanom dışı deri kanserleri açısından güneş koruyucu kullanılmasının önemi vurgulanmıştır. Depigmentasyon tedavisinde Q anahtarlı 755-nm alexandrite lazer ve Q-anahtarlı ruby lazer de kullanılmaktadır (1). Njoo ve ark.'nın çalışmasında 4-methoxyphenol içeren krem ve Q-anahtarlı ruby lazer ardışık kullanılarak başarılı depigmentasyon sağlandığı belirtilmiştir (77). Kryoterapinin vitiligoda depigmentasyon amaçlı kullanımına ait 5 hastalık bir çalışmada 4-6 haftalık aralarla uygulanan 1-3 seans kriyoterapi uygulamasıyla komplikasyonsuz mükemmel kozmetik sonuçlar elde edilmiştir (78).

2.2.VİTAMİN B12 (KOBALAMİN)

Kobalamin merkezde kobalt atomu ve ona bağılı nükleotid yan zincirlerini çevreleyen tetrapirolen halkasından oluşmaktadır. Kobalta bağılı bulunan ligandın yapısına bağılı olarak metilkobalamin, hidrokobalamin, siyanokobalamin ve deoksikobalamin olarak adlandırılır. Serumda baskın form metilkobalamin iken sitozolde ise deoksikobalamindir. Diyetle alınan vitamin B12 midedeki parietal hücrelerden salınan intrensek faktöre bağlanarak distal ileumdan emilir ve plazmada bulunan transkobalamin II tarafından hücre membranlarındaki reseptörlere taşınır (79). Vitamin B12 DNA sentezi, metiyonin sentezi, metil malonik asitten süksinil ko-A dönüşümü gibi bir çok biyokimyasal reaksiyonda rol alır. Erişkinlerde günlük ihtiyaç 2.4 µg iken hamilelerde 2.6-2.8 µg'dır. Karaciğerde depolanması ve enterohepatik siklus nedeniyle eksikliğine ait klinik bulgular genellikle 5-10 yıllık bir süre sonunda oluşmaktadır. Başlıca vitamin B12 eksikliği nedenleri; katı vejeteryan diyet, gastrektomi, ileum rezeksiyonu, malabsorbsiyon, pernisiyöz anemi ve konjenital enzim eksiklikleridir. Epidemiyolojik çalışmalar endüstriyel ülkelerdeki genel popülasyondaki kobalamin eksikliği prevalansının % 20 civarında olduğunu göstermektedir. Yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalarda ise prevalansın % 30-40 olduğu bildirilmiştir. Eksikliğinde homosistein ve metilmalonil ko-A düzeyleri artarken, MTHFR aktivitesi azalmaktadır. Sonuç olarak folik asit eksikliği gelişmekte, pürin ve pirimidin sentezi inhibe olmaktadır. Klinik olarak yorgunluk, sensoriyal nöropati, atrofik glossit, makrositer anemi, hemolitik anemi, spinal kord sklerozu gibi bulgular ortaya çıkmaktadır (80).

Vitiligoda vitamin B12 düzeylerinin genel popülasyondan daha düşük olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada vitiligolu hastaların ortalama serum vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (81). Kore'de yapılan 77 vitiligolu hastayı içeren bir çalışmada da ortalama serum vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca vitamin B12 eksikliğine yol açan faktörlerden birisi olan pernisiyöz aneminin vitiligolularda normal popülasyondan 30 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (2).

2.3.FOLİK ASİT

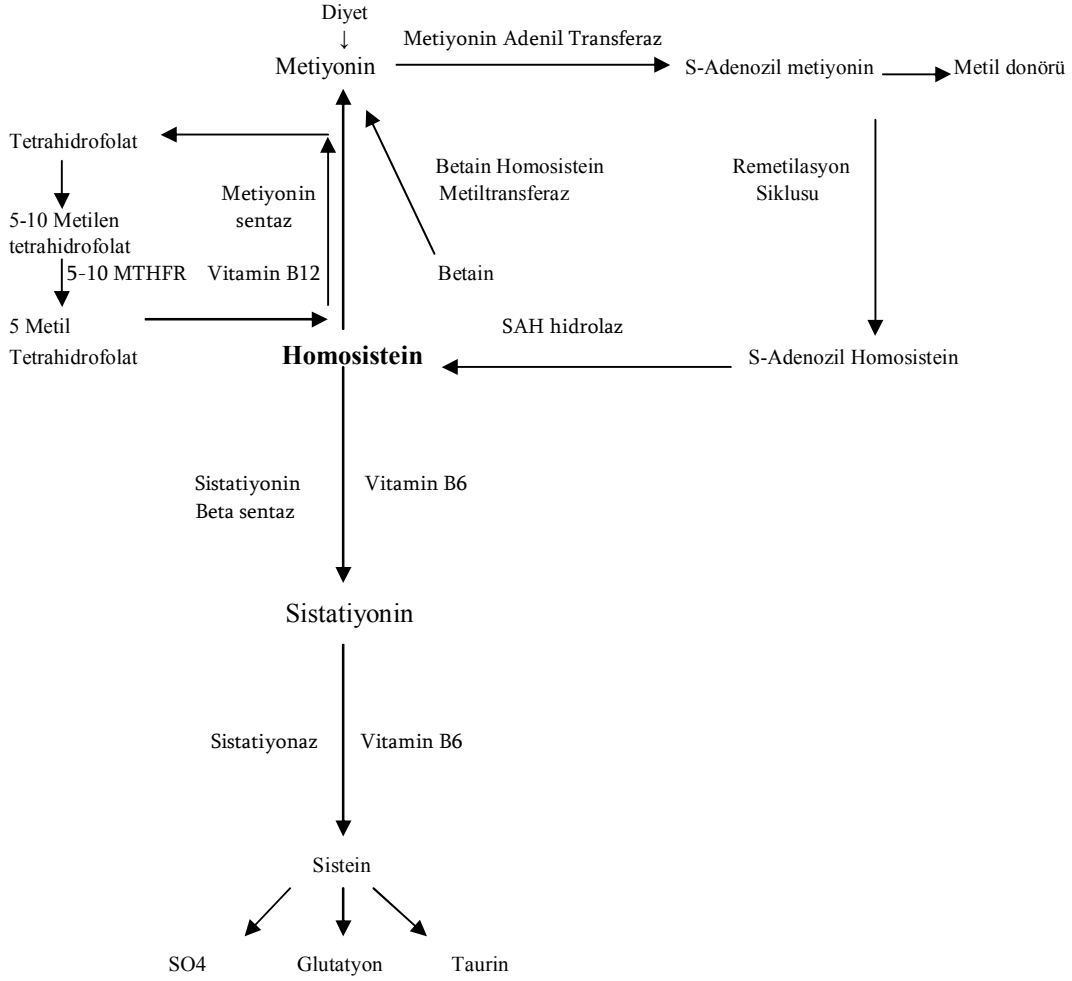
Folat pteridin halkası ile birleşen p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşan yapının genel adıdır. Bu molekülün indirgenmiş formları dihidrofolat ve tetrahidrofolat olarak adlandırılır. P-aminobenzoik asitin amino grubuna 5. ve 10. pozisyonlarda bağlanan tek karbon atomlarına göre metil (-CH₃), metilen (-CH₂-), formil (-CHO), forminino (-CHNH) ve metinil (-CH-) olarak çeşitli anahtar metabolik fonksiyonlarda rol alır. Bu formlar arasında oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları ile birbirlerine dönüşüm olabilmektedir. Folat insan serumunda birçok formda bulunabilmesine rağmen ana form metiltetrahidrofolattır (79). Folat özellikle iki önemli metabolik siklusta rol almaktadır. Birincisi DNA sentezi için gerekli olan pürin ve timidin üretimi, diğeri ise SAM sentezinde metil grubu vericisi olmasıdır. Folat eksikliğinde DNA sentez bozukluğuna bağlı olarak kan ve gastrointestinal sistem gibi hızlı proliferasyon gösteren dokularda klinik belirtiler oluşabilmektedir. Ayrıca intraselüler folat seviyelerinin düşmesi genomik instabiliteye ve hatalı kodlanmaya sebep olmakta ve sonuçta kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır. Metilasyon siklusundaki bozulmanın etkisi daha az belirgin olsa da metilasyon reaksiyonlarının gen ekspresyonu regülasyonunda, hücre sinyal mekanizması ve normal nörolojik fonksiyonlarda önemli rolü vardır (82).

Folatın yapısında bulunan pteridin melanin sentezi sırasında fenilalaninin tirozine enzimatik hidroksilasyonu basamağında koenzim olarak işlev görmektedir. Dolayısı ile folat eksikliği tirozin yapımında azalmaya yol açabilmekte ve sonuçta melanin sentezi azalmaktadır (2). Folat ve total homosistein düzeyi başta MTHFR enzimidaki C677T polimorfizmi olmak üzere genetik faktörlerden etkilenmektedir. MTHFR aktivitesi homosistein remetilasyonu ve DNA/RNA sentezinde kullanılan folat derivelerinin dağılımını belirlemede önemli role sahiptir. MTHFR aktivitesi azalmış olanlarda folat alımı yetersiz olması durumunda total homosistein düzeylerinin anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (83). Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folat düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Park ve ark. vitiligolularda ortalama vitamin B12 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu fakat folat düzeyleri açısından anlamlı fark görmediklerini bildirirken (2), Shaker ve ark.'nın çalışmasında ise vitamin B12 ve folat düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır (4).

2.4.HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Plazma homosistein düzeyi, popülasyonlar arasında farklılık göstermesine rağmen, 5-15 mmol/L aralığı normal kabul edilmektedir. Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar, kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir. Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak ve %5'i de homosistein tiolakton halinde bulunur. Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesinde hafif artış görülebilir. Östrojen, total homosistein seviyesini beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 mmol/L daha yüksek olabilir (84).

Esansiyel bir aminoasit olan metiyonin, diyetle alınır veya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Homosistein metabolizmasının transsülfürasyon yolunda vitamin B6 bağımlı bir enzim olan CBS görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine, o da sisteine hidrolize olur. Sistein de sülfata hidrolize olarak idrarla atılır. Remetilasyon yolunda ise 5-10 metilentetrahidrofolat, MTHFR enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, vitamin B12 bağımlı bir enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür (84). Folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 eksiklikleri ve azalmış enzim aktiviteleri homosistein yıkımını azaltarak intraselüler homosistein konsantrasyonunun artmasına sebep olmaktadır (85).



Şekil-1. Homosistein metabolizması (86).

Homosisteinin intraselüler konsantrasyonu sıkı metabolik kontrol altındadır. MTHFR enzim inhibisyonu ve CBS enzim aktivasyonu SAM tarafından kontrol edilmektedir. Artmış sentez veya azalmış metabolizma nedeniyle hücre içinde artan homosistein aktif olarak hücre dışına salgılanmaktadır. Dolayısıyla plazma homosistein düzeyi hücre içi homosistein konsantrasyonunu yansıtmaktadır (86).

Hiperhomosisteinemi nedenleri (84)

Genetik Bozukluklar

- CBS eksikliği
- MTHFR eksikliği
- MS eksikliği

Kronik Hastalıklar

- Kronik böbrek yetmezliği, diyabet
- Akut lenfoblastik lösemi

Vitamin Eksikliği

- Vitamin B12, B6, folat

Kişisel Özellikler

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Sigara kullanımı
- Fiziksel inaktivite
- Menapoz

İlaçlar

- Metotreksat (dihidrofolat redüktaz inhibitörü)
- Fenitonin ve karbamezapin (folat antagonistleri)
- Nitröz oksit (vitamin B12 antagonisti)
- 6-azouridin triasetat (vitamin B12 antagonisti)

MTHFR geninin 1. kromozomun kısa kolu üzerindeki 36.3 bölgesinde olduğunun gösterilmesinden sonra 1995 yılında bu genin 677 nolu nükleotidindeki sitozin (C) yerine timin (T) gelmesi sonucunda C677T polimorfizmi olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada MTHFR geninde C677T polimorfizmi açısından homozigot (TT) olan bireylerde plazma total homosistein düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunurken, heterozigot olanlar (CT) ve mutasyon görülmeyenler (CC) arasında homosistein düzeylerinin farklı olmadığı ileri sürülmüştür. Son zamanlarda aynı gende 2. sıklıkta görülen A1298C polimorfizmi tanımlanmıştır. Bu yeni mutasyonda 1298 nolu nükleotid üzerinde adenin (A) yerine sitozin (C) gelmektedir. MTHFR aktivitesi C677T mutasyonundakine benzer şekilde homozigot (CC) bireylerde, heterozigot (AC) ve normal (AA) olanlara göre daha belirgin biçimde azalmaktadır. Son 20 yıl içinde yapılan araştırmalarda homosistein yüksekliği ile koroner, serebral, periferik damar hastalıkları ve venöz tromboz arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu ilişkiyi açıklamaya yönelik birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Homosistein ve metabolitleri trombojenik ajan olarak hareket etmekte, protein C'yi aktive etmekte, trombosit agregasyonunu ve tromboksan üretimini artırmaktadır. Ayrıca homosisteinin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit ve serbest radikaller oluşmaktadır. Sonuç olarak aterosklerozun anahtar komponentleri olan LDL(düşük dansiteli lipid) oksidasyonu ve endotel hasarı oluşmaktadır (87).

Vitiligoda vitamin B12 ve folat düzeylerinde düşüklük sonucunda homosisteinden metiyonin sentezinin azalacağı ve homosistein düzeylerinin buna bağlı olarak artabileceği düşünülmüştür. Homosisteinin derideki histidaz ve tirozinaz aktivitesini baskılayarak melanin sentezini engellediği ileri sürülmüştür. Ayrıca homosistinüride açık ten ve saç rengi görülmesi nedeniyle pigment dilüsyonunda homosisteinin etkisi olabileceği ve bu yolla vitiligo patogenezinde rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur (4).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ağustos 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik olarak ve wood lambası muayenesi ile vitiligo tanısı koyulan 23 kadın ve 17 erkek toplam 40 vitiligo hastasını içermektedir. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin çeşitli birimlerinde çalışan yaş ve cins uyumlu 22 kadın ve 18 erkek sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak çalışmada yer aldı.

Çalışma öncesinde Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı. Her hasta ve kontrol, çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalığın başlama yaşı, ailesel vitiligo öyküsü, aldıkları sistemik ve topikal tedaviler sorgulandı. Son 3 ayda yeni lezyonu oluşan ya da eskileri genişleyen olgular aktif, lezyonlarında son 3 ayda gerileme olanlar regresif ve değişiklik olmayanlar stabil vitiligo olarak değerlendirildi. Dermatolojik muayene sonrasında hastalar fokal, segmental, akrofasiyal ve generalize olmak üzere 4 farklı şekilde gruplandı.

Genetik aminoasit metabolizma bozukluğu, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, derin ven trombozu, Behçet hastalığı ve psoriasis gibi homosistein düzeyini artıran hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca gebeler, sigara içenler, hormon tedavisi ve folik asit-vitamin B12 tedavisi almakta olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel değerlendirmede SPSS 16.0 programı kullanıldı. Verilerin analizi T-test, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi ile yapıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların ve kontrol grubunun 12 saatlik açlık süresi takiben kırmızı kapaklı düz tüplere venöz kan örnekleri ve EDTA içeren mor kapaklı tüplere tam kan örnekleri alındı. Örneklerin transportu 2-4 °C 'de yapıldı. 4000 rpm de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum ve plazmaları ayrılıp hemen çalışıldı. MTHFR enzimi mutasyon analizi için mor kapaklı EDTA'lı tüplere alınan örnekler kullanıldı. Serum B12 ve folat düzeyleri immunoenzimatik sandwich ölçüm yöntemi ile Unicel DXI 800 (Beckman Coulter) otoanalizöründe tayin edildi. Plazma homosistein düzeyleri kemiluminesans

yöntemle, otomatik immunoassay analizör (Immulate-2000, Diagnostic Products Corporation LA, USA) kullanılarak tayin edildi.

MTHFR Polimorfizm Analizi:

Genomik DNA, antikoagulanlı EDTA'lı mor kapaklı tüplere alınmış tam kandan High Pure PCR Template Preparation kiti kullanılarak izole (ekstrakte) edildi. (Cat. No: 11796828001, Roche Diagnostics). Örnekler, analiz zamanına dek -80 °C'de saklandı. MTHFR polimorfizmleri LightCycler 1.5 analizörü (Roche Diagnostics) kullanılarak real time PCR yöntemi ile saptandı. PCR primerleri ve hibridizasyon problemleri Tib Molbiol (Berlin, Germany) tarafından sentezlendi. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C kitleri (Cat. No: 40-0096-16 ve 40-0269-16), LightCycler Faststart DNA Master Hybridization Probes kiti (Roche Diagnostics) ile kombine edilerek kullanıldı. MTHFR C677T polimorfizm analiz programı sırasında inkübasyon öncesi 95 °C'de 10 dakika bekletildi ve sonrasında denaturasyon (95 °C de 5 saniye), primer bağlanma sıcaklığı (60 °C da 10 saniye) ve ekstansiyon (72 °C de 15 saniye) için 45 siklüs oluşturuldu. Yapılan PCR işlemi sonrasında allel deteksiyonu erime eğrisi analizi ile yapıldı. Bu işlem için PCR işleminin devamında 95 °C'de 20 saniye, 40 °C'de 20 saniye 85 °C'de 0 saniye devamlı okuma yaptırılarak data toplandı. 40 °C'den 85 °C'ye sıcaklık artışı 0.2 °C/saniye olacak şekilde ayarlandı. MTHFR A1298C polimorfizm analiz programı sırasında inkübasyon öncesi 95 °C'de 10 dakika bekletildi ve sonrasında, denaturasyon (95 °C'de 5 saniye), primer bağlanma sıcaklığı (60 °C'de 10 saniye) ve ekstansiyon (72 °C'de 15 saniye) için 45 siklüs oluşturuldu. Yapılan PCR işlemi sonrasında allel deteksiyonu erime eğrisi analizi ile yapıldı. Bu işlem için PCR işleminin devamında 72 °C'de 30 saniye, 95 °C'de 20 saniye, 40 °C'de 1 saniye, 40 °C'de 30 saniye 85 °C'de 1 saniye adım (step) okuma yaptırılarak data toplandı. 40 °C'den 85 °C'ye sıcaklık artışı 0.5 °C/saniye olacak şekilde ayarlandı.

4. BULGULAR

4.1. Vitiligolu hastalarda ve kontrol grubunda tanımlayıcı bulgular

Çalışmaya alınan 40 vitiligolu hastanın 23'ü (%57,5) kadın, 17'si (%42,5) erkekti. Hastaların yaşları 10-56 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $27,77 \pm 13,44$ idi. 40 kişiden oluşan kontrol grubunun 22'si (%55,00) kadın, 18'i (%45,00) erkekti. Kontrol olgularının yaşları 20-41 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $25,42 \pm 4,48$ olarak bulundu. Vitiligolu olgular ile kontrol grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p>0,05$). Tablo 1'de vitiligolu hastalar ile kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

Tablo-1: Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet		Hasta	Kontrol
Kadın	n	23	22
	%	57,5	55
Erkek	n	17	18
	%	42,5	45
Toplam	n	40	40
	%	100	100

P=0,822 (Ki-kare testi)

Vitiligolu hastalarda hastalık başlangıç yaşı 2 ile 56 arasında değişiyordu. Ortalama başlangıç yaşı $19,60 \pm 13,39$ olarak bulundu. 40 hastanın 33'ünde (%82,5) soygeçmişte vitiligo öyküsüne rastlanmazken, 7 (%17,5) hastada aile öyküsü pozitif. Erkek hastaların hiç birisinde aile öyküsüne rastlanmazken aile öyküsü pozitif olan hastaların hepsi kadındı. Aile öyküsü açısından kadınlar ve erkekler arasındaki bu fark anlamlı bulundu ($p=0,012$). Vitiligo ortalama başlangıç yaşı, ailede vitiligo öyküsü olan hastalarda $18,22 \pm 14,93$ iken, ailede vitiligo öyküsü olmayanlarda $19,75 \pm 13,29$ olarak

tespit edildi. Aile öyküsünde vitiligo bulunması ile hastalığın başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Klinik dağılıma bakıldığında 40 vitiligo hastasının 4'ünün (% 10) fokal tip, 1'inin (% 2,50) segmental tip, 8'inin (% 20) akrofasiyal tip, 27'sinin (% 67,50) generalize tipte olduğu saptandı (Tablo-2).

Tablo-2: Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı

Tip	n	%
Fokal	4	10
Segmental	1	2,5
Akrofasiyal	8	20
Generalize	27	67,5
Toplam	40	100

Hastalık aktivitesine göre 5 hasta aktif (% 12,50), 6 hasta regresif (% 15,50) ve 29 hasta stabil (% 72,50) olarak değerlendirildi. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucu anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 3). Hastalık aktivitesi açısından erkek ve kadın vitiligo hastaları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$)(Tablo-4). Klinik tipler arasında da hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$)(Tablo-5).

Tablo-3: Vitiligolularda hastalık aktivitesi ile hastalık başlangıç yaşının ilişkisi

Hastalık aktivitesi	n	%	Ortalama başlangıç yaşı
Aktif	5	12,5	16
Regresif	6	15,5	12
Stabil	29	72,5	21,79
Toplam	40	100	19,6

P=0,381 (Kruskal Wallis testi)

Tablo-4: Vitiligoda cinsiyet ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

		Hastalık aktivitesi			Toplam	
		Aktif	Regresif	Stabil		
Cinsiyet	Erkek	n	2	4	11	17
		%	40	66,7	37,9	42,5
	Kadın	n	3	2	18	23
		%	60	33,3	62,1	57,5
Toplam		n	5	6	29	40
		%	100	100	100	100

P=0,429 (Ki-kare testi)

Tablo-5: Vitiligolu hastalarda klinik tip ile hastalık aktivitesinin ilişkisi

			Hastalık Aktivitesi			Toplam	
			Aktif	Regresif	Stabil		
Tip	Akrofasyal	n	1	0	7	8	
		%	20	0	24,1	20,8	
	Generalize	n	4	5	18	27	
		%	80	83,5	62,1	67,5	
	Fokal	n	0	1	3	4	
		%	0	16,7	10,3	10	
	Segmental	n	0	0	1	1	
		%	0	0	3,4	2,5	
	Toplam		n	5	6	29	40
			%	100	100	100	100

P=0,801 (Ki-kare testi)

4.1. Vitiligolu hastalarda ve kontrol grubunda vitamin B12, folik asit, homosistein düzeyleri ve MTHFR gen polimorfizmlerine ait bulgular

Serum vitamin B12 değerleri hasta grubunda 58,00 ile 401 pg/mL aralığında kontrol grubunda ise 81 ile 792 pg/ml aralığında değişmekteydi. Hasta grubunda vitamin B12 ortalaması $212,90 \pm 81,67$ olarak saptanırken kontrol grubunda bu değer $241,15 \pm 126,23$ 'tü. Hasta grubunda vitamin B12 ortalaması düşük olmasına rağmen iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Serum folik asit düzeyleri hasta grubunda 2,43 ile 12,58 ng/mL aralığında değişirken, kontrol grubunda ise 2,58 ile 12,60 ng/mL aralığında bulunmaktaydı. Hasta grubunda folik asit ortalaması $6,59 \pm 2,78$ olarak saptanırken kontrol grubunda bu değer $5,39 \pm 2,41$

olarak ölçüldü. Hasta grubu ile kıyaslandığında kontrol grubundaki folik asit düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,042$).

Plazma homosistein düzeyleri hasta ve kontrol grubunda sırası ile 3,56 - 29,80 umol/L ve 4,43 – 30,40 umol/L aralığında değişmekteydi. Homosistein ortalaması hasta grubunda $9,35 \pm 5,70$ iken kontrol grubunda $10,96 \pm 5,31$ olarak saptandı. İki grup arasında homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Tablo-6’da hasta ve kontrol grubuna ait vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri görülmektedir.

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	T-test
Vitamin B 12	$212,90 \pm 81,67$	$241,15 \pm 126,23$	$P=0,238$
Folat	$6,59 \pm 2,78$	$5,39 \pm 2,41$	$P=0,042$
Homosistein	$9,35 \pm 5,70$	$10,96 \pm 5,31$	$P=0,197$

Vitiligolu hasta grubunda kadınlarda ortalama vitamin B12 değeri $207,52 \pm 93,08$ iken erkeklerde $220,18 \pm 65,18$ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p> 0,05$). Folik asit ortalaması ise kadınlarda $7,39 \pm 2,58$ ve erkeklerde $5,51 \pm 2,74$ olarak bulundu. Erkeklerdeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=$

0,008). Homosistein düzeyi de kadınlarda ve erkeklerde sırası ile $8,38 \pm 6,10$ ve $10,67 \pm 4,97$ olarak saptandı. Erkeklerdeki homosistein yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,007$). Tablo-7’de vitiligolularda cinsiyete göre vitamin B12, folat ve homosistein ortalama değerlerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo-7: Vitiligolularda cinsiyete göre vitamin B12, folat ve homosistein ortalama değerlerinin dağılımı

	Kadın (n=23)	Erkek (n=17)	Mann-Whitney-U testi.
Vitamin B12	$207,52 \pm 93,08$	$220,18 \pm 65,18$	P=0,396
Folat	$7,39 \pm 2,58$	$5,51 \pm 2,74$	P=0,008
Homosistein	$8,38 \pm 6,10$	$10,67 \pm 4,97$	P=0,007

Kontrol grubunda vitamin B12 ortalaması kadınlarda $269,82 \pm 136,49$ iken erkeklerde $206,11 \pm 105,73$ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel anlam taşıyordu ($p= 0,031$). Folat ortalama değeri kadınlarda $6,19 \pm 2,86$ bulunurken erkeklerde $4,41 \pm 1,18$ olarak bulundu. Erkeklerdeki folat düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,024$). Homosistein düzeyi ise kadın ve erkeklerde sırası ile $8,74 \pm 2,88$ ve $13,68 \pm 6,34$ olarak saptandı. Erkeklerdeki homosistein yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,003$). Tablo-8’de kontrol grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat ve homosistein ortalama değerlerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo-8: Kontrol grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat ve homosistein ortalama değerlerinin dağılımı

	Kadın (n=23)	Erkek (n=17)	Mann-Whitney-U testi
Vitamin B12	269,82 ± 136,49	206,11 ± 105,73	P=0,031
Folat	6,19 ± 2,86	4,41 ± 1,18	P=0,024
Homosistein	8,74 ± 2,88	13,68 ± 6,34	P=0,003

Hastalık aktivitesi ile folik asit düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda folik asit düzeyi aktif ve stabil vitiligolularla kıyaslandığında, regresyonda olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,012). Vitamin B12 ve homosistein düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tablo-9’da hastalık aktivitesi ile folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin ilişkisi görölmektedir.

Tablo-9: Hastalık aktivitesi ile folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin ilişkisi

	Hastalık Aktivitesi	n	Ortalama değer \pm SD	Kruskal-Wallis testi
Folat	Stabil	29	7,23 \pm 2,81	P=0,012
	Regresif	6	3,98 \pm 0,99	
	Aktif	5	6,05 \pm 2,32	
	Toplam	40	6,59 \pm 2,78	
Vitamin B12	Stabil	29	210,10 \pm 76,94	P=0,477
	Regresif	6	234,17 \pm 93,92	
	Aktif	5	203,60 \pm 108,31	
	Toplam	40	212,90 \pm 81,67	
Homosistein	Stabil	29	8,92 \pm 5,68	P=0,558
	Regresif	6	12,06 \pm 7,09	
	Aktif	5	8,63 \pm 3,81	
	Toplam	40	9,35 \pm 5,70	

Vitiligo tipi ile vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda folik asit düzeyi fokal tipte, vitamin B12 düzeyi generalize tipte daha düşük saptandı. Fakat bu farklılıklar istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Homosistein düzeyi ise generalize vitiligoda diğer tiplere oranla daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Segmental tipte 1 hasta bulunduğu için, fokal tip içinde değerlendirilmiştir.

Tablo-10'da vitiligo tipleri ile folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin ilişkisi görülmektedir.

Tablo-10: Vitiligo tipleri ile folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin ilişkisi

	Tip	n	Ortalama değer ± SD	Kruskal-Wallis testi
Folat	Generalize	27	6,62 ± 3,09	P=0,423
	Fokal	5	5,53 ± 1,89	
	Akrofasiyal	8	7,18 ± 2,09	
	Toplam	40	6,59 ± 2,78	
Vitamin B12	Generalize	27	203,59 ± 88,46	P=0,285
	Fokal	5	215,00 ± 63,37	
	Akrofasiyal	8	243,00 ± 66,59	
	Toplam	40	212,90 ± 81,67	
Homosistein	Generalize	27	10,07 ± 6,75	P=0,776
	Fokal	5	8,46 ± 2,03	
	Akrofasiyal	8	7,50 ± 1,62	
	Toplam	40	9,35 ± 5,70	

C677T gen polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede vitiligolu grupta 25 hastada (% 62,5) normal homozigotluk (CC), 13 hastada (% 32,5) heterozigotluk (CT) ve 2 hastada (% 5) mutant homozigotluk (TT) saptandı. Kontrol grubunda ise 20 kişide (% 50) normal homozigotluk (CC), 15 kişide (% 37,5) heterozigotluk (CT) ve 5 kişide (% 12,5) mutant homozigotluk (TT) bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında C677T polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Tablo-11’de hasta ve kontrol grubunda C677T polimorfizmi dağılımı görülmektedir.

Tablo-11: Hasta ve kontrol grubunda C677T polimorfizminin dağılımı

C677T polimorfizmi	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)
CC	25 (62,5)	20 (50)	45 (56,2)
CT	13 (32,5)	15 (37,5)	28 (35)
TT	2 (5)	5 (12,5)	7 (8,8)
Toplam	40 (100)	40 (100)	80 (100)

P= 0,371 (Ki-kare testi)

Vitiligo hastalarında aile öyküsü ile C677T polimorfizmi ilişkisinin değerlendirilmesi sonucunda aile öyküsü pozitifliği olan kadın hastaların 5'inde (% 71,4) normal homozigotluk (CC), 2'sinde (% 28,6) ise heterozigotluk (CT) saptanırken, mutant homozigotluğa (TT) rastlanmadı. Erkek hasta grubunda aile öyküsü pozitif birey bulunmadığı için istatistiki değerlendirme yapılamadı. Kadın hastalarda aile öyküsü pozitifliği ile C677T polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tablo-12'de vitiligo hastalarında aile öyküsü ile C677T polimorfizmi ilişkisi görülmektedir.

Tablo-12: Vitiligo hastalarında aile öyküsü ile C677T polimorfizmi ilişkisi

Cinsiyet	C677T polimorfizmi		Aile öyküsü		Toplam	
			yok	var		
Erkek	C677T	CC	n %	10 58,8	0 0	10 58,8
		CT	n %	7 41,2	0 0	7 41,2
		Toplam	n %	17 100	0 0	17 100
Kadın	C677T	CC	n %	10 62,5	5 71,4	15 65,2
		CT	n %	4 25	2 28,6	6 26,1
		TT	n %	2 12,5	0 0	2 8,7
		Toplam	n %	16 100	7 100	23 100

P= 0,619 (Ki-kare testi)

A1298C polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubundan 10 hastada (% 25) normal homozigotluk (AA), 25 hastada (% 62,5) heterozigotluk (AC) ve 5 hastada (% 12,5) mutant homozigotluk tespit edildi. Kontrol grubunda yapılan incelemede 18 kişide (% 45) normal homozigotluk (AA), 11 kişide (% 27,5) heterozigotluk (AC) ve 11 kişide (% 27,5) mutant homozigotluk saptandı. A1298C polimorfizmi açısından hasta grubundaki heterozigotluk oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Tablo-13’de hasta ve kontrol grubunda A1298C polimorfizmi dağılımı görülmektedir.

Tablo-13: Hasta ve kontrol grubunda A1298C polimorfizminin dağılımı

A1298C polimorfizmi	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)
AA	10 (25)	18 (45)	28 (35)
AC*	25 (62,5)	11 (27,5)	36 (45)
CC	5 (12,5)	11 (27,5)	16 (20)
Toplam	40 (100)	40 (100)	80 (100)

*P= 0,007 (Ki-kare testi)

Vitiligo hastalarında aile öyküsü ile A1298C polimorfizmi ilişkisinin değerlendirilmesi sonucunda aile öyküsü pozitif olan 2 kadın hastada (% 28,6) normal homozigotluk, 4 kadın hastada (% 57,1) heterozigotluk saptanırken, 1 kadın hastada (% 14,3) ise mutant homozigotluğa rastlandı. Erkek hasta grubunda aile öyküsü pozitif birey bulunmadığı için istatistiki değerlendirme yapılamadı. Kadın hastalarda aile öyküsü pozitifliği ile A1298C polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tablo-14’de vitiligo hastalarında aile öyküsü ile A1298C polimorfizmi ilişkisi görülmektedir.

Tablo-14: Vitiligo hastalarında aile öyküsü ile A1298C polimorfizmi ilişkisi

Cinsiyet	A1298C polimorfizmi		Aile öyküsü		Toplam	
			yok	var		
Erkek	A1298C	AA	n %	5 29,4	0 0	5 29,4
		AC	n %	10 58,8	0 0	10 58,8
		CC	n %	2 11,8	0 0	2 11,8
		Toplam	n %	17 100	0 0	17 100
Kadın	A1298C	AA	n %	3 18,8	2 28,6	5 21,7
		AC	n %	11 68,8	4 57,1	15 65,2
		CC	n %	2 12,5	1 14,3	3 13
		Toplam	n %	16 100	7 100	23 100

P= 0,848 (Ki-kare testi)

Vitiligolu hastalarda C667T polimorfizmi ile vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (CC) vitamin B12 ortalaması $223,32 \pm 89,43$ iken, heterozigotlarda (CT) $188,85 \pm 67,00$ ve mutant homozigotlarda (TT) $239,00 \pm 52,32$ olarak saptandı. Vitamin B12 düzeyi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Folik asit ortalaması normal homozigotlarda (CC) $6,85 \pm 2,68$ bulunurken, heterozigotlarda (CT) $6,27 \pm 3,19$ ve mutant homozigotlarda (TT) $5,53 \pm 1,43$ olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Homosistein ortalaması sırası ise normal homozigotlarda (CC) $7,97 \pm 2,98$, heterozigotlarda (CT) $12,54 \pm 8,39$ ve mutant homozigotlarda (TT) $5,93 \pm 2,41$ olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Vitiligo olgularda A1298C polimorfizmi ile vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (AA) vitamin B12 ortalaması $258,90 \pm 89,35$ iken, heterozigotlarda (AC) $186,80 \pm 65,41$ ve mutant homozigotlarda (CC) $251,40 \pm 100,02$ olarak saptandı. Vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Folik asit ortalaması normal homozigotlarda (AA) $6,63 \pm 2,31$ bulunurken, heterozigotlarda (AC) $6,43 \pm 2,86$ ve mutant homozigotlarda (CC) $7,36 \pm 3,63$ olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Homosistein ortalaması sırası ile normal homozigotlarda (AA) $9,10 \pm 5,41$, heterozigotlarda (AC) $9,60 \pm 6,24$ ve mutant homozigotlarda (CC) $8,66 \pm 4,03$ olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tablo-15'te vitiligo olgularda C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile vitamin B12, folat, homosistein ilişkisi görülmektedir.

Tablo-15: Vitiligo olgularda MTHFR gen polimorfizmleri ile vitamin B12, folat ve homosistein ilişkisi

	Genotip	n	Vitamin B12 ortalama \pm SD	Folat ortalama \pm SD	Homosistein ortalama \pm SD
C677T	CC	25	$223,32 \pm 89,43$	$6,85 \pm 2,68$	$7,97 \pm 2,98$
	CT	13	$188,85 \pm 67,00$	$6,27 \pm 3,19$	$12,54 \pm 8,39$
	TT	2	$239,00 \pm 52,32$	$5,53 \pm 1,43$	$5,93 \pm 2,41$
	Toplam	40	$212,90 \pm 81,67$	$6,59 \pm 2,78$	$9,35 \pm 5,70$
A1298C	AA	10	$258,90 \pm 89,35$	$6,63 \pm 2,31$	$9,10 \pm 5,41$
	AC	25	$186,80 \pm 65,41$	$6,43 \pm 2,86$	$9,60 \pm 6,24$
	CC	5	$251,40 \pm 100,02$	$7,36 \pm 3,63$	$8,66 \pm 4,03$
	Toplam	40	$212,90 \pm 81,67$	$6,59 \pm 2,78$	$9,35 \pm 5,70$

Kruskal-Wallis testi.

C677T polimorfizmi için $P = 0,724$ (Vitamin B12), $P = 0,755$ (Folat), $P = 0,127$ (Homosistein)

A1298C polimorfizmi için $P = 0,065$ (Vitamin B12), $P = 0,800$ (Folat), $P = 0,987$ (Homosistein)

Kontrol grubunda C667T polimorfizmi ile vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (CC) vitamin B12 ortalaması $223,025 \pm 83,34$ iken, heterozigotlarda (CT) $197,73 \pm 91,38$ ve mutant homozigotlarda (TT) $217,80 \pm 37,61$ olarak saptandı. Vitamin B12 düzeyi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Folik asit ortalaması normal homozigotlarda (CC) $6,58 \pm 2,92$ bulunurken, heterozigotlarda (CT) $7,12 \pm 2,93$ ve mutant homozigotlarda (TT) $5,08 \pm 0,93$ olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Homosistein ortalaması ise normal homozigotlarda (CC) $8,21 \pm 3,96$, heterozigotlarda (CT) $11,45 \pm 7,74$ ve mutant homozigotlarda (TT) $7,66 \pm 2,39$ olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda A1298C polimorfizmi ile vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (AA) vitamin B12 ortalaması $223,06 \pm 87,24$ iken, heterozigotlarda (AC) $191,82 \pm 74,21$ ve mutant homozigotlarda (CC) $217,36 \pm 82,89$ olarak saptandı. Vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Folik asit ortalaması normal homozigotlarda (AA) $6,09 \pm 1,95$ bulunurken, heterozigotlarda (AC) $7,89 \pm 3,49$ ve mutant homozigotlarda (CC) $6,13 \pm 2,99$ olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Homosistein ortalaması sırası ile normal homozigotlarda (AA) $8,42 \pm 4,38$, heterozigotlarda (AC) $10,74 \pm 8,18$ ve mutant homozigotlarda (CC) $9,49 \pm 4,83$ olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tablo-16'da kontrol grubunda C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile vitamin B12, folat, homosistein ilişkisi görülmektedir.

Tablo-16: Kontrol grubunda MTHFR gen polimorfizmleri ile vitamin B12, folat ve homosistein ilişkisi

	Genotip	n	Vitamin B12 ortalaması \pm SD	Folat Ortalama \pm SD	Homosistein Ortalama \pm SD
C667T	CC	20	223,05 \pm 83,34	6,58 \pm 2,92	8,21 \pm 3,96
	CT	15	197,73 \pm 91,38	7,12 \pm 2,93	11,45 \pm 7,74
	TT	5	217,80 \pm 37,61	5,08 \pm 0,93	7,66 \pm 2,39
	Toplam	40	241,15 \pm 126,23	5,39 \pm 2,41	10,96 \pm 5,31
A1298C	AA	18	223,06 \pm 87,24	6,09 \pm 1,95	8,42 \pm 4,38
	AC	11	191,82 \pm 74,21	7,89 \pm 3,49	10,74 \pm 8,18
	CC	11	217,36 \pm 82,89	6,13 \pm 2,99	9,49 \pm 4,83
	Toplam	40	241,15 \pm 126,23	5,39 \pm 2,41	10,96 \pm 5,31

Kruskal-Wallis testi.

C677T polimorfizmi için P= 0,800 (Vitamin B12), P= 0,381 (Folat), P= 0,277 (Homosistein)

A1298C polimorfizmi için P= 0,747 (Vitamin B12), P=0,307 (Folat), P= 0,966 (Homosistein)

5.TARTIŞMA

Vitiligo epidermal melanosit kaybı sonucu deride depigmentasyonla seyreden kazanılmış pigmentasyon bozukluğudur. Çeşitli toplumlarda görülme sıklığı % 0.1-2 arasında değişmektedir (88). Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Otositotoksik teori melanin sentezi sırasında oluşan toksik ara ürünlerce melanositlerin hasar görmesi temeline dayandırılırken, nöral hipotezde sinir sonlanmalarından salınan nörokimyasal mediatörlerce melanositlerde hasar olduğu ileri sürülmüştür (89). Popüler bir teori olan otoimmün teoride ise eşlik eden otoimmün hastalık sıklığının normal popülasyondan fazla oluşu ve çeşitli otoantikörlerin serumda gösterilmesi dayanak noktası olarak gösterilmiştir (90).

Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen güçlü kanıtlar vitiligonun gelişiminde genetik faktörlerin önemini göstermektedir (88). Vitiligoda genetik geçişin melanin biyosentezi, oksidatif strese cevap ve otoimmünite regülasyonu ile ilişkili genlerin aktarımı şeklinde olduğu düşünülmektedir. Klasik Mendel kurallarına uymayan bu geçiş şekli inkomplet penetrans, duyarlı gen loküsleri ve genetik heterojenite ile karakterizedir. Daha önce yapılan çalışmalarda AIRE 1, CTLA 4, katalaz, COMT, ACE, MC1R, LMWP, TAP ve PTPN 22 genlerinin vitiligoya yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmüştür (89).

Vitiligonun kadın ve erkekleri hemen hemen eşit oranda etkilediği bildirilmiş, fakat kadınların kozmetik kaygı nedeniyle hekime daha fazla başvurduğu ileri sürülmüştür (1). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Akay ve ark.'nın çalışmasında kadın/erkek oranı 1.6/1 olarak bildirilirken (91), Aksoy ve ark. pediatrik hasta grubunda bu oranı 1.3/1 olarak saptamışlardır (92). Handa ve ark.'nın 625 pediatrik vitiligolu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kız erkek oranı yaklaşık 1.3/1 olarak bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak kadınların sayısı erkeklerden biraz daha fazla bulundu (1.3/1).

Vitiligonun ortalama başlangıç yaşının 20 yaş civarı olduğu bildirilmiştir. Deeba ve ark. 175 kişilik vitiligolu hasta popülasyonunda ortalama hastalık başlangıç yaşını 24 ± 12.5 olarak bulmuşlardır (89). Philips ve ark.'nın 124 hastalık çalışma grubunda vitiligonun ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak bulunurken (88), Handa ve ark.'nın pediatrik hastalardan oluşan çalışma grubunda ortalama başlangıç yaşı 6.2 olarak

bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda ise vitiligonun ortalama başlangıç yaşı 19.6 ± 13.3 olarak bulundu. Hasta grubumuzda yaşları 10 ile 17 arasında değişen 10 pediatrik hasta varlığını da göz önüne alındığında ortalama başlangıç yaşı açısından bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Klinik dağılıma bakıldığında çalışmamızdaki 40 vitiligo hastasının 27'si (% 67.5) generalize tipte idi. Daha sonra sıklık sırasına göre 8 hasta (% 20) akrofasiyal tip, 4 hasta (% 10) fokal tip ve 1 hasta (% 2.5) segmental tip olarak değerlendirildi. Al-Mutairi ve ark.'nın 88 kişilik hasta grubunda % 47.7 ile generalize tip en sık görülürken fokal tip % 26, akrofasiyal tip % 13.6, segmental tip % 8 ve universal tip % 1.1 oranında görülmüştür (94). Handa ve ark.'nın çalışmasında ise generalize tip % 78.4, fokal tip % 14.4, segmental tip % 4.6, akrofasiyal tip % 1.6 ve universal tip % 0.3 oranında saptanmıştır (93). Ülkemizde yapılan bir çalışmada generalize tip % 50.4, fokal tip % 42.2, universal tip % 4.1 ve segmental tip % 3.3 oranında rapor edilmiştir (95). Bizim çalışmamız generalize tipin en sık görülen tip olması açısından literatür verileriyle uyumlu bulunurken, akrofasiyal tipin 2. sıklıkta görülmesi ve universal tipin hiç bulunmaması açısından farklılık gösteriyordu. Bu farklılık çalışmamızdaki vitiligolu hasta sayısının diğer çalışmalara oranla daha az olmasına veya çalışmamızın önemli bir bölümünün yaz dönemine denk gelmesi ve bu dönemde akrofasiyal bölgelerdeki depigmente alanların kozmetik açıdan hastaları daha fazla rahatsız etmesi nedeniyle tedavi arayışının artmasına bağlı olabilir.

Çalışmamıza katılan vitiligolu hastalarda aile öyküsü pozitiflik oranı % 17.5 olarak saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda Hanna ve ark. bu oranı % 12.2 olarak bildirirken, Al-Mutairi ve ark. % 27.3 olarak bildirmişlerdir.(93,94) Cho ve ark. ise 324 vitiligo hastasından oluşan çalışma grubunda aile öyküsü pozitifliğini % 11.1 olarak bulmuşlardır (96). Aile öyküsü pozitiflik oranı açısından bulgularımız literatürle uyumlu bulundu.

Çalışma grubumuzdaki vitiligolu hastalarda vitamin B12 ortalaması kontrol grubuna kıyasla daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Hasta grubu ile kıyaslandığında kontrol grubundaki folik asit düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Park ve ark.'nın vitiligolu hastalar üzerinde yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında ortalama folik asit düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken,

ortalama vitamin B12 düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada generalize tip vitiligolulardaki vitamin B12 ve folik asit ortalama değerlerinin lokalize tip vitiligolulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmiştir (2). Kore'den bildirilen, 100 vitiligolu hastanın dahil edildiği bir çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında vitamin B12 ve folik asit ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir. Ayrıca stabil-aktif, segmental-nonsegmental, fokal-generalize-üniversal alt gruplar arasında da vitamin B12 ve folik asit ortalama değerleri açısından anlamlı fark bulunmadığı ifade edilmiştir (97). Ülkemizde yapılan 108 vitiligolu hasta ve 103 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada hasta grubunda vitamin B12 ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, folik asit düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca hastalık aktivitesine göre yapılan değerlendirmede ve klinik tipler arasında serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından da anlamlı fark görülmemiştir (81). Bizim çalışmamızda ise vitiligo tipleri arasında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastalık aktivitesine göre yaptığımız değerlendirmede stabil-aktif-regresif gruplar arasında vitamin B12 ortalama değerleri açısından anlamlı fark bulunmazken, folik asit ortalama değeri regresif tipteki vitiligolu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Regresif gruptaki folat düşüklüğü anlamlı bulunmuş olsa da, bu grubun 6 hasta içerdiği göz önüne alınırsa sonucun rastlantısal olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda vitiligolu hasta grubunda ortalama vitamin B12 düzeyleri açısından kadın ve erkekler arasında fark gözlenmezken folik asit düzeyleri erkeklerde anlamlı oranda düşük bulundu. Kim ve ark.'nın çalışmasında da vitiligolu erkeklerde serum folik asit düzeyleri kadınlara oranla anlamlı düzeyde düşük saptanırken, vitamin B12 açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (97). Montes ve ark.'nın çalışmasında 15 vitiligolu hastanın 5'inde vitamin B12 düzeyi ve 11 hastada folat düzeyi normal sınırın altında bulunmuştur. Ayrıca 4 hastada askorbik asit düzeyi düşük saptanmıştır. Yazarlar oral folik asit ve askorbik asit ile birlikte parenteral vitamin B12 tedavisi sonucunda 8 hastada belirgin repigmentasyon sağlandığını bildirmişlerdir (98). Juhlin ve ark. vitiligolu hastalara güneşlenme ile birlikte vitamin

B12 ve folik asit tedavisi verdiklerinde, 100 hastanın 52'sinde aşıkâr repigmentasyon sağlandığını, 64 hastada ise hastalığın yayılımının durduğunu belirtmişlerdir (3). Folatın yapısında da bulunan pteridinin, fenilalaninin tirozine hidroksilasyonunda koenzim olarak rol alması nedeniyle folat eksikliğinde tirozin düzeylerinde azalma olabileceği ve sonuçta melanin sentezinin azalacağı ileri sürülmüştür. Folat ve vitamin B12 takviyesinin vitiligo üzerinde indirek yolla etkili olabileceği ifade edilmiştir (2).

Çalışmamızda homosistein ortalaması hasta grubunda $9,35 \pm 5,70$ iken kontrol grubunda $10,96 \pm 5,31$ olarak saptandı. İki grup arasında homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastalık aktivitesi açısından aktif-stabil-regresif gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca vitiligo tipleri arasında da homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Shaker ve ark. 26 vitiligolu hasta ve 26 kişilik kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubundaki homosistein düzeyinin kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar homosistein düzeyinin aktif vitiligolularda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, stabil vitiligolularda ise homosistein düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel anlam taşımadığını belirtmişlerdir. Ayrıca regresif hasta grubunda homosistein düzeyinin kontrollerle hemen hemen eşit olduğu ifade edilmiştir. Cinsiyetlere göre homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında hem hasta hem de kontrol grubunda erkeklerde anlamlı oranda yükseklik görüldüğü belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da vitiligolu hasta grubunda ve kontrol grubunda plazma homosistein düzeyleri erkeklerde anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hastalık aktivitesine göre yaptığımız değerlendirmede aktif vitiligolu grupta homosistein ortalaması $8,63 \pm 3,81$ bulunurken, stabil grupta $8,92 \pm 5,68$ ve regresif grupta $12,06 \pm 7,09$ olarak bulundu. Bizim bulgularımız Shaker ve ark.'nın bulgularının tersine hastalık aktivitesi ile homosistein düzeyi arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

MTHFR gen polimorfizmlerinin enzim aktivitesini azaltarak plazma total homosistein düzeyini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmaların çoğunda C677T polimorfizmi ile inme, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, doğum defektleri ve tekrarlayan düşükler arasındaki ilişki değerlendirilirken, son zamanlarda MTHFR geninde ikinci sıklıkta görülen A1298C polimorfizmi ile benzer çalışmalar yapılmıştır (99). Castro ve ark.'nın 117 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada C677T

polimorfizmi açısından mutant homozigotluk (TT) % 10.3 kişide saptanırken, heterozigotluk (CT) oranı % 46.2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada A1298C polimorfizmi için mutant homozigotluk (CC) ve heterozigotluk (AC) oranı sırası ile % 6 ve % 44.4 olarak bulunmuştur. Yazarlar C667T ve A1298C gen polimorfizmleri ile plazma homosistein düzeylerinin ilişkisini değerlendirdiklerinde mutant homozigotlarda (TT, CC) homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ve C677T açısından mutant homozigot (TT) olanlarda plazma folat düzeyinde anlamlı düşüklük bulduklarını belirtmişlerdir (100). İspanya'da yapılan benzer bir çalışmada C677T gen polimorfizmi açısından heterozigotluk ve mutant homozigotluk oranları sırası ile % 52.2 ve % 15.8 olarak bildirilmiştir (101). Chango ve ark.'nın 291 sağlıklı üzerinde yaptıkları çalışmada ise C677T gen polimorfizmi açısından heterozigotluk ve mutant homozigotluk oranları sırası ile % 43 ve % 16.8 olarak bulunurken, plazma total homosistein düzeyi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca A1298C polimorfizminin de homosistein değerleri üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir (102). Ülkemizde yapılan Behçet hastalığı ile C677T gen polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda CT ve TT genotipleri sırası ile % 55.9 ve % 11.9 bulunurken, kontrol grubunda ise % 61.9 ve % 2.9 olarak saptanmıştır. TT genotipi hasta grubunda yüksek olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel anlam taşımadığı belirtilmiş (103).

Bizim çalışmamızda vitiligolularda C677T polimorfizmi açısından mutant homozigotluk (TT) % 5 kişide saptanırken, heterozigotluk (CT) % 32.5 ve normal homozigotluk (CC) % 62.5 oranında saptandı. Kontrol grubumuzda ise TT genotipi % 12.5, CT genotipi % 37.5 ve CC genotipi % 50 oranında bulundu. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Diğer çalışmalarla kıyasladığımızda özellikle vitiligolu hasta grubunda CT ve TT genotiplerinin görülme oranı daha düşük bulundu. Kontrol grubundaki CT ve TT genotiplerinin oranları ise vitiligolu gruptan hafif yüksek olmasına rağmen Avrupa ülkelerinde sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalardaki oranlardan daha düşüktü. Bu fark MTHFR gen polimorfizminin bölgesel farklılık göstermesine bağlı olabilir. A1298C polimorfizmi açısından vitiligolu hasta grubunda mutant homozigotluk (CC) oranı % 12.5 iken heterozigotluk (AC) oranı % 62.5 ve normal homozigotluk (AA) oranı da % 25 olarak saptandı. Kontrol grubumuzda CC ve AC genotipleri % 27.5 oranında bulunurken, AA

genotipi % 45 oranında bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında vitiligolularda heterozigot (AC) genotip oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Çalışmamızda C677T ve A1298C polimorfizmlerinin plazma homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde genotipler arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Bulgularımız Chango ve ark.'nın bulguları ile uyumluydu. Fakat Castro ve ark. C677T ve A1298C polimorfizmleri açısından mutant homozigot olanlarda plazma homosistein değerinin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca heterozigot genotipte bulunanlarda folik asit eksikliği varlığında plazma homosistein düzeylerinin arttığına dikkat çekilmiştir (100). Friedman ve ark. ise C677T açısından mutant homozigotlarda homosistein düzeyinin arttığını fakat A1298C polimorfizmi açısından mutant ve heterozigot olanlarda homosistein düzeyinin etkilenmediğini belirtmişlerdir (87).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız vitiligoda MTHFR enzimidaki C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda C677T açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, A1298C heterozigot genotip (AC) oranını vitiligolu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca serum vitamin B12 ve plazma homosistein düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmazken, serum folik asit düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu bulgulara ek olarak MTHFR gen polimorfizminin hem hasta hem de kontrol grubunda homosistein düzeyleri üzerinde etkili olmadığı görüldü.

Bu sonuçlara göre MTHFR gen polimorfizminin vitiligoya yatkınlık oluşturduğunu iddia etmemiz mümkün olmamakla birlikte, çalışmamızın bu konuda yapılacak çalışmalar açısından referans teşkil edeceğini düşünüyoruz. Hasta sayımızın kısıtlı olması bulgularımızın anlamlılık derecesini düşürmektedir. Dolayısı ile daha geniş hasta grubunda yapılacak çalışmalarla MTHFR gen polimorfizminin vitiligoya yatkınlık oluşturup oluşturmadığı konusu aydınlatılmış olacaktır.

7. ÖZET

AMAÇ : Bu çalışmada vitiligolu hastalarda serum vitamin B12, folik asit, homosistein düzeylerinin ve MTHFR (C677T, A1298C) gen polimorfizminin araştırılarak, sağlıklı gönüllülerle kıyaslanması ve vitiligo etiolojisindeki olası rollerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM : Araştırmamıza Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik ve wood lambası muayenesi ile vitiligo tanısı koyulan, 10-56 yaş aralığında toplam 40 hasta alındı. Ayrıca yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta ve gönüllülerin çalışma hakkında bilgilendirilmesi ve onamlarının alınmasını izleyerek, alınan periferik venöz kan örneklerinde serum homosistein, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ölçüldü ve PCR yöntemi ile MTHFR gen polimorfizmi araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 16.0 programı ile yapıldı.

BULGULAR : Çalışmaya alınan 40 vitiligolu hastanın 23'ü (%57,5) kadın, 17'si (%42,5) erkekti. Hastaların yaşları 10-56 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $27,77 \pm 13,44$ olarak bulundu. 40 kişiden oluşan kontrol grubunun 22'si (%55,0) kadın, 18'i (%45,0) erkekti. Kontrol olgularının yaşları 20-41 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $25,42 \pm 4,48$ olarak bulundu. Vitiligolu olgular ile kontrol grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu. Vitiligolu hastalarda hastalık başlangıç yaşı 2 ile 56 arasında değişiyordu. Ortalama başlangıç yaşı $19,60 \pm 13,39$ olarak bulundu. 40 hastanın 33'ünde (%82,5) soygeçmişte vitiligo öyküsüne rastlanmazken, 7 (%17,5) hastada aile öyküsü pozitif. Aile öyküsünde vitiligo bulunması ile hastalığın başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Klinik dağılıma bakıldığında 40 vitiligo hastasının 4'ünün (% 10) fokal tip, 1'inin (% 2,5) segmental tip, 8'inin (% 20) akrofasiyal tip, 27'sinin (% 67,5) generalize tipte olduğu saptandı. Hastalık aktivitesine göre 5 hasta aktif (% 12,50), 6 hasta regresif (% 15,5) ve 29 hasta stabil (% 72,5) olarak değerlendirildi. Klinik tipler arasında hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark görülmedi.

Serum vitamin B12 ve homosistein ortalama değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, folat düzeyinin kontrol grubunda düklüğü ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,042$). Vitamin B12 ve homosistein düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, regresif hastalığı olanlardaki folat düklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,012$). Hasta ve kontrol grubunda folik asit düzeyleri erkeklerde kadınlara oranla anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p=0,024$), homosistein düzeylerinin erkeklerdeki yüksekliği de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Vitamin B12 düzeyleri açısından ise hasta grubunda kadın ve erkekler arasında anlamlı fark yoktu.

C677T gen polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. A1298C gen polimorfizminin hasta grubundaki heterozigotluk oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0,007$). MTHFR gen polimorfizmi ile hasta ve kontrollerin vitamin B12, folik asit, homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

SONUÇ ve ÖNERİLER : Literatürde araştırabildiğimiz kadarıyla, çalışmamız vitiligoda MTHFR gen polimorfizmini araştıran ilk çalışmadır. A1298C heterozigot genotip (AC) vitiligolularda anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların geçerliliğinin doğrulanması açısından, daha geniş hasta gruplarında MTHFR gen polimorfizmine yönelik çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of our study was to determine serum vitamin B12, folic acid and homocysteine levels as well as MTHFR (C677, A1298C) gene polymorphism in patients with vitiligo, to understand their possible roles in the disease etiology and to compare the results with the healthy controls.

MATERIALS AND METHODS: Forty patients aged between 10-56, who applied to Dermatology Outpatient Clinic of Celal Bayar University Hospital and were diagnosed as vitiligo clinically and by wood lamp inspection were included in our study. Forty age and sex matched healthy subjects were also included as the control group. Patients and subjects were informed about the study and consent forms were obtained. Serum homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels were studied in peripheral venous blood samples. MTHFR gene polymorphism was studied by PCR. Statistical analyses were made by SPSS 16.0 program.

RESULTS: 23 (57,5 %) of the 40 vitiligo patients were female, 17 (42,5 %) were male. Ages varied from 10 to 56 and the mean value was $27,77 \pm 13,44$. Twenty-two (55 %) of the 40 control subjects were female and 18 (45 %) were male. Ages in the control group varied from 20 to 41 and the mean value was $25,42 \pm 4,48$. Vitiligo group and control group were similar in terms of age and sex. The onset age of the disease in vitiligo patients was between 2 and 56. The mean onset age was $19,60 \pm 13,39$. Thirty-three (82,5 %) of the 40 patients had a negative, while 7 (17,5 %) had a positive family history of vitiligo. There was no significant relationship between the age of disease onset and family history. Clinically 4 (10 %) of the 40 vitiligo patients were focal, 1 (2,5 %) was segmental, 8 (20 %) were acrofacial and 27 (67,5 %) were generalized. 5 (12,5 %) of the patients had active disease while 6 (15,5 %) were in regression and 29 (72,5 %) were stable. There was no significant difference in disease activity considering different clinical manifestations.

Mean serum vitamin B12 and homocysteine values were not significantly different between groups while folic acid levels were significantly lower in the control group ($p=0,042$) There was no significant relationship between disease activity and

vitamin B12 and homocystein levels. Low folic acid levels were statistically related with disease regression ($p=0,012$). In both of the groups folic acid levels were lower ($p=0,024$) in males while homocysteine levels were statistically higher ($p=0,003$). There was no significant difference in vitamin B12 levels between male and female patients.

There was no significant difference between the patients and the control group considering C677T gene polymorphism. Heterozygot A1298C gene polymorphism in the patient group was statistically higher than the control group ($p= 0,007$). There was no significant relationship between MTHFR gene polymorphism and vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in the patient and the control groups.

CONCLUSIONS and SUGGESTIONS: To our knowledge, this is the first study investigating MTHFR gene polymorphism in vitiligo. According to our findings, heterozygote A1298C genotype was significantly higher in vitiligo patients. Because of the small number of subjects involved in our study, new studies involving larger groups should be made to verify our results in MTHFR gene polymorphism in vitiligo patients.

9. KAYNAKLAR

1. Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ . 7th ed. New York, McGraw Hill, 2008; 616-22.
2. Park HH, Lee MH. Serum levels of vitamin B12 and folate in Korean patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(1): 66-7.
3. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 1997 ; 77(6): 460-2.
4. Shaker OG, El-Tahlawi SM. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study. *Br J Dermatol.* 2008; 159(3): 720-4.
5. Misra UK, Kalita J, Srivastava AK, Agarwal S. MTHFR gene polymorphism and its relationship with plasma homocysteine and folate in a North Indian population. *Biochem Genet.* 2010; 48(3-4): 229-35.
6. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. *Journal of Dermatological Science* 2005; 39: 137-46.
7. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 647-66.
8. Bahadır S, Yaylı S. Çocuklarda Vitiligo: Epidemiyoloji ve Etiyoloji. *Türkderm* 2006; 40: 81-6.
9. Ramrath K, Stolz W. Disorders of Melanin Pigmentation. In: Braun-Falco's Dermatology. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolf HH, Lanthaler M. 3rd. ed. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2009; 957-82.
10. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives. *Pigment Cell Res.* 2003; 16: 208-14.
11. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 2005; 18: 300-5.
12. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *Immunoprecipitation. J Invest Dermatol.* 1983; 81(6): 540-2.

13. Harning R, Cui J, Bystryn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991; 97(6): 1078-80.
14. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15(5): 978-81.
15. Kemp EH. Autoantibodies as Diagnostic and Predictive Markers of Vitiligo. *Autoimmunity* 2004; 37 (4): 287–90.
16. Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P, Maclaren N. The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet.* 1994; 344(8929): 1049-52.
17. Kemp EH, Gawkrödger DJ, MacNeil S, Watson PF, Weetman AP. Detection of tyrosinase autoantibodies in patients with vitiligo using ³⁵S-labeled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. *J Invest Dermatol.* 1997; 109(1): 69-73.
18. Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol.* 1998; 139(5): 798-805.
19. Okamoto T, Irie RF, Fujii S, Huang SK, Nizze AJ, Morton DL, Hoon DS. Anti-tyrosinase-related protein-2 immune response in vitiligo patients and melanoma patients receiving active-specific immunotherapy. *J Invest Dermatol.* 1998; 111(6): 1034-9.
20. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystryn JC. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: Patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol.* 1988; 90:783–9.
21. Li YL, Yu CL, Yu HS. 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.* 2000; 115(6): 969–73.

22. Ruiz-Argüelles A, Brito GJ, Reyes-Izquierdo P, Pérez-Romano B, Sánchez-Sosa S. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration. *J Autoimmun.* 2007; 29(4): 281-6.
23. Chow S, Rizzo C, Ravitskiy L, Sinha AA. The role of T cells in cutaneous autoimmune disease. *Autoimmunity* 2005; 38(4): 303–17.
24. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *Journal of Autoimmunity* 2005; 25: 63-8.
25. Namian AM, Shahbaz S, Salmanpoor R, Namazi MR, Dehghani F, Kamali-Sarvestani E. Association of interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Iranian patients. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301(1):21-5.
26. Karıncaoğlu Y, Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2001, 21: 200-9.
27. Chanco-Turner ML, Lerner AB. Physiologic Changes In Vitiligo. *Arch Dermatol.* 1965; 91(4): 390-6.
28. Karaca Ş, Güder H. Dermatolojide Antioksidan Sistem. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009; 3: 32-9.
29. Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1997; 116(1): 3-14.
30. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo Update. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 Jun; 28(2): 86-92.
31. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35: 21-6.
32. Toker SC, Sarycaoglu H, Karadogan SK, Mistik R, Baskan EB, Tunaly S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(1): 141-2.
33. Yıldız N, Erdoğan BŞ, Çevik E, Demir M, Ergin Ş, Kaçar N ve ark. Vitiligolu hastalarda emme bülü oluşturularak CMV varlığının araştırılması. XIX. Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumu 2009 Ankara. Konuşma ve Bildiri Özetleri Kitabı; 252.

34. Behl PN , Agarwal A, Srivastava G. Etiopathogenesis of vitiligo: Are we dealing with an environmental disorder? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1999; 65(4): 161-7.
35. Behl PN, Kotia A, Sawal P. Vitiligo: age-group related trigger factors and morphological variants. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1994; 60(5): 275-9.
36. Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, Monti L. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 230-3.
37. Bellet JS, Prose NS. Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(6): 633-7.
38. Kantor GR, Spielvogel RL. Pigmentary Disorders of the Skin in *Lever's Histopathology of the Skin.* Ed. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 705-13.
39. Dippel E, Haas N, Grabbe J, Schadendorf D, Hamann K, Czarnetzki BM. Expression of the c-kit receptor in hypomelanosis: A comparative study between piebaldism, naevus depigmentosus and vitiligo. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 182-9.
40. Stevenson CJ. Environmentally induced vitiligo(leucoderma) from depigmenting agents and chemicals. *Cutaneous and Ocular Toxicol* 1984; 3: 299-307.
41. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009; 22(1): 42–65.
42. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatologic Therapy* 2008; 21: 110–7.
43. Parsad D, Kanwar AJ. Topical vitamin D3 analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22: 487–8.
44. Chiaverini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 137–8.
45. Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesici D. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 299–302.
46. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of

- vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20(1): 14-8.
47. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003 ; 139(5): 581-5
 48. Coskun B, Saral Y, Turgut D: Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2005; 15: 88-91
 49. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17(5): 262-75.
 50. Prats Caelles I, Herranz Pinto P, de Ayala Casado EL, de Lucas Laguna R. Focal hypertrichosis during topical tacrolimus therapy for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22(1): 86-7.
 51. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo – a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 942–5.
 52. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009; 160(4): 861–3.
 53. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997; 15(6): 907-19.
 54. Schallreuter KU, Krüger C, Würfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *Int J Dermatol.* 2008; 47(7): 743-53.
 55. Patel DC, Evans AV, Hawk JL. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27(8): 641-4.
 56. Radakovic FS, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 814-7.
 57. Wakkee M, Assen YJ, Thio HB, Neumann HA. Repigmentation of vitiligo during efalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 57-8.

58. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *Journal of Dermatological Treatment*. 2006; 17: 151–3.
59. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol-Photoimmunol Photomed*. 2003; 19(1): 1-4.
60. Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol*. 2001; 11(3): 225-9.
61. Ortel B, Tanew A, Hönigsmann H. Treatment of vitiligo with khellin and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18: 693-701.
62. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*. 1997; 133(12): 1525-8.
63. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 470-7.
64. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response and long-term follow-up in vitiligo patients treated with narrow band UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 274-8.
65. Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 473-6.
66. Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol* 2006; 24: 33-42.
67. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(7): 956-63.
68. Wu CS, Hu SC, Lan CC, Chen GS, Chuo WH, Yu HS. Low-energy helium-neon laser therapy induces repigmentation and improves the abnormalities of cutaneous microcirculation in segmental-type vitiligo lesions. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008 ; 24(4): 180-9.
69. Yu HS, Wu CS, Yu CL, Kao YH, Chiou MH. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces

- repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2003; 120(1): 56-64.
70. Lotti T, Berti S, Moretti S. Vitiligo therapy. *Expert Opin. Pharmacother* 2009; 10(17): 2779-85.
71. Rusfianti M, Wirohadidjodjo YW. Dermatological techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006; 45(4): 411-7.
72. Suga Y, Butt KI, Takimoto R, Fujioka N, Yamada H, Ogawa H. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 518-22.
73. Radmanesh M, Ebrahimi E. Double syringe blistering by adding a three-way connector for grafting stable vitiligo patches. *Journal of Dermatological Treatment* 2000; 11, 43-6.
74. Gupta S, Jain VK, Saraswat PK. Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo. *Dermatol Surg.* 1999; 25(12): 955-8.
75. Gauthier Y, Surleve-Bazeille J. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 191-4.
76. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte/keratinocyte cell transplantation. *Int J Dermatol.* 2005; 44(10): 841-5.
77. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 760-9.
78. Radmanesh M. Depigmentation of the normally pigmented patches in universal vitiligo patients by cryotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14(3): 149-52.
79. Klee GG. Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1277-83.
80. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM.* 2009; 102(1): 17-28.

81. Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu Hastalarda Serum Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 2003; 13: 4-10.
82. Molloy AM. Folate and homocysteine interrelationships including genetics of the relevant enzymes. *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15(1): 49-57.
83. Young IS, Woodside JV. Folate and homocysteine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000; 3(6): 427-32.
84. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004; 24: 645-52.
85. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol.* 2004; 93(6): 439-53.
86. Beilby J, Rossi E. Homocysteine and disease. *Pathology* 2000; 32(4): 262-73.
87. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Babaey S et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *J Nutr.* 1999; 129(9): 1656-61.
88. Philips MA, Kingo K, Karelson M, Rätsep R, Aunin E, Reimann E, et al. Promoter polymorphism -119C/G in MYG1 (12orf10) gene is related to vitiligo susceptibility and Arg4Gln affects mitochondrial entrance of Myg1. *BMC Med Genet.* 2010; 11: 56.
89. Deeba F, Syed R, Quareen J, Waheed M, Jamil K, Rao H. Ctl4-4 a49g gene polymorphism is not associated with vitiligo in South Indian population. *Indian J Dermatol.* 2010; 55(1): 29-32.
90. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone S, Cusano F, Naldi L. Vitiligo and autoimmunity: an epidemiological study in a representative sample of young Italian males. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 May 7. (Epub ahead of print)
91. Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Feb 25. [Epub ahead of print]

92. Aksoy F, Evans SE, Karaduman A. Çocukluk Çağında Vitiligo: 63 Vakanın Prospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2008; 18: 67-71.
93. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20(3): 207-10.
94. Al-Mutairi N, Sharma AK, Al-Sheltawy M, Nour-Eldin O. Childhood vitiligo: a prospective hospital-based study. *Australas J Dermatol.* 2005; 46(3):150-3.
95. Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A. Role of thyroid hormones in vitiligo type and progression. *Türkderm* 2003; 37: 269-73.
96. Cho SB, Kim JH, Cho S, Park JM, Park YK, Oh SH. Vitiligo in children and adolescents: association with thyroid dysfunction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Apr 28. [Epub ahead of print]
97. Kim SM, Kim YK, Hann SK. Serum levels of folic acid and vitamin B12 in Korean patients with vitiligo. *Yonsei Med J.* 1999; 40(3): 195-8.
98. Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis* 1992; 50(1): 39-42.
99. Han IB, Kim OJ, Ahn JY, Oh D, Hong SP, Huh R, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T and 1298A>C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population. *Yonsei Med J.* 2010; 51(2): 253-60.
100. Castro R, Rivera I, Ravasco P, Jakobs C, Blom HJ, Camilo ME, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T and 1298A→C mutations are genetic determinants of elevated homocysteine. *QJM.* 2003; 96(4): 297-303.
101. Guillén M, Corella D, Portolés O, González JI, Mulet F, Sáiz C. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T mutation in the Mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(3): 255-61.
102. Chango A, Potier De Courcy G, Boisson F, Guiland JC, Barbé F, Perrin MO, et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of the Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr.* 2000; 84(6): 891-6.

103. Ozkul Y, Evereklioglu C, Borlu M, Taheri S, Calis M, Dündar M, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Behçet's patients. *Br J Ophthalmol.*2005; 89: 1634-7