

Çocuklarda Vitiligo: Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Childhood Vitiligo: Epidemiology and Etiology

Sevgi Bahadır, Savaş Yaylı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Özet

Çocukluk çağında ortaya çıkan vitiligo; hastalığın klinik tipi, başlangıç yeri, otoimmün hastalıklar ile birlikteliği gibi birçok konuda erişkin vitiligosundan farklı özellikler göstermektedir.

Vitiligonun etyolojisi, hastalığın nedenlerini ortaya koymaya çalışan klasik teoriler ve birçok yeni teorenin varlığına rağmen hala tartışma konusudur. Hastalığın, birçok faktörün katıldığı kompleks bir sürecin sonunda ortaya çıktığı görüşü hakimdir. Bu makalede, çocuklarda ortaya çıkan vitiligoya ait epidemiyolojik özellikler ve vitiligonun etyolojisi yeni görüşler ışığında değerlendirilmiştir. (*Turkderm 2006; 40: 81-6*)

Anahtar Kelimeler: Vitiligo, epidemiyoloji, etyoloji

Summary

Childhood vitiligo shows different characteristics than that of adulthood in clinical types, primary localisation, association with autoimmune disorders and many other subjects.

Despite the presence of many new theories and classical ones that try to define the reasons of the disease, the etiology of vitiligo is still a subject of discussion. It is accepted that the disease occurs following a complex process including many factors.

Hereby we evaluate and discuss the epidemiologic and etiologic characteristics of the childhood vitiligo in the view of the recent relevant literature. (*Turkderm 2006; 40: 81-6*)

Key Words: Vitiligo, epidemiology, etiology

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

Vitiligo, sıklıkla çocukluk veya genç erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık yarısı 20 yaş altında başlamaktadır¹.

Epidemiyoloji

Vitiligo epidemiyolojisine ilişkin yapılan çalışmalarda hastalık insidansının % 0,14-8,8 gibi geniş bir aralık gösterdiği ortaya konya da; ortalama insidansın % 1-2 olduğu kabul edilmektedir¹.

Çocuklardaki vitiligo olgularının özelliklerini ortaya koyan epidemiyolojik çalışmalar, son 15-20 yıl içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda çocuklardaki

vitiligonun erişkin vitiligosundan farklı özellikler taşıdığı ortaya konmuştur^{3,4,5,6}.

Türkiye'de çocuklardaki vitiligonun epidemiyolojik özelliklerine ilişkin bir çalışma bulunmamaktadır.

1987'de, Halder ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde 82 vitiligolu çocuğa ait epidemiyolojik özellikleri, erişkin vitiligolular ve aynı yaş grubundaki diğer deri hastalıklarına sahip çocuklar ile karşılaştırmışlardır³.

Halder'in bu çalışmasında çocuklardaki vitiligonun, daha çok kız çocuklarını etkilediği, en sık generalize tipte seyrettiği görülmektedir. Ailede vitiligo öyküsünün varlığı % 35 olarak bulunmuştur. Elde ettikleri sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

1992 yılında, Hindistan'da Jaisankar ve arkadaşları, bir yıl içerisinde kliniklerine başvuran 90 vitiligolu çocuğa ait epidemiyolojik özellikleri bildirmişlerdir⁴. Vitiligo tanısı alan hastalardan 12 yaş altında olanların

oranı % 26'dır. Burada da kız çocuklarında daha sık olarak rapor edilen vitiligoda, baskın klinik tip generalize vitiligo'dur. En sık başlangıç lokalizasyonu ise baş ve boyun bölgesi olarak rapor edilmiştir. Bu olgularda eşlik eden hiçbir otoimmün hastalık tespit edilememiştir. Araştırmacıların elde ettiği sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

1997'de Halder, daha önce yayınlanan iki çalışma (Halder 87 ve Jaisankar 92) ile ABD'nde, 1996'da kongre bildirisi olan iki çalışmanın verilerini birleştirerek dört çalışmada sunulan 214 vitiligolu çocuğa ait epidemiyolojik özellikleri derlemiştir⁵.

Dört çalışmadan elde edilen verilere göre vitiligo kız çocuklarını daha sık olarak etkilemekteydi. En sık rastlanan klinik tip generalize vitiligo idi. Segmental vitiligo erişkinlere göre daha sık olarak bulunmaktaydı. Hastalığın başlangıç yaşı 4-6 yaşları arasında idi.

2003 yılında Handa ve arkadaşları 625 vitiligolu çocuğa ait

Tablo 1. Çocuklardaki vitiligonun epidemiyolojik özellikleri / Halder 1987

Epidemiyolojik özellik	Sıklık (%)
Cinsiyet	
Erkek	42.7 (35 / 82)
Kız	57.3 (47 / 82)
Klinik tip	
Generalize	32.9 (27 / 82)
Fokal	26.8 (22 / 82)
Segmental	19.5 (16 / 82)
Akrofasial	9.7 (8 / 82)
Otoimmün hastalık öyküsü	2.4 (2 / 82)
Ailede vitiligo öyküsü	35.0 (28 / 82)
Ailede otoimmün hastalık öyküsü	
1.derece yakın	28.0 (23 / 82)
2.derece yakın	69.5 (57 / 82)
Saçın erken ağarması	3.7 (3 / 82)

Tablo 2. Çocuklardaki vitiligonun epidemiyolojik özellikleri / Jaisankar 1992

Epidemiyolojik özellik	Sıklık (%)
Vitiligo içindeki sıklığı	26.0 (90 / 346)
Cinsiyet	
Erkek	38.9 (35 / 90)
Kız	61.1 (55 / 90)
Klinik tip	
Generalize	38.8 (35 / 90)
Fokal	20.1 (18 / 90)
Segmental	21.1 (19 / 90)
Akrofasial	6.7 (6 / 90)
Başlangıç yeri	
Baş-boyun	50.0 (45 / 90)
Alt ekstremitte	31.1 (28 / 90)
Gövde	20.0 (18 / 90)
Mukozal tutulum	13.3 (12 / 90)
Otoimmün hastalık öyküsü	0.0 (0 / 90)
Ailede vitiligo öyküsü	3.3 (3 / 90)

epidemiyolojik özellikleri içeren bir çalışma yayınlamışlardır⁶. Hindistan'da yapılan bu çalışma, çocuklarda vitiligo ile ilgili şimdiye kadar yapılan en geniş epidemiyolojik çalışma olup 10 yıllık veriler içermektedir. Çalışmaya 12 yaş altındaki çocuklar alınmıştır. Bu çalışmada da vitiligonun kız çocuklarını daha sık etkilediği, en sık rastlanan tipin generalize vitiligo olduğu gösterilmiştir. Vitiligonun en sık başlama yaşı 4-8 yaş aralığı olarak saptanırken, en sık başlama lokalizasyonu ise baş ve boyun olarak belirtilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Çocuklardaki vitiligo olgularının özelliklerini ortaya koymayı hedefleyen bu epidemiyolojik çalışmaların sonuçları şöyle özetlenebilir:

- Rölatif olarak sık rastlanır. (Vitiligoluların %23-26'sı)
- Başlangıç yaşı en sık 4-8 yaş arasındadır.
- Kız çocuklarında daha sık rastlanır.
- En sık rastlanan klinik tip generalize vitiligo olmakla birlikte, segmental tip erişkinden anlamlı ölçüde siktir.
- Başlangıç yeri olguların yaklaşık yarısında baş ve boyundur.
- Olguların çoğunda vücut yüzeyinin %5'inden azı tutulmuştur.
- Mukozal tutulum erişkin vitiligosuna göre daha azdır.
- Otoimmün ve endokrin hastalık birlikteliği erişkin vitiligosu-

Tablo 3. Çocuklardaki vitiligonun epidemiyolojik özellikleri / Handa 2003

Epidemiyolojik özellik	Sıklık (%)
Vitiligo içindeki sıklığı	23.4 (625 / 2.672)
Cinsiyet	
Erkek	42.9 (268 / 625)
Kız	57.1 (357 / 625)
Başlangıç yaşı	
4-8 yaş arası	49.3 (308 / 625)
8-12 yaş arası	34.4 (215 / 625)
Klinik tip	
Generalize	78.4 (490 / 625)
Fokal	14.4 (90 / 625)
Segmental	4.6 (29 / 625)
Akrofasial	1.6 (10 / 625)
Başlangıç yeri	
Baş-boyun	50.4 (315 / 625)
Alt ekstremitte	19.5 (122 / 625)
Gövde	17.4 (109 / 625)
Mukozal tutulum	6.5 (41 / 625)
Tutulan vücut alanının yüzdesi	
< % 5	89.7 (560 / 625)
< % 20	96.4 (604 / 625)
Otoimmün hastalık öyküsü	1.3 (8 / 625)
Köbner fenomeni	11.3 (71 / 625)
Halo nevüs	4.4 (29 / 625)
Lökotrişi	12.3 (77 / 625)
Ailede vitiligo öyküsü	12.2 (76 / 625)
1.derece yakın	35.5 (27 / 76)
2.derece yakın	64.5 (49 / 76)
Ailede otoimmün hastalık öyküsü	
1.derece yakın	4.0 (25 / 625)

na göre daha azdır. Eşlik eden hastalıklar; alopesi areata, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, Addison hastalığı, pemfigus vulgaris, poliglandüler sendromdur⁶.

-Vitiligolu çocuklarda sağlıklı çocuklara göre otoantikora daha sık rastlanır. Bunlar, anti-nükleer, anti-tiroid, anti-par-yetal hücre antikora'dır⁷.

-Olguların 1. ve 2. derece akrabalarında, vitiligolu erişkinler ve sağlıklı çocukların akrabalarına göre otoimmün hastalık eşliği daha fazladır.

Etyoloji

Vitiligo etyolojisi kompleks bir yapı gösterir. Net olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığın yanında stres, sistemik hastalıklar ve fiziksel travma gibi bir dizi tetikleyici faktörün de varlığı açıktır.

Genetik

Hastaların % 30'lara varan kısmında diğer aile bireylerinde de vitiligoya rastlandığı rapor edilmiştir. Çocukluk çağında başlayan vitiligoda genetik faktörlerin rolü daha fazladır. Monozigot ve dizigot ikizlerde de vitiligo vakaları bildirilmiştir¹.

İmmün yanıtın regülasyonunda rolleri olan HLA ile vitiligo arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılan birçok çalışmada farklı ırk ve etnik kökene sahip hastalarda çeşitli HLA antijenlerine dikkat çekilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-DRB1 antijenleri ile vitiligo arasında anlamlı ilişki saptanmıştır⁸. Bir başka çalışmada ise vitiligolu çocuk hastalar ile HLA-DR5, Cw6, B27, DQw3 antijenleri arasında anlamlı ilişkiye dikkat çekilmiştir⁷.

Tetikleyici Faktörler

-Stres

-Sistemik hastalık

-Fiziksel travma (Köbner fenomeni)

Patogenez

Vitiligonun patogenezini henüz tam olarak açıklanamamıştır. Tam gelişmiş vitiligo maküllerinde melanositlerin bulunmaması nedeniyle melanosit yıkımına yol açabilecek mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Son zamanlara kadar üç ana teori kabul görmekteydi: Bunlar, otoimmün, nöral ve ototoksik

teorilerdir. Son yıllarda in vitro melanosit kültürlerinin de yapılabilmesi sonrasında bu teorilere çeşitli katkılarda bulunulmuş, ayrıca yeni bazı teoriler de ileri sürülmüştür.

1-Otoimmün teori:

Segmental olmayan vitiligonun etyopatogenezindeki en popüler teoridir. Vitiligonun otoimmün hastalıklar ve organa spesifik otoantikora ile birlikteliği, immunomodülatör etkisi ile repigmentasyonu sağlayan tedavilerin varlığı bu teoriyi destekleyen önemli verilerdir⁹.

Vitiligo ile birlikteliği tanımlanmış birçok otoimmün hastalık ve otoantikora'dan yalnızca tiroid disfonksiyonu ve otoantikora ile hastalık arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Diğer birlikteliklerin rastlantısal olduğu savunulmuştur^{10,11}.

Vitiligolu hastaların kanlarında melanositlere karşı otoantikora saptanmıştır. Bu antikora, bir çok spesifik olmayan antijene karşı oluşan, sıklıkla IgG karakterinde antikora'dır^{12,13}. Tirozinaz, Melan-A/MART1, TRP-1, TRP-2 (Tirozinaz ile ilişkili peptid 1-2) gibi otoantijenlere karşı bazı spesifik antikora da tanımlanmıştır¹⁴⁻¹⁷. Spesifik anti-melanosit antikora'nın melanositleri hasara uğratması in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir^{18,19}.

Vitiligo lezyonlarının aktif kenarından alınan biyopsilerde immünolojik süreci destekleyen lenfositik infiltrat gösterilmiştir²⁰. Spesifik anti-melanosit antikora'nın normal bireylerde ve vitiligo benzeri depigmentasyonlarda da gösterilmesi, depigmente alanların özel sahalarla sınırlı olması nedeniyle, melanosit yıkımında anti-melanosit antikora'dan çok, bu sahalara afinitesi artmış lenfosit klonlarının rolü olabileceği savunulmuştur²¹⁻²³.

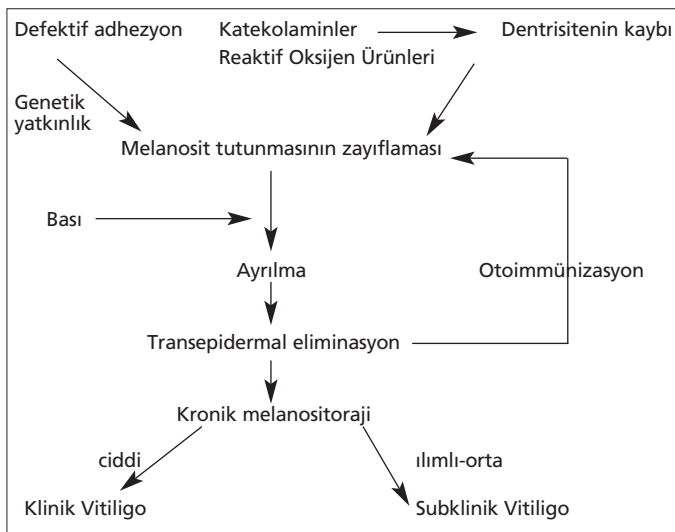
Vitiligo hastalarının kanlarında T lenfositlere ait bazı değişiklikler de saptanmıştır. Thelper / Tsupresör hücre oranı azalmış bulunurken, NK hücre sayısında ve aktivitesinde artış saptanmıştır^{24,25}. T lenfositlerin aktivasyonuna işaret eden solubl IL-2r, IL-6 ve IL-8 düzeyleri de artmış bulunmuştur^{26,27}. Vitiligolarda perilezyonel melanositlerde MHC-2 sınıfı antijenler ve ICAM-1 (İntersellüler adhezyon molekülü-1) ekspresyonunda artış, hücrel immünitenin rolünü destekleyen önemli bir bulgu olarak gösterilmiştir^{28,29}.

Progressif generalize vitiligo olgularında lezyon kenarındaki keratinositlerde HLA-DR ekspresyonu artmış, CDw60 ekspresyonu azalmış bulunmuştur. Bu durumun Tip 1 sitokinler aracılığı ile hücrel immünitenin rolüne işaret ettiği savunulmuştur³⁰. Son olarak vitiligolu hastalarda bir melanosit diferansiyasyon antijeni olan gp100 (glikopeptid 100) 'e karşı artmış olarak saptanan CD8+ T lenfosit reaktivitesi hücrel immünitenin rolünü destekleyen başka bir bulgudur³¹.

2-Nöral teori:

Sinir uçlarından salınan bir nörokimyasal ajanın melanositlerin yıkımına yol açtığını ileri süren teori daha çok segmental vitiligonun etyopatogenezinden sorumlu tutulmuştur³².

Melanositlerin kökenini nöral yarıktan alması, dermatomal vitiligo olgularının varlığı, sinir hasarı görülen vücut alanlarında lezyonların bulunmaması, nörofibromatozis ve tuberoskleroz gibi nörodisplazilerde hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların varlığı, depigmente lezyonlardaki melanositlerin sinir sonlanmaları ile yakın ilişkisi, vitiligo lezyonlarında adrenerjik aktiviteyi gösteren terleme ve vazokonstriksiyon artışı bu teoriyi destekleyen ana bulgulardır. Ayrıca vitiligonun ciddi emosyonel travma veya stresle aniden ortaya çıkabilmesi de bu teoriyi desteklemiştir³³⁻³⁵.



Şekil 1. Segmental olmayan vitiligo patogenezinde yeni entegre teori.

Melanositler ile dermal sinir uçları arasındaki direkt temasın ortaya konmasından sonra, sinir uçlarından salınan nöropeptidler üzerinde yoğunlaşmıştır. Vitiligolu hastaların plazma NPY (Nöropeptid Y), β -Endorfin düzeyleri artmış bulunmuştur. Lezyonlu deriden elde edilen doku sıvılarında ise bu nöropeptid seviyelerinde artışlar elde edilmiştir³⁶⁻³⁸.

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda vitiligo maküleri ve kenarlarında NPY, VIP (Vazoaktif intestinal polipeptid), SP (Subtans P), CGRP (Kalsitonin geni ile ilişkili peptid)'e karşı immünoreaktivite artışı gösterilmiştir^{39,40}.

Yapısı melanin öncüsü Dopa (Dihidroksi fenil alanin) ile benzer olan katekolaminler ve metabolitlerinin sitotoksik etkilerinin melanosit yıkımına yol açabileceği savunulmuştur. Non-segmental vitiligoda hastalığın erken fazında plazmada katekolamin ve metabolitlerinin düzeyi yüksek bulunmuştur⁴¹. Katekolamin metabolitlerinin özellikle hastalığın erken fazında idrardaki düzeylerinde artışlar saptanmıştır⁴². Katekolaminler ve metabolitlerinin sitotoksik etkileri yanında, şiddetli vazokonstriksiyon sonucu dermal ve epidermal hipoksi oluşturarak etyopatogeneze rol alabileceği ileri sürülmüştür. Bu iki duruma da yetersiz bir detoksifikasyonun yol açtığı savunulmuştur⁴³.

3-Ototoksik teori:

Melanin sentezindeki tirozin analogları, dopa, dopakrom gibi toksik ara ürünlerin birikiminin melanosit yıkımına yol açtığını ileri süren teoridir. Bu teoriyi destekleyen en önemli klinik bulgu, tirozin analogu olan bütilfenol ile temas eden işçilerin bir kısmında vitiligoya benzer kimyasal lökoderma oluşmasıdır^{1,44}.

Segmental olmayan vitiligoluların normal derilerinde, oksidatif hasarın belirteçleri olarak kabul edilebilecek vakuolizasyon ve dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir⁴⁵.

Segmental vitiligoluların lezyonlu ve normal derisinde, ayrıca kültüre edilmiş melanositlerde epidermal H₂O₂ (Hidrojen peroksit) birikimine yol açan düşük katalaz düzeyleri saptanmıştır^{46,47}.

Kültüre edilmiş melanositlerin fizyolojik H₂O₂ konsantrasyonlarında dendritlerini kaybettiği gösterilmiştir. Melanin ve katekolamin sentezi arasındaki kompleks ilişkilerin H₂O₂ tarafından bozulabileceği ileri sürülmüştür^{48,49}.

Son olarak reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıktığı, sitokin üretiminin yapıldığı, katekolaminlerin sentezlendiği, Ca²⁺ (Kalsiyum) metabolizmasının değişiklik gösterdiği yer olan mitokondrinin, melanosit yıkımındaki önemine dikkat çekilmiştir⁵⁰.

4-Patogeneze ilişkin yeni görüşler

a.Apoptozis

Vitiligonun melanosit yıkımı ile giden bir hastalık olduğuna inanılsa da bu yıkımı belgeleyen nekroz belirteçleri azdır. Vitiligo lezyonlarının çevresinde akut inflamasyon belirtilerine nadiren rastlanır²⁰. Buradan hareketle melanosit yıkımında programlı hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozisin rolü olabileceği savunulmuştur.

Apoptozis immün sitokinler ve bazı kimyasalları da içeren birçok faktörün indükleyebildiği bir süreçtir⁵¹.

Apoptozis regülasyon moleküllerinden olan Bcl-2 ve Bax proteinlerinin melanositlerdeki ekspresyonu ve modülasyonunu araştıran bir çalışmada, vitiligoluların melanositlerinde nor-

mal kontrol hücreler ile karşılaştırılabilir apoptozis yatkınlığı elde edilmiştir⁵².

Bir başka çalışmada ise nitrik oksit indüklediği apoptozisin melanosit sayısında azalmanın nedeni olabileceği gösterilmiştir⁵³.

b.Epidermal mikroçevrenin rolü / sitokinler

Melanositler ile keratinositlerin birlikte oluşturduğu epidermal melanin ünitenin melanosit yaşam ve fonksiyonları üzerindeki etkisine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur^{54,55}.

Keratinositlerden salınan sitokinlerin önemine dikkat çeken çalışmalarda, IL-1 α , IL-6, TNF- α , TGF- β 'nin melanositler üzerine parakrin inhibitör etkileri ortaya konmuştur^{56,57}.

Melanosit sentezinde indükleyici rolleri bilinen CSF (Kloni stimüle edici faktör), GM-CSF (Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör) ve bFGF'i (Temel fibroblast büyütmü faktör) de kapsayan bir immünohistokimyasal çalışmada; vitiligolu deride CSF, GM-CSF ve bFGF ekspresyonu azalmış olarak bulunurken, melanosit inhibitörü sitokinlerden IL-6 ve TNF- α ekspresyonu artmış olarak saptanmıştır⁵⁸⁻⁶⁰.

c.Defektif adhezyon teorisi

Vitiligo olgularında lezyonların başlamasından önce travma, bası, tekrarlayan friksiyon, ekzorasyon gibi lokal faktörlerin varlığı bilinmektedir. Buradan hareketle melanosit adhezyonunda defektlerin hastalığın ortaya çıkmasına yol açtığı ileri sürülmüştür⁶¹.

Vitiligo hastalarında lezyonlu derideki bazal membran ve papiller dermiste bir ekstrasellüler matris proteini olan tenaskin miktarında artış saptanmış; bu artışın melanositlerin fibronektine adhezyonunu engelleyerek yıkımlarına yol açtığı savunulmuştur⁶².

d.Yeni entegre teori

Segmental olmayan vitiligonun patogenezi, otoimmün, nöral, ototoksik teoriler ile melanosit ayrılması ve transepidermal eliminasyonunu kapsayan yeni bir entegre teori savunulmuştur. Buna göre vitiligo, friksiyon veya olası diğer streslere melanositlerin bazal tabakadan ayrılması ve transepidermal kayıp gibi değişik yanıtlar veren primer melanositöratik bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Katekolaminler ve reaktif oksijen ürünleri, melanositlerin dendrit oluşumunu azaltırlar. Genetik yatkınlığı olan bireylerde adhezyon defektleri ve dentrisitedeki 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 olgular, vitiligo kliniği ile ortaya çıkarken, daha hafif seyreden olgular gizli kalır⁴⁸.

Bu teoriyi ileri süren Gauthier ve arkadaşları, segmental vitiligonun ise genetik yatkınlığı olan bireylerde somatik mozaizm sonucu sınırlı bir alanda ortaya çıktığını savunmuşlardır.

Sonuç olarak vitiligonun etyopatogenezi, ileri sürülen çeşitli teorilerin varlığına rağmen net olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın, bu teoriler içerisinde yer alan birçok faktörün katıldığı kompleks bir sürecin sonunda ortaya çıktığı görüşü daha hakim görünmektedir.



Kaynaklar

1. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y: Vitiligo. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. 5. Baskı. New York, McGraw-Hill, 1999;949-960.
2. Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrews' Diseases of the Skin*, 9.Baskı. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2000;1057-1068.
3. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA: Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:948-954.
4. Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR: Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1992;31: 621-623.
5. Halder RM: Childhood vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:899-906.
6. Handa S, Dogra S: Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatric Dermatol* 2003;20:207-210.
7. Finco O, Cuccia M, Matinetti M: Age of onset in vitiligo: Relationship with HLA supratypes. *Clin Genet* 1991;39:48-54.
8. Tastan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, Inal A: Association of HLA Class 1 antigens and HLA Class 2 alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 2004;17:181-184.
9. Ongena K, Van Geel N, Naeyaert JM: Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003;16:90-100.
10. Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R: Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* 1994;188:269-275.
11. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M: High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994;74:120-123.
12. Bystry JC: Serum antibodies in vitiligo patients. *Clin Dermatol* 1989;7:136-145.
13. Naughton GK, Eisinger M, Bystry JC: Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983;81:540-542.
14. Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yeheskel G, Youini P, Fishman P: Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol* 1996;105:84-88.
15. Kemp EH, Gawkrödger DJ, MacNeil S, Watson PF: Detection of tyrosinase autoantibodies in patients with vitiligo using 35 S-labeled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. *J Invest Dermatol* 1997;109:69-73.
16. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF: Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol* 1997;109:495-500.
17. Lang KS, Caroli CC, Muhm A: HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol* 2001;116: 891-897.
8. Cui J, Arita Y, Bystry JC: Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993;100:812-815.
19. Gilhar A, Zelickson B, Ulman Y, Etzioni A: In vivo destruction of melanocytes by the IgG fraction of serum from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1995;105:683-686.
20. Le Poole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK: Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996;148:1219-1228.
21. Merimsky O, Shoenfeld Y, Fishman P: The clinical significance of antityrosinase antibodies in melanoma and related hypopigmentary lesions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:227-236.
22. Al Badri AM, Todd PM, Garioch JJ: An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;170:149-155.
23. Ogg GS, Dunbar PR, Romero P, Chen JL, Cerundolo V: High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998;188:1203-1208.
24. Grimes PE: T cell profiles in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:196.
25. Mozzanica N, Villa ML, Foppa S, Vignati G: Plasma α -MSH, β -endorphin, met-enkephalin and natural killer cell activity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1992;26: 693-700.
26. Caixia T, Hongwen F, Xiran L: Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 1999;21:59-62.
27. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF: Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α and IFN- γ release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997;108:527-529.
28. Al Badri AM, Foulis AK, Todd PM: Abnormal expression of MHC-2 and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;169:203-206.
29. Yu-Ling L, Chia-Li Y, Hsin-Su Y: IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:969-973.
30. Le Poole IC, Stennet LS, Bonish BK, Dee L: Expansion of vitiligo lesions associated with reduced epidermal CDw60 expression and increased expression of HLA-DR in perilesional skin. *Br J Dermatol* 2003;149:739-748.
31. Rochelle LMM, Neil HS, Eddy Y, Suryaprakash S: Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART-1 and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2003;121:550-556.
32. Orecchia G: *Neural Pathogenesis. Vitiligo*. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. Oxford, Blackwell Science, 2000:142-150.
33. Kovacs SO: Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-666.
34. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2.Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000:1033-1037.
35. Liu PY, Bondesson L, Löntz W, Johansson O: The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Arch Dermatol Res* 1996;288:670-675.
36. Caixia T, Daming Z, Xiran L: Levels of neuropeptide Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 2001;27:178-182.
37. Caixia T, Daming Z, Xiran L: Levels of β -endorphin in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 2001;26:62-66.
38. Karababa MA: Vitiligo etiopatogenezinde β -endorfin ve depresyon ilişkisi. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Dermatoloji ABD. Kayseri 2000.
39. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem* 2000;108:262-267.
40. Falabella R, Barona MI, Echeverri IC, Alzate A: Substance P may play a part during depigmentation in vitiligo. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:355.
41. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Orecchia G: Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phases of non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000;13:28-32.
42. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S: Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res* 2003; 16:111-116.
43. Morrone A, Picardo M, De Luca C, Terminali O: Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992;5:65-69.
44. Thorneby AK, Sterner O, Hansson C: Tyrosinase-mediated formation of a reactive quinone from the depigmenting agents, 4-tert-butylphenol and 4-tert-butylcatechol. *Pigment Cell Res* 2000;13:33-38.
45. Moellman G, Klein SA, Schollay DA, Nordlund JJ: Noncellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1982;79:321-330.
46. Maresca V, Roccella F, Camera E, Del Porto G: Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997;109:310-313.
47. Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A: Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res* 1998;11:81-85.
48. Gauthier Y, Muriel CA, Taieb A: A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003;16:322-332.
49. Schallreuter UK, Moore J, Wood JM, Beazley WD: Epidermal H2O2 accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH4) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH4-dependent processes? *J Invest Dermatol* 2001; 116:167-174.
50. Dell'Anna ML, Maresca V, Briganti S, Camera E: Mitochondrial

- impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:908-913.
51. Huang CL, Nordlund JJ, Boissy R: Vitiligo: a manifestation of apoptosis? *Am J Clin Dermatol* 2002;3:301-308.
 52. Van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, Le Poole IC: Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol* 2000;143:573-581.
 53. Ivanova K, Van Den Wijngaard R, Gerzer R, Lamers WH, Das PK: PP-33 Nitricoxide-induced detachment of human melanocytes from extracellular matrix components is dependent on cyclic GMP: Significance in vitiligo pathology. *Pigment Cell Res* 2003;16:604.
 54. Gordon PR, Mansur CP, Gilchrist BA: Regulation of human melanocyte growth, dendricity and melanization by keratinocyte derived factors. *J Invest Dermatol* 1989; 92:565-572.
 55. Kondo S: The roles of keratinocyte-derived cytokines in the epidermis and their possible responses to UVA irradiation. *J Invest Dermatol* 1999;4:177-183.
 56. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ: Interleukin 1- α and 6 and tumor necrosis factor- α are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1991;96:180-185.
 57. Martinez EM, Jimenez CC, Beerman F, Aparicio P: TGF- β 1 inhibits basal melanogenesis in B16/F10 mouse melanoma cells by increasing the rate of degradation of tyrosinase and TRP-1. *J Biol Chem* 1997; 272:3967-3972.
 58. Imokawa G, Yada Y, Kimura M, Morisaki N: Granulocyte/macrophage colony stimulating factor is an intrinsic keratinocyte-derived growth factor for human melanocytes in UVA-induced melanosis. *Biochem J* 1998;313:625-31.
 59. Puri N, Van der Weel MB, De Wit FS, Asghar SS: Basic fibroblastic growth factor promotes melanin synthesis by melanocytes. *Arch Dermatol Res* 1996;288:633-635.
 60. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G: New insights into the pathogenesis of vitiligo: Imbalance of epidermal cytokines at the sites of lesions. *Pigment Cell Res* 2002;15:87-92.
 61. Morelli JG, Yohn JJ, Zekman T, Norris DA: Melanocyte movement in vitro: role of matrix proteins and integrin receptors. *J Invest Dermatol* 1993;101:605-608.
 62. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK: Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol* 1997;137:171-178.