



VİTİLİGODA ETYOLOJİ, PATOGENEZ VE KLİNİK

Özer ARICAN¹

Vitiligo edinsel ya da kalıtsal olabilen, tüm dünyada sık rastlanılan, ilerleyici, her yaş grubunu etkileyebilen bir pigment bozukluğu hastalığıdır. Klinik olarak iyi sınırlı, değişik büyüklük ve lokalizasyonlarda, süt beyazı renginde, genellikle simetrik, bazen unilateral ve dermatomal dağılım da gösterebilen maküllerle karakterizedir. Primer olarak deriyi tutmakla birlikte göz, kulak ve leptomeninkleri de tutabilmektedir¹⁻³.

TARİHÇE

Hastalık eski çağlardan beri bilinmektedir. Hastalığın tanımı M.Ö. 1500 yıllarında Eber Papürüsü'nde ve Atarva Vera adlı Hint yazıtında yapılmıştır. Bir diğer Hint kitabı Manu Simirti'de (M.Ö. 200) geçmekte olan Swetha Kusttha'nın beyaz hastalık anlamına geldiği, vitiligonun kastedildiği sanılmaktadır. Hastalık bu süreçte, özellikle lepra başta olmak üzere pek çok hastalık ile karıştırılmıştır.

Vitiligo sözcüğü ise ilk olarak birinci yüzyılda Celsus tarafından, klasik Latin tıp kitabı De Medicina'da, dana derisindeki beyaz lekelerle benzerliği nedeniyle "vitelius" kelimesi kullanılarak tariflenmiştir. Hastalığın adı bu kelimelere yine Latince "-igo" ekinin gelmesi ile bugünkü şeklini almıştır. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Louis Brocq, vitiliginöz lezyonları pigment kaybı olarak tariflerken, Moritz Kaposi vitiligonun ilk histopatolojik bulgularını tanımlamıştır^{1,4,5}.

EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligonun sıklığı %0.14-8.8 arasında değişen oranlarda bildirilmekle birlikte, genel olarak toplumda %1-2 arasında görüldüğü kabul edilmektedir¹. Ülkemizde ise dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %0.15-0.71'ini oluşturduğu bildirilmiştir^{6,7}.

Genellikle çocukluk ve genç erişkinlik döneminde başlar. Her yaşta görülebilmekle birlikte 10-30 yaşları arasında pik yapar. Yaklaşık %50 kadarının 20 yaş altında başladığı, 1/4'ünün 8 yaş altında olduğu, her iki cinsin eşit etkilendiği kabul edilmektedir. Yaptığımız bir çalışmada 113 vitiligo hastasının %53.1'ini kadınlar, %46.9'unu erkekler oluşturmaktaydı. Hastalığın başlama yaşı ortalaması erkeklerde 29.21, kadınlarda 33.43, tümünde 24.48 bulunurken; 20 yaş altı başlama oranı %49.6 olarak bulunmuştur.

Diğer kaynaklarda hastalığın doğumdan 81 yaşına kadar görülebildiği bildirilirken, kadınlarda %73 gibi yüksek oranlar verilmiş ve bu yüksek insidans kadınların kozmetik sorunlara erkeklere oranla daha fazla ilgi göstermelerine bağlanmıştır^{1,2,8-10}.

Vitiligolu hastaların %30'dan fazlasında bir aile üyesinin ve %21'den fazlasında da birinci kuşak aile üyelerinin etkilenebildiği tespit edilmiştir. Kendi çalışmamızda birinci derece akrabalar içerisinde vitiligo görülme sıklığı %11.5 olarak bulunmuştur^{8,9,11}.

Geniş çalışma gruplarında, vitiligolu hastalarda ve ailelerinde OR ya da OD geçiş konusundaki tartışmalar son verilmiştir ve bulgular multifaktöriyel genetik bir paterni desteklemektedir¹¹. Bazı kaynaklarca verilen ve vitiligo ile ilişkili olduğu öne sürülen HLA tipleri tablo I' de özetlenmiştir^{11,12}.

Tablo I. Vitiligo ve HLA ilişkisi

| Çalışma sahipleri | Çalışılan etnik grup | HLA tipleri |
|-------------------|----------------------|--------------------------|
| Al-Fouzan ve ark. | Kuveyt | B21, CW6, A19 |
| Buc ve ark. | Slovakya | A2, DW7 |
| Dunston ve ark. | Amerikalı zenciler | DR4, DQW3 |
| Finco ve ark. | İtalya | A30, B27, CW6, DQW3, DR3 |
| Feley ve ark. | Amerikalı beyazlar | DR4 |
| Poley ve ark. | Macaristan | DR1, DR3 |
| Veneker ve ark. | Almanya | DR4, DR3, C4BQ |
| Davis ve ark. | Japonya [VKH Send.] | DR4/DQW3, DRW53 |
| Yakura ve ark. | Japonya [VKH Send.] | DWa, BW22j |
| Zhao ve ark. | Çin | DR4, DRW53 |
| Methker ve ark. | Fas Yahudileri | B13 |
| | Yemen Yahudileri | BW35 |
| Tayan ve ark. | Türkiye | DR3 |

PRESİPİTAN FAKTÖRLER

Emosyonel stresler, travmalar, besinsel ve allerjik nedenler, toksik etkenler, gebelik, oral kontraseptif hap kullanımı ve güneş yanığı gibi faktörlerin vitiligonun başlamasına predispozisyon sağlayabildikleri ileri sürülmektedir¹³⁻¹⁵. Güneş ışığının Koebner fenomenine yol açarak vitiligoya neden olduğu üzerinde de durulmaktadır¹.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Vitiligonun etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde bu bağlamda üç teori vardır. Ayrıca ilk ve son teorisin birlikte etkili olabileceğini öngören "Birleşik Teori" de ileri sürülmüştür^{1,2,9}.

1. Otoimmün teori: Bu teoriye göre, vitiligolularda lezyonların yaygınlığı ile antikor yapımı arasında bir korelasyon vardır¹⁶. Nitekim hastalarda anti-melanin antikorları, tiroid, gastrik parietal hücrelere ve adrenal dokuya karşı spesifik otoantikorlar saptanmıştır (Tablo II)^{1,9,16}. Bunların sonucu olarak bazı hastalıkların sıklığında artış gözlenmiştir (Tablo II)^{1,2,17}.

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fak Dermatoloji ABD
Başvuru tarihi: 2.6.2002, Kabul tarihi: 16.1.2003

**Tablo II.** Vitiligo ile ilişkili hastalıkların ve otoantikörlerin listesi

| Vitiligo ile ilişkili otoimmün hastalıkları | Vitiligolu hastalarda görülen otoantikörlerin listesi | Vitiligo ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Addison Hastalığı• Alopesia areata• Diabetes mellitus• Hipertiroidizm• Hipoparatiroidizm• Hipotiroidizm• Pernisiyöz anemi | <ul style="list-style-type: none">• Adrenal• Gastrik parietal• Mitokondriyal• Nükleer• Pankreas Islet• Düz kas• Tiroid | <ul style="list-style-type: none">• Lenfoma• Multipl myeloma• Myastenia gravis• Mikozis Fungoides• Timoma• Mukokütanöz kandidiyazis |

Vitiligolu olguların serumlarında melanositlere karşı otoantikörlerin varlığı gösterilmiştir¹⁸. Jeneralize vitiligolu hastalarda bu oran %80'lere kadar çıkmaktadır ve bu antikörlerin normal melanositlere ve doku kültüründeki melanom hücrelerine karşı sitotoksik etkileri gösterilmiştir¹.

Aktif vitiligoda lezyonların çevresindeki epidermis ve üst dermiste bulunan CD3⁺, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfosit infiltrasyonu sınırlı bir immün reaksiyonu gösterir¹⁶. Vitiligoda immün sistem değişiklikleri olarak lenfosit ve TH hücre sayısında azalma ve NK hücre sayısında artış saptanmıştır¹.

Son zamanlarda çalışmaların çoğu epidermal Langerhans hücrelerine yönelmiştir. Yapılan çalışmalarda bölgedeki Langerhans hücre sayısı hakkında tartışmalı sonuçlar yayınlanmış ve Langerhans hücre yoğunluğu, tutulmuş derinin bazal tabakasında artmış ya da normal olarak bulunmuştur¹⁹. Bu farkların ve Langerhans hücrelerinin vitiligo patogenezindeki önemi bilinmemektedir²⁰.

Vitiligolu deride keratinositlerde ve bazal membran bölgesinde az miktarda IgG ve C₃ birikimleri saptanmıştır^{21,22}. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 18 vitiligo hastasının biyopsilerinde bazal membran zonda %61.1 oranında IgG ve %66.7 oranında C₃ birikimi saptanmıştır²³. Diğer bir çalışmada araştırmacılar vitiligolu deride normale göre oldukça anlamlı PGE₂ düşüklüğü tespit etmişlerdir²⁴.

2. Nöral teori: Bu teoriye göre, deride sinir uçlarından salınan nörokimyasal mediatörler melanositlerin yıkımına neden olurlar. Bu durum bir çok klinik gözlem ile desteklenmektedir. Vitiligonun segmental tipindeki dermatomal tutulumu, paralizili ekstremitelere yayılmaması, periferik sinir travmalarından sonra başlayabilmesi, Horner sendromu ile multipl sklerozlu olgularda görülebilmesi ve emosyonel stresten sonra jeneralize vitiligonun gelişebilmesi bu teorinin öne sürülmesine neden olmuştur¹.

Nöron-melanosit ilişkisinin ve vitiligo maküllerinde nöron değişikliklerinin gösterilmesi bir miktar nöral etkileşimi desteklese de, vitiligo maküllerinde duysal ve otonomik sinir fonksiyonu hakkındaki çalışmalar normal bulunmuştur.

Öte yandan vitiligo maküllerinin sıcaklığının çevre deriden daha yüksek olduğu, daha çabuk terlediği ve kanama zamanının uzadığı saptanmıştır²⁵. Bir diğer görüş, sinir uçlarında oluşan norepinefrin ve katekolamin gibi nörotoksik ajanların melanositleri tahrip etmesi esasına dayanır. Örneğin, yaşlandıkça saçların beyazlaşmasının saçlarda asetil kolin esterazın azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir^{1,16,25}. Plazma katekol düzeyleri genellikle yükselmemiştir. Bir diğer nörotransmitter olan epinefrinin de, deneysel olarak sıçanlara enjeksiyonu depigmentasyona neden olmaktadır. Vitiligolu hastalarda epinefrin düzeyi etkilenmiş deride azalmışken; norepinefrin düzeyi lezyonal deride dört kat, normal deride iki kat artmaktadır. Aktif dönemde idrarda dopamin ve epinefrin metabolitlerinde artış gözlenmiştir. Ayrıca, vitiligo keratinositlerinde -adrenerjik reseptörlerle ilişkili kalsiyum transportunda defekt saptanmıştır. Defektif katekolamin biyosentezi Mono Amino Oksidaz (MAO)'ı artırmakta, o da stresle ilişkili hidrojen peroksit formasyonuna ve depigmentasyona neden olmaktadır¹.

Vitiligo hastalarında, -Endorfin ve Met-Enkefalin sekresyonundaki sapmalar patogeneze dikkatleri bu iki nöromediatör üzerine çekmiştir. Kontrol grubuna göre, aktif vitiligolu hastaların plazmasında Met-Enkefalin seviyesi yüksek bulunmuştur. Stres anında salındığı bilinen Met-Enkefalin'in vitiligoyu presipite edebileceği belirtilmektedir¹⁶.

Ayrıca vitiliginöz derinin elektron mikroskopik incelemesinde melanositler ve sinir uçları arasında direkt bağlantılar ve sinirlere ait minör dejeneratif değişiklikler de saptanmıştır¹.

3. Otositotoksik (Kendi kendine yıkım) teorisi: Buna göre, melanin sentezi sırasında ortaya çıkan ara ürünlerin (DOPA, Dopakrom, 5,6 Dihidroksi indol vb.) veya metabolitlerin melanositler üzerine toksik etkisi olduğu belirtilmektedir. Lerner, melanositlerin doğal bir koruyucu mekanizmaya sahip olduğunu ve bu mekanizmanın melanositler tarafından sentezlenen melanin prekürsörlerinin eliminasyonunu sağladığını ileri sürmektedir. Bu labil destrüksiyon sisteminin bozulması vitiligoya yol açar. Bu teoriyi destekleyen başlıca bulgular olarak; vitiligoda tutulan bölgenin çevresindeki alanın genellikle koyu pigmente olması, yüksek oranda fenol ve katekollerle ilişki içinde olan lastik ve plastik endüstri işçilerinde vitiligo gelişmesi, tirozin, DOPA ve triptofan gibi maddelerin melanositlere toksik etkilerinin gözlenmesi sayılabilir¹.

Vitiligolu hastalarda tutulan ve tutulmayan derinin kalsiyum "uptake"i karşılaştırıldığında, hasta bölgede kalsiyum "uptake"inin kontrol grubundaki ve hasta kişinin tutulmamış cildine göre beş kat azaldığı tespit edilmiştir. Kalsiyum, normalde melanositlere toksik olan 6-Biopterin ile Tetrahidrobiopterin (THB) dengesini kontrol eder. Defektif THB döngüsü ve MAO aktivitesindeki artış, hidrojen



KLİNİK

peroksit oluşumuna ve katalazın inaktivasyonuna neden olur. Katalaz superoksitleri azaltmaktayken, inaktive katalaz bu görevini yerine getiremez. Neticede, melanosit membranı üzerinde hem serbest radikaller hem de süper oksit radikaller birikir. Bu kanıtla birlikte nöral hipotez ve kimyasal hipotez karışmaya başlar. Belirli hayvan modellerinde antioksidanlar in vitro olarak melanositlerin ölümünü önler. İnsanlarda vitiligo psödokatalaz, kalsiyum ve UVB ile yeniden repigmente olabilmektedir¹.

1982 yılı başında Nordlund ve Lerner, otositotoksik ve immün teorileri ortak bir başlıkta ele alma fikrini ortaya atmışlardır. Epidermal hücreler prostoglandin (PG) sentezi yaparlar ki bu esnada ara ürün olarak peroksitler oluşur. Sentezin sürmesi için gereken peroksidad enzimi reaksiyon zinciri sırasında bir oksijen atomu serbestleştirir. Bu oksijen radikali de siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak inaktive eder ve negatif “feed-back” ile PG sentezini durdurur. Melanin pigmentindeki fenoller bu oksijen radikalini detoksifiye ederek PG sentezinin devamını sağlar. Böylece kendileri reaktif radikal durumuna geldiklerinden hücre için zararlı olurlar. Melanin pigmentindeki bu dengesizleşme normal şartlarda kompanse edilebilmektedir. Fenolik radikallerin aşırı yığılması ise hücreyi yıkıma uğratabilecek ve yıkıma uğrayan hücrelerden açığa çıkan antijenler Langerhans hücrelerinin aracılığı ile immün sistemin devreye girmesine neden olacaktır².

Son yıllarda, etyolojide ileri sürülen hipotezlerin tümünü birleştiren bir hipotez de Slominsky ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Melatonin memelilerde farklı dokularda bulunabilen, tirozinaz sisteminden bağımsız olarak melanin sentezini önleyen ve spesifik bir reseptöre bağlanarak etkili olabilen bir maddedir. Bu teoriye göre vitiligolu hastalarda melatonin reseptör aktivitesi artmıştır. Bunun sonucunda melanin sentezi azalmakta ancak tirozinazın etkili olduğu basamaklarda açığa çıkan ürünler ve serbest radikallerin oluşumu azalmamaktadır. Böylece bu ara ürün ve radikallerin etkisi ile melanosit hasarı daha da artmaktadır. Ayrıca hasarlanmış melanositlerin yüzeyinden açığa çıkan antijenler, bu hücrelere karşı immün yanıt (otoimmünite) gelişmesine neden olmaktadır²⁶. Bütün bunlara rağmen, insanlarda melatoninin fonksiyonu ve bu hastalıktaki rolü konusunda kesin kanıt yoktur⁹.

Bu teorilerin dışında, etyolojide metabolik faktörlerden de söz edilmektedir. Vitiligo ile seruloplazmin, askorbik asit, vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folik asit metabolizmaları arasında bağlantılar da kurulmaya çalışılmış ama bir sonuca varılamamıştır^{14,27-31}.

Ayrıca vitiligonun üveit (Vogt-Kayanagi Harada [VKH] Sendromu) ya da Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün endokrin hastalıklarla birlikte görülmesinden dolayı, sadece deriyi etkilemeyen sistemik bir patofizyolojik mekanizmaya sahip olabileceği de iddia edilmektedir².

Tipik vitiligo makülü birkaç mm'den cm'lerce büyüklüğe ulaşabilen boyutlarda, yuvarlak ya da oval, oldukça iyi sınırlı, tebeşir beyazı ya da süt beyazı renğinde bir maküldür. Klinik olarak renk değişikliği dışında belirti yoktur. Bu maküller birleşerek plak yaparlar. Tek olabileceği gibi, çok sayıda hatta yüzlerce çeşitli boyutlarda makül gözlenebilir. Aktif lezyonların çevresi hiperpigmente olabilir. Bazen bu sınırdan ara renk tonundan oluşan bir bant görülebilir ve buna *trikrom vitiligo* denir^{1,9,32}.

Fokal vitiligoda, sınırlı bir alanda tek veya bir kaç depigmente makül gözlenir. Çocukların %20'si bu tiptir. *Segmental vitiligo* dermatomal ya da dermatomale benzer dağılımlı unilateral maküllerle karakterizedir. Bu özel tip, tiroid hastalıkları dahil diğer vitiligo ile asosiyel hastalıklarla birlikte görülmez. Segmental vitiligo, erken görülmeye eğilimli olup (bir çalışmada olguların %69.7'si 20 yaşın altında bulunmuştur), jeneralize vitiligoya göre daha duranıdır ve familyal değildir. Etkilenen hastalarda uzak ya da kontrateral lezyonların gelişmesi imkansızdır. Trigeminal bölge tek başına en çok tutulan (%52) alan olup, gövde ve boyun sırasıyla %22.8 ve %17.4 oranlarında etkilenir. Hastaların %13'ünün üzerinde çok sayıda alan tutulumu gözlenir. *Jeneralize vitiligo* en yaygın form olup, birkaç veya çok sayıda geniş maküllerle karakterizedir. Bu maküller sıklıkla simetrik yerleşmekte ve ekstansör yüzeyler etkilenmektedir. Vitiligo makülleri periorifisyal olabilir ve gözler, burun, kulaklar, ağız ve anüs çevresine yerleşebilir. Periungual tutulum tek başına olabileceği gibi mukozal alanların tutulması ile “*Lip-top*” vitiligo denilen şekilde de gözlenebilir. *Akrofasial vitiligo* da ise yüzle birlikte ekstremitelerin distalinde tutulma vardır. *Üniversal vitiligo* hemen hemen tüm vücutta depigmentasyonun geliştiği, arada az sayıda normal pigmente maküllerin gözlendiği tip olup, multipl endokrinopati ile ilişkilidir. Jeneralize vitiligo lökotrişi, prematür ağarmış saç, halo nevus ve alopesi areata ile ilişkili olabilir^{1,9}.

Vitiligoda oftalmolojik bulgular gözlenmez ama retinal ve iris pigmentlerinde anormallik olabilir. Dikkatli muayene ile %30'dan fazlasında koroidal anormallikler, %5 iritis gözlenebilir. Vizüel keskinlik etkilenmez. Vitiligolularda yapılan çalışmalarda klinikte önemli duyma problemlerine rastlanmamıştır. Bununla birlikte, küçük bir adada akraba evliliği yapmış bir grup vitiligolu hastada yaygın olarak duyma hasarı gözlenmiştir^{1,9,33}.

1994 yılında bir AIDS'li hastada değişik bir vitiligo tipi olarak *mavi vitiligo* tanımlanmıştır. Bu rengin postinflamatuar hiperpigmentasyonun etkisi ile oluştuğuna inanılmaktadır³⁴.



VİTİLİGONUN SİSTEMİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

1929'a kadar Parkon ve Derevici 25 hastada vitiligo ile beraber tiroid hastalığı saptadılar. Sonradan bir çok araştırmacı tarafından kısmen hipotiroidizm, kısmen hipertiroidizm, Graves hastalığı, toksik guatr ve tiroiditle birliktelikler %30-40 olarak bildirildi. Antimikrozomal ve antitiroglobulin antikolarına vitiligo hastalarında sıklıkla rastlanır. Tiroid hastalığında ise vitiligo %0.62-1.25 sıklığında rapor edilmiştir¹. Vitiligolu hastalarda otoimmün tiroidit oranını biz bir çalışmamızda %4.4 oranında tespit edebildik⁸.

Hastaların %1-7.1'inde hem juvenil hem de erişkin tip diabetes mellitus (DM) gözlenirken, diabetiklerin %4.8'inde de vitiligo gözlenmektedir¹. El Mofty, vitiligoluların %34'ünde DM ile ilgili aile öyküsü olduğunu bildirmiştir^{35,36}. Biz de epidemiyolojik çalışmamızda vitiligoda diabet sıklığını %7.1 olarak bulmuştuk⁸.

Adison hastalığında vitiligo insidansının %2 olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, vitiligolularda yapılan çalışmalarda adrenal korteks hücrelerine ve steroide karşı otoantikör saptanmamıştır¹.

Pernisiyöz anemi, yaygın olmayan bir hastalık olmakla birlikte vitiligolu hastalarda artmış sıklıkla gözlenir. Nitekim pernisiyöz anemili hastaların %1.6-10.6'sında vitiligo bulunduğu bildirilmekle birlikte, vitiligolu hastaların 1/3'ünde vitamin B₁₂ absorpsiyonunun defektif olduğu gösterilmiştir¹.

VİTİLİGONUN PSİKOSOSYAL ETKİLERİ

Vitiligo günümüzde de psikokütan hastalıklar (psikodermatozlar) arasındaki yerini korumaktadır. 1955'de Obermayer'in ilk sınıflamasından itibaren vitiligoyu, psikosomatik dermatozlar arasında görmekteyiz. Yine Vallego Nagera sınıflamasında vitiligo psikoemosyonel faktörlerle oluşan dermatozlar arasında sayılırken, Rook-Wilkinson gruplamasında ise bazen emosyonel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan dermatozlar sınıfına alınmıştır. Buradan da anlaşılacağı gibi, vitiligonun psikosomatik yönü halen güncelliğini korumaktadır. Hastalığın başlangıcı ile psikotraumalar arasındaki ilişki konusunda Lerner %34, Turgut %40, Heriez %42 gibi oranlar bulmuşlardır.

Vitiligoda psikolojik etkiler çeşitli olmakla beraber, psikolojik problemlerin altında kozmetik çirkinlik yatmaktadır. Hastaların 1/4'den fazlası hastalığının seksüel yaşamına engel olduğuna inanmakta; erkek, bekar ya da içine kapalı hastalarda uyum problemleri yaşanmaktadır. Hastalar genellikle gergin, aktif, bazıları biraz saldırgan. Çoğu zaman ailevi çatışma vardır^{1,11,14,37}. Kendi çalışmamızda vitiligolu 113 hastanın %68.14'ünde çeşitli psikiyatrik problemlerle karşılaşılmış olup; bunların %15.93'ünde anksiyete, %23.01'inde majör depresyon ve %9.74'ünde de minör depresyon tespit edilmiştir⁸.

HİSTOPATOLOJİ VE İMMÜNOPATOLOJİ

Hastalığın karakteristik özelliği melanositlerin yokluğu ve bazal tabaka ile stratum spinosumda melanin pigmentinin görülememesi ya da azlığıdır. Melanositlerdeki melanin sentezinde rol oynayan tirozinazın varlığını gösteren DOPA reaksiyonu vitiliginöz deride negatiftir. Ancak erken lezyonlarda ve lezyonların aktif sınırında 2-4 kez daha büyük melanositler bulunabilmekte ve DOPA reaksiyonu pozitif saptanabilmektedir.

Depigmente alanların periferinden yapılan melanosit kültürlerinde sitoplazmik vakuolizasyonla birlikte dejenerasyon, melanozomların agregasyonu, otofajik vakuoller, yağlı dejenerasyon ve piknozom varlığı gözlenir. Üstelik bu melanositlerin yavaş geliştiği ve erken öldüğü de tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda, pigmente ve depigmente bölgelerin arasındaki deride, dermiste ve perivasküler sahada inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır.

Elektron mikroskopik olarak depigmente alanların periferinden yapılan çalışmalarda, bazal tabakada vakuolizasyon ve ekstrasellüler granüler materyalin birikimi gözlenmiştir. Lezyona yakın ancak etkilenmemiş alandaki keratinositlerde intrasellüler ödem, sitoplazmik vakuolizasyon ve sellüler organellerde dilatasyon tespit edilmiş olup; bunlar vitiliginöz alanlarda gözlenmediğinden sekonder fenomenler olarak tanımlanmıştır. Etkilenmiş alandaki melanositler genellikle birkaç yuvarlak melanozom içermekte olup, bunlar granüler iç yapı göstermektedirler. Daha az dentritik olup, melanosit ve keratinositler arasında intersellüler boşluklar oluşur. Melanositler nekrotik gözükmekte ve beraberinde anormal sitoplazmik filamentler, mitokondri ve hücre membranları gözlenmektedir. Depigmentasyon gösteren makülün veya kenarının immünohistolojik incelemelerinde, immünoreaktif nöropeptid - δ ve vazoaktif intestinal peptid (VIP)'in arttığı tespit edilmiştir^{1,3,10,16,17,38}.

VİTİLİGONUN TANI VE AYIRICI TANISI

Vitiligonun tanısı tipik dağılımı, progresif oluşu, akiz, tebeşir beyazı veya süt beyazı maküllerin görülmesi ile konur. Wood ışığıyla muayene açık tenli hastalar ve güneşe maruz kalmamış alanlarda makülün tespiti için gereklidir¹.

Jeneralize vitiligo ile ayrılması gereken hastalıklar arasında kimyasal lökoderma, lepra, lupus eritematozus, melanomla ilişkili lökoderma, mikozis fungoides, piebaldizm, pitriyazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, tinea versikolor, tuberoskleroz, Waardenburg Sendromu, halo nevus sayılabilir. Segmental vitiligonun ayırıcı tanısı ise başlıca nevus depigmentosus ve tuberoskleroz ile yapılmalı, segmental vitiligo tek parça değil de birden fazla sayıda makülle olursa ayrıca idiopatik guttat hipomelanozis, lepra, pitriyazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, tinea versikolor da düşünülmalıdır.



Bazı durumlarda biyopsi faydalı olabilir. Standart histolojik çalışmalar vitiliginöz makülü kimyasal lökoderma, piebaldizm ya da Waardenburg Sendromu'ndan ayırmazken; lupus eritematosus, lepra ve tinea versikolorun ayırımında yardımcı olabilir¹.

VİTİLİGODA LABORATUAR ÇALIŞMALARI

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Laboratuvar çalışmaları ayırıcı tanı ve eşlik edebilen hastalıklara yönelik olmalıdır. Bu nedenle tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, pernisiyöz anemi ve adrenal yetmezlik araştırılmalıdır. Serum -MSH, kortikotropin ve eser elementlerin düzeylerinin ölçülmesine ya da saç analizleri yapılmasına ise gerek yoktur³⁹.

KLİNİK SEYİR

Vitiligonun doğal seyrinin sonucunu tahmin etmek imkansızdır. Fokal vitiligo bir süre durağan kalabilir veya jeneralize vitiligonun öncüsü olabilir. Jeneralize vitiligo ise genellikle ani başlar, bunu ataklar ve stabilite dönemleri izler. Jeneralize ve üniversal vitiligonun spontan iyileşmesi oldukça nadirdir. Mevcut bir makül yavaş olarak gerilerken, yeni bir tanesi periyodik olarak gelişebilir. Segmental vitiligo ise sıklıkla çok durağandır. İyileşme süresi genellikle bir yıldan daha azdır. Regresyon ve önemli spontan repigmentasyon nadirdir¹.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VİTİLİGO

Hastaların %50 kadarında vitiligo 20 yaşından önce başlamaktadır. İki yaşından önce başlangıç oldukça nadirdir. Çocuklarda (%19) segmental vitiligo erişkinlere (%5) nazaran daha fazla görülür. Diğer vitiligo tiplerinin görülme sıklığı bakımından bir fark saptanmamıştır. Erişkinlerde ailede vitiligo hikayesi %29, çocuklarda ise %35 olarak saptanmıştır. Vitiligolu çocukların ailelerinde erken saç beyazlaması, otoimmün ve endokrin hastalıkların sıklığı dikkat çekmektedir⁴⁰⁻⁴².

Çocuk vitiligosunda tedaviye cevap daha iyidir^{41,42}. Halder, çocuklarda topikal steroide cevabı %45, topikal PUVA'ya cevabı %58 ve oral PUVA'ya cevabı %71 bulurken; erişkinlerde bu oranları sırası ile %29, %36 ve %55 olarak vermektedir⁴⁰.

Çocuk yaş grubundaki hastalardan 3-6 yaşlarındakilerin psikolojik olarak vitiligodan pek etkilenmedikleri, okul çağındaki çocukların ise kızdırmaya çok duyarlı oldukları ve arkadaşsızlık yaşadıkları tespit edilmiştir. Bu yaş grubu çocuklara, okulda yeni etkinliklerle vitiligoları unutturulmalıdır. Prepubertal çağlarda ise anksiyete sıklıkla gözlenir. Bu nedenle hastalar emosyonel tedaviye de alınmalıdır⁴⁰.

KAYNAKLAR

1. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortanne JB. Disorders of Pigmentation, Hipomelanoses and Hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Fitzpatrick TB (Eds). *Dermatology in General Medicine*. Vol: I, 5th edition, Mc Graw Hill Companies, 1999: 7936-45.
2. Nordlund JJ. Vitiligo: It is important. *Arch Dermatol* 1982; 118: 5-8.
3. Schwart RA, Janniger CK. Vitiligo. *Cutis* 1997; 60: 239-44.
4. Sharquie KE. Vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 117-26.
5. Koranne RV. Vitiligo. *Int J Dermatol* 1988; 27: 676-81.
6. Turgut K. Vitiligoda psikolojik araştırma ve 250 vakanın tetkiki. *Haseki Tıp Bülteni* 1971; 9: 152-6.
7. Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Arıca M. Van ve çevresinde vitiligo hastalığı. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9: 22-6.
8. Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Türk popülasyonunda vitiligo. XVII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 2000: Poster.
9. Bleehen SS. Disorders of Skin Colour. In: Champion RH, Bruten JL, Burns DA, Breathnach SM. (Eds). *Textbook of Dermatology*. Vol: II, 6th edition, London, Balckwell Sci Ltd, 1998: 1753-815.
10. Bologna JL. Biology of Hipopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1988; 8: 217-55.
11. Majumder PP. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993; 129: 994-8.
12. Schacter M. Generalized vitiligo one of uniovular twins' probable diencephalopituitary syndrome: Neurophysiologic aspects. *Ann Pediatr* 1947; 169: 337.
13. Kaptagel G, Nemlioğlu F. Dermatolojik Hastalıkların Psikosomatik İncelemesi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*, 1978; 10: 10-6.
14. Onsun N. Vitiligo Etyopatogenezinde Psikosomatik Faktörlerin Rolü. *Uzmanlık Tezi, İstanbul*, 1981.
15. Turgut K. Psikosomatik Dermatolojiler. *Haseki Tıp Bülteni* 1976; 14: 152-6.
16. Ortonne JP. Vitiligo: Where do we stand? *Pigment Cell Res* 1993; 6: 61-72.
17. Dunn JF. Vitiligo. *Am Fam Physician* 1986; 33:137-43.
18. Naughton GK. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 540-2.
19. Hatchome N. Possible functional impairment of Langerhans cells in vitiliginous skin. *Arch Dermatol* 1987; 123: 51-4.
20. Ortanne JP. Vitiligo. *Dermatology in five continents proceedings of the XVIIth World Congress of Dermatology, Berlin, 1987*: Poster.
21. Aranson PI, Hashimoto K. Assosiation of IgA antimelanoma antibodies in the sea of the vitiligo patients with active disease. *J Invers Dermatol* 1987; 88: 475.
22. Tsuji T, Hamuda T. Topically administered Fluorourasil in vitiligo. *Arch Dermatol* 1983; 119: 722-7.
23. Önarşlan G, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda immunperoksidaz yöntemle IgG ve C3 birikiminin araştırılması. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1991; 25: 97-102.
24. Canbaz M. Vitiligolu derideki PGE₂ düzeylerinin normal değerlerle karşılaştırılması. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1984; 18: 67-71.
25. Chanco-Turner MI. Physiological Changes in vitiligo. *Arch Dermatol*. 1965; 91: 390-6.
26. Slominski K. Hypothesis possible role of melatonin receptor in vitiligo: Discussion paper. *J R Soc Med* 1989; 82: 539-41.
27. Banerjee AK. Serum Vitamin B₁₂ level in vitiligo: A preliminary study. *Bull Calcutta Sch Trop Med* 1970; 18: 73-5.
28. Galakhova GI. Vitamin B6 metabolism in occupational and non-occupational vitiligo. *Vopr Med Khim* 1972; 18: 296-301.
29. Montes LF. Folic Acid and Vitamin B12 in vitiligo: A nutritional approach. *Cutis* 1992; 50: 39-41.
30. Özdemir Ş. Vitiligolu hastalarda serum askorbik asit düzeylerinin araştırılması. *Lepra Mec* 1999; 21-7.



31. Ratman AV. Ascorbic acid and melanogenesis. *Br J Dermatol* 1977; 97: 201-4.
32. Fargnoli MC, Bolognia JL. Pentachrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 853-6.
33. Zengin N. Vitiligoda göz bulguları. *SÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1996; 12: 205-8.
34. Ivker R. Blue Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 829-31.
35. Gould IM. Vitiligo in diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1985; 113: 153-5.
36. Elmofty Y. Vitiligo a symptom complex. *Int J Dermatol* 1980; 19: 237-44.
37. Porter JR. Psychosocial effect of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 220-4.
38. Kao CH, Yu HS. Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo. *J Dermatol* 1990; 17: 287-96.
39. Lynn A. Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 620-26.
40. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 948-54.
41. Rebat MH. Childhood vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 5: 899-906.
42. Rosdahl SK, Szabo G. Mitotic activity of epidermal melanocytes in UV-irradiated mouse skins. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 143-8.