

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**VİTİLİGO HASTALARINDA SERUM GRANULİZİN VE
KATEPSİN-L DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cemre YAZAR

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2022

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**VİTİLİGO HASTALARINDA SERUM GRANULİZİN VE
KATEPSİN-L DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cemre YAZAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Atiye AKBAYRAK

TOKAT

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman her koşulda yanımda olan, anlayış ve özveriyle yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Atiye Akbayrak'a teşekkürlerimi sunarım. Oluşturduğu huzurlu çalışma ortamında bilgi ve tecrübelerini paylaşan, ilgisi ve desteğiyle güç veren anabilim dalı başkanımız değerli hocam Sayın Doç. Dr. Havva Yıldız Seçkin'e teşekkürlerimi sunarım. Bilgisinden, deneyimlerinden ve farklı bakış açısından faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ömer Kutlu'ya teşekkürlerimi sunarım. Kendisiyle iki yıl birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bu sebeple şanslı hissettiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Zennure Takcı'ya teşekkürlerimi sunarım. Çalışma süresince biyokimya laboratuvarının kullanımı için gerekli izinlerdeki desteği ve katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel Özmen'e teşekkür ederim. Bu çalışmanın istatistiğinde yardımcı olan Öğr. Gör. Yunus Emre Kuyucu'ya teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan keyif aldığım kliniğimizin doktor, hemşire ve personeline teşekkür ederim. Sevgi, ilgi ve sabırla beni yetiştiren, daima mutlu olmam için çabalayan canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Vitiligo, melanositlerin selektif yıkımı ile karakterize olan, cilt ve mukozalarda keskin sınırlı, depigmente makül ve yamalarla seyreden kronik edinsel bir pigmentasyon hastalığıdır. Etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte birçok teori öne sürülmüş olup, bunların arasından en kabul gören otoimmün teoridir. Hastalığın patogenezinde doğal öldürücü hücre ve melanosit spesifik CD8⁺ T hücre aracılı sitotoksikite rol oynar. Granulizin, perforinle sinerjistik hareket ederek apoptozisi indükleyen, sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerin granüllerinde bulunan sitolitik bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumlarında da bulunan granulizin seviyesinin bu hücrelerin aktivitesindeki artışla birlikte yükseldiği gösterilmiştir. Katepsin-L, insanlarda apoptozis, major histokompatibilite kompleks sınıf II aracılı antijen sunumu, epidermal homeostaz gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alan lizozomal proteazdır. Katepsin-L, sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücre aracılı immün yanıtın oluşmasında da önemli rol oynamaktadır. Birçok inflamatuvar ve neoplastik cilt hastalığında katepsin-L ekspresyonunda yükseklik saptanmıştır. Bu çalışmada vitiligo hastalarında serum granulizin ve katepsin-L düzeyleri ölçülerek bu moleküllerin hastalık patogenezindeki rolleri ile hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma 46 vitiligo hastası ve 46 kişilik kontrol grubu olmak üzere 92 gönüllü ile yürütüldü. Vitiligo grubunda hastalık şiddeti ve aktivitesi sırasıyla, VASI ve VIDA yöntemleri ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve hasta grubunun hastalığına yönelik veriler sorgulanarak kaydedildi. Ayrıca her iki grubun serum granulizin ve katepsin-L düzeyleri Elisa yöntemiyle ölçüldü. Her iki grupta da eşlik eden otoimmün, alerjik ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalığı olanlar granulizin ve katepsin-L düzeylerini etkileyebileceğinden çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan her iki grup da 46 bireyden oluşmakta olup, hasta grubunun yaş (31,22±10,91), cinsiyet (K/E=1,1) ve vücut kitle indeksi (25,7±3,6) ile kontrol grubunun yaş (32,72±9,47), cinsiyet (K/E=1) ve vücut kitle indeksi (25,22±3,57) benzerdi. Vitiligo klinik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında 27 hastada (%58,7)

yaygın, 12 hastada (%26,1) akral/akrofasiyal ve 7 hastada (%15,2) fokal vitiligo mevcuttu. Ortalama hastalık süresi $5,51 \pm 5,01$ yıl ve başlangıç yaşı $25,84 \pm 12,12$ yıl olarak saptandı. En sık hastalık başlangıç yeri baş-boyun (n=18) idi. VASI skoru ortanca değeri 1 (0,1-46,15) iken; VIDA skoru 5 hastada (%10,9) -1, 10 hastada (%21,7) 0, 1 hastada (%2,2) +1, 8 hastada (%17,4) +2, 7 hastada (%15,2) +3 ve 15 hastada (%32,6) +4 olarak saptandı. Halo nevüs 2 (%4,3), lökotişi 25 (%53,8), köbner fenomeni 10 (%21,7) ve mukoza tutulumu 9 hastada (%19,6) mevcuttu. Kırk altı hastanın 12'sinde (%26,1) ailede vitiligo öyküsü mevcut olup, ailede vitiligo varlığı, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,003$). Vitiligo hastalarında ortalama serum granulizin düzeyi ($45,53 \pm 31,42$ ng/ml) kontrol grubuna ($34,26 \pm 21,53$ ng/ml) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,048$). Hasta grubunda serum granulizin düzeyi ile VIDA ve VASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı. Vitiligo hastalarında ortalama serum katepsin-L düzeyi ($13,98 \pm 10,84$ ng/ml) kontrol grubuna ($9,61 \pm 6,92$ ng/ml) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,024$). Hasta grubunda serum katepsin-L düzeyi ile VIDA ve VASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı.

Granulizin ve katepsin-L vitiligo patogenezinde rol oynayabilen moleküller olmakla birlikte, düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında ilişki bulunmamaktadır. Bu moleküllerin vitiligo patogenezindeki rolüne yönelik daha geniş kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo, granulizin, katepsin-L, otoimmünite, hücrel immünite

Destekleyen Kurumlar: GOÜ-BAP 2021/03

ABSTRACT

Vitiligo is a chronic acquired pigmentation disease characterized by selective destruction of melanocytes, with sharply demarcated, depigmented macules and patches on the skin and mucous membranes. Although its etiology is not clearly known, many theories have been proposed, and the most accepted one is the autoimmune theory. Natural killer cell and melanocyte-specific CD8⁺ T cell mediated cytotoxicity play a role in the pathogenesis of the disease. Granulysin is a cytolytic protein found in the granules of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells, which acts synergistically with perforin to induce apoptosis. It has been shown that the level of granulysin, which is also found in the serum of healthy individuals, increases with the increase in the activity of these cells. Cathepsin-L is a lysosomal protease involved in various physiological processes such as apoptosis, major histocompatibility complex class II mediated antigen presentation, and epidermal homeostasis in humans. Cathepsin-L also plays an important role in the formation of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cell-mediated immune response. Increased cathepsin-L expression has been found in many inflammatory and neoplastic skin diseases. In this study, it was aimed to measure the serum granulysin and cathepsin-L levels in vitiligo patients and to evaluate the roles of these molecules in the pathogenesis of the disease and their relationship with disease activity and severity.

The study was carried out with 92 volunteers, including 46 vitiligo patients and 46 control group. Disease severity and activity in the vitiligo group were evaluated by VASI and VIDA methods, respectively. The demographic characteristics of the patient and control groups and the data on the disease of the patient group were questioned and recorded. In addition, serum granulysin and cathepsin-L levels of both groups were measured by Elisa method. In both groups, those with concomitant autoimmune, allergic and/or chronic inflammatory systemic and/or skin diseases were excluded from the study as they may affect granulysin and cathepsin-L levels.

Both groups included in the study consisted of 46 individuals. Age (31.22 ± 10.91), gender (F/M=1.1) and body mass index (25.7 ± 3.6) of the patient

group and age (32.72 ± 9.47), gender (F/M=1) and body mass index (25.22 ± 3.57) of the control group were similar. When vitiligo was classified according to clinical subtypes, 27 patients (58.7%) had common, 12 patients (26.1%) had acral/acrofacial and 7 patients (15.2%) had focal vitiligo. The mean disease duration was 5.51 ± 5.01 years and the age of onset was 25.84 ± 12.12 years. The most common disease origin was head and neck (n=18). While the median value of the VASI score was 1 (0.10-46.15); VIDA score was -1 in 5 patients (10.9%), 0.1 in 10 patients (21.7%) +1 in 1 patient (2.2%) +2.7 in 8 patients (17.4%) ,2) +3 and +4 in 15 patients (32.6%). Halo nevus was present in 2 (4.3%), leukotrichia in 25 (53.8%), Köbner's phenomenon in 10 (21.7%) and mucosal involvement in 9 (19.6%) patients. There was a family history of vitiligo in 12 of 46 patients (26.1%), and the presence of vitiligo in the family was statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p=0.003$). The mean serum granulysin level (45.53 ± 31.42 ng/ml) in vitiligo patients was statistically significantly higher than the control group (34.26 ± 21.53 ng/ml) ($p=0.048$). There was no statistically significant correlation between serum granulysin level and VIDA and VASI scores in the patient group. The mean serum cathepsin-L level (13.98 ± 10.84 ng/ml) in vitiligo patients was statistically significantly higher than the control group (9.61 ± 6.92 ng/ml) ($p=0.024$). There was no statistically significant correlation between serum cathepsin-L level and VIDA and VASI scores in the patient group.

Although granulysin and cathepsin-L are molecules that may play a role in the pathogenesis of vitiligo, there is no relationship between their levels and disease activity and severity. It may be beneficial to conduct more comprehensive prospective studies on the role of these molecules in the pathogenesis of vitiligo.

Keywords: Vitiligo, granulysin, cathepsin-L, autoimmunity, cellular immunity

Supported by GOÜ-BAP 2021/03

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Vitiligo.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyopatogenez.....	4
2.1.5. Klinik	9
2.1.6. Sınıflandırma	10
2.1.7. Eşlik Edebilen Klinik Durumlar	12
2.1.8. İlişkili Hastalık ve Sendromlar	14
2.1.9. Tanı	16
2.1.10. Histopatoloji.....	17
2.1.11. Ayırıcı Tanı.....	17
2.1.12. Klinik Seyir ve Prognoz.....	19
2.1.13. Tedavi	21
2.2. Granulizin	33
2.3. Katepsin L	34

3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	42
4.2. Hasta Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri	43
4.3. Hasta ve Kontrol Grubu Serum Granulizin ve Katepsin-L Düzeyleri	45
4.4. Serum Granulizin Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki.....	45
4.5. Serum Katepsin-L Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki.....	46
4.6. Hasta Grubunda Serum Granulizin ile Katepsin-L Düzeyi Arasındaki Korelasyon.....	46
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR	53
EK 1. Etik Kurul İzin	75

KISALTMALAR

6-BH4	6-Tetrahidrobiopterin
8-MOP	8-Metoksi Psoralen
CLA	Kutanöz lenfosit antijeni
CTL	Sitotoksik T lenfosit
CTLA 4	Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4
Gp100	Glikoprotein 100
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
JAK	Janus kinaz
MAL	Melanomla ilişkili lökoderma
MART-1	T hücresi tarafından tanınan melanom antijeni-1
MHC	Major histokompatibilite kompleks
MSR	Metionin sülfoksit redüktaz
NK hücre	Doğal öldürücü hücre
NSV	Nonsegmental vitiligo
PASI	Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2	Prostaglandin F2
PUVA	Psoralen ultraviyole A
ROS	Reaktif oksijen türleri
SJS	Stevens Johnson Sendromu
SV	Segmental vitiligo
TEN	Toksik epidermal nekroliz

TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
Treg	Regülatuar T hücresi
TRP 1	Tirozinaz ilişkili protein 1
TRP 2	Tirozinaz ilişkili protein 2
UV	Ultraviyole
VASI	Vitiligo alan şiddeti indeksi
VIDA	Vitiligo hastalık aktivite skoru
VKİ	Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Rezidüel depigmentasyon oranı	39



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Vitiligo sınıflandırılması	10
Tablo 2. Vitiligo ile muhtemel ilişkili hastalık ve sendromlar (alfabetik sırayla).....	14
Tablo 3. Vitiligonun ayırıcı tanısı	18
Tablo 4. Vitiligo hastalık aktivite skoru	40
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri	43
Tablo 6. Vitiligo hastalarının tanımlayıcı özellikleri	44
Tablo 7. Vitiligo hastalık aktivite skoru dağılımı.....	45
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu serum granülizin ve katepsin-L düzeyleri	45
Tablo 9. Hasta grubunda serum granülizin ve katepsin-L düzeyi arasındaki korelasyon	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo melanositlerin selektif yıkımı sonucu gelişen keskin sınırlı, depigmente makül ve yamalarla karakterize, deri ve mukozal membranların edinsel bir hastalığıdır (1, 2). Her yaşta görülebilir ve her iki cinsi eşit oranda etkiler (3).

Vitiligonun etyopatogenezi net olarak bilinmemekte olup, buna yönelik genetik, otoimmünite, oksidatif stres, inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve melanosit ayrışma mekanizmaları gibi birçok teori öne sürülmüştür (4). Otoimmün teori, özellikle yaygın vitiligoda olmak üzere, etyopatogeneizde en çok kabul gören teoridir (5). Vitiligo hastalarında melanositlere karşı otoantikörler yüksek prevelansta gözlenir. Ayrıca otoimmün hastalıklar genel popülasyonda %1-2 oranında görülürken, vitiligo hastalarında %10-15 gibi oldukça yüksek oranlarda gözlenir. Bunlar vitiligo patogenezinde otoimmünitenin rolünü destekleyen verilerdir (6). Vitiligoda hem doğal hem kazanılmış immünite rol oynar (7). Doğal immünite kolunda özellikle doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi aracılı sitotoksik T hücrelerin etkili olduğu gösterilmiş olup, NK hücreler melanosit stresine erken yanıttan sorumludur (8). Kazanılmış immünite kolunda ise melanosit spesifik CD8⁺ sitotoksik T hücreler rol oynamakta olup, bunlar melanosit hasarından başlıca sorumlu hücrelerdir (7).

Granulizin, sitotoksik T lenfositler (CTL) ve NK hücrelerin granüllerinde bulunan ve perforinle sinerjistik hareket ederek apoptozisi indükleyen, sitolitik bir proteindir (9, 10). Sağlıklı bireylerin serumlarında da belirli düzeyde bulunan granulizin seviyesinin bu hücrelerin aktivitesindeki artışla birlikte yükseldiği gösterilmiştir (9).

Katepsin-L en güçlü endopeptidazlardan biri olarak kabul edilen sistein proteazdır (11). Katepsin-L'nin epidermal homeostaz, kıl döngüsünün düzenlenmesi, major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II aracılı antijen sunumu gibi fizyolojik olaylarda önemli işlevleri vardır (11). Birçok inflamatuvar ve neoplastik deri hastalığında yüksek katepsin-L ekspresyonu saptanmıştır (12).

Bu çalışmada, vitiligo hastalarında serum granulizin ve katepsin-L düzeyleri ölçülerek bu moleküllerin vitiligo etyopatogenezindeki rolleri ile hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitiligo

2.1.1. Tanım

Vitiligo melanosit hücrelerinin selektif yıkımına bağlı gelişen keskin sınırlı, süt beyazı, skuamsız maküllerle karakterize, kronik, edinsel bir depigmentasyon bozukluğudur (13).

2.1.2. Tarihçe

Vitiligo ile ilişkili olabileceği düşünülen en eski bilgiler M.Ö. 1500'lü yıllara uzanmaktadır. Mısır Ebers papirüsünde deride renk değişikliğiyle giden iki tür cilt hastalığından bahsedilir. Bunlardan biri lepra, diğeri vitiligo olarak yorumlanabilir. Aynı yıllarda Hindistan'da yazılmış bir metin olan Atharva Veda'da benzer şekilde beyaz yamalarla seyreden cilt hastalığından bahsedilmiştir. Atharva Veda'nın bir tercümesinde 'kilas' terimi, 'vitiligo' olarak tanımlanmıştır. Hint literatüründe bulunan bir başka tıbbi derleme olan Charak Samhita (800 M.Ö.)'da Sanskritçe 'yayılan beyazlık' anlamına gelen 'svitra' adlı bir hastalıktan söz edilmektedir. Vitiligo teriminin ise ilk kez birinci yüzyılda Celsus'un 'De Medicina' isimli eserinde kullanıldığı düşünülmektedir (14). Vitiligonun, Latince 'leke' anlamına gelen vitium veya muhtemelen 'küçük leke' anlamına gelen 'vitulum'dan türetilmiş olduğu düşünülmektedir. Terimle ilgili diğeri bir düşünce ise, Latince buzağların beyaz parlak eti anlamına gelen 'vitellus' kelimesinden türetilmiş olabileceğidir (15).

2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligo depigmentasyonun en sık sebebidir (13). Dünya genelinde genel popülasyondaki tahmini prevalansı %0,1-2'dir (3, 16-21). Kadın ve erkeklerde eşit oranda gözlenmekle birlikte, kadınlar tedavi amaçlı daha sık başvurma eğilimindedir (3, 22).

Vitiligo klinik özelliklerine göre nonsegmental vitiligo (NSV) ve segmental vitiligo (SV) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (23). NSV, her yaşta görülebilmekle birlikte en sık görüldüğü yaş aralığı 10-30'dur (21, 24-26). Hastaların %25'inde 10 yaşından önce, yaklaşık yarısında 20 yaşından önce ve yaklaşık %70-80'inde 30 yaşından önce ortaya çıkmakla birlikte, ortalama başlangıç yaşı ailesel vitiligosu olanlarda daha erkendir (24-26). SV ise, NSV'den daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir (26), vakaların %87'sinin 30 yaşından önce, %41,3'ünün 10 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (27).

2.1.4. Etyopatogenezi

Vitiligo melanositlerin yıkımı ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır (28-30). Melanosit yıkımına yönelik genetik faktörler, otoimmünite, oksidatif stres, inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve melanosit ayrılma mekanizmaları olmak üzere birçok teori ortaya atılmıştır. Günümüzde vitiligonun otoimmün doğası hakkında fikir birliği olmakla birlikte, bu teorilerin hiçbirisi vitiligo fenotiplerini açıklamak için tek başına yeterli değildir. Bu nedenle birden fazla mekanizmanın ortaklaşa etkisinin olduğunu öngören 'yakınsama teorisi' veya 'bütünleşmiş teori' görüşü öne sürülmüştür (13, 29, 31-33).

-Genetik Faktörler

Vitiligo etyopatogeneziye yönelik yapılan çok sayıda çalışmada genetik faktörlerin rolünü destekleyen veriler elde edilmiştir (4). Vitiligo hastalarının akrabalarında da otoimmün hastalıkların daha sık gözlenmesi hastalığın genetik bileşenini desteklemektedir (13). Epidemiyolojik çalışmalar vitiligonun ailelerde kümelenme eğiliminde olduğunu göstermiştir (20, 34-36), ancak genetik risk mutlak değildir (4). Kuzey Amerika ve Birleşik Krallık'tan 2624 vitiligo probandının klinik özellikleri, ailesel kalıtım ve otoimmün bozukluklarla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, probandların kardeşlerinde vitiligo sıklığı %6,1 ile popülasyondaki sıklığın yaklaşık 18 katı bulunmuştur (20). Bu durum patogeneziye genetiğin önemli bir bileşen olduğunu göstermekle birlikte monozygotik ikizlerde vitiligo konkordansının sadece %23 bulunması genetik olmayan faktörlerin de patogeneziye önemli olduğunu göstermiştir (20). Bir dizi genetik çalışma sonucu vitiligo

gelişimine katkıda bulunan yaklaşık 50 gen lokusu gösterilmiştir (37). Bunların büyük çoğunluğu vitiligo patogenezindeki bağışıklık sisteminin kritik rolünü doğrular şekilde immün genlerdir. Bu genlerin bazıları doğal immünite (IFIH1, CASP7, NLRP1, TICAM1 ve diğerleri), bazıları kazanılmış immünite (CTLA4, CD80, HLA, GZMB, FOXP3 ve diğerleri) ile ilişkilidir. İmmunregülatuar proteinleri kodlayan bu genlere ek olarak melanosit proteinini kodlayan birkaç gen (TYR, OCA2, ve MC1R) bulunmaktadır (37, 38). TYR geni tarafından kodlanan tirozinaz, melanin biyosentezinde hız sınırlayıcı basamakları katalize eden bir enzimdir (39). Tirozinaz yaygın vitiligoda önemli bir otoantijendir (40).

Doğal immün sistemin bir düzenleyicisi olan, lösin bakımından zengin tekrar proteini 1'i kodlayan kromozom 17p13 üzerindeki NALP1 geni, otoimmün tiroid hastalığı gibi vitiligo ile ilişkili ve ilişkisiz birçok otoimmün hastalık ve otoinflamatuvar sendromlar ile bağlantılı bulunmuştur (41).

-Otoimmün Teori

Otoimmün veya otoinflamatuvar teori patogeneizde önde gelen ve güçlü kanıtlarla desteklenen bir hipotezdir (42). Nonsegmental vitiligolu hastalarda, hastaların kendisinde ve akrabalarında başlıca otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere lupus eritematozus, psoriasis, halo nevüs ve alopesi areata gibi otoimmün hastalıkların sıklığının artması ve UVA fotokemoterapisi, topikal ve oral kortikosteroidler gibi immünsüpresif tedavilere iyi yanıt alınması patogeneizde otoimmünitenin rol oynadığına dair ilk algıyı oluşturmuştur (43).

Patogenezinde öncelikle sempatik sinir disfonksiyonu olduğu düşünülen segmental vitiligoda da CD8⁺ T lenfosit ilişkili hücresel immün aracılı yanıtın hastalığın erken evrelerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada hasarlı ciltte artmış düzeyde interferon- γ (IFN- γ) ekspresyonu tespit edilmiş olup (44), hastalıkta immün sistemin hem doğuştan hem kazanılmış kolu etkileniyor gibi görünmektedir (4).

Doğal İmmünite

Vitiligoda doğal bağışıklık, kazanılmış bağışıklık ile oksidatif stres arasında köprü görevi görür (45). Doğal bağışıklık hücrelerinin melanosit ve keratinositlerden salınan, eksojen veya endojen olarak indüklenen stres sinyallerini algılayarak hastalığın erken evrelerinde aktive olduğu, kazanılmış ve hafıza immün yanıtının daha sonra devreye girdiği düşünülmektedir (7). Perilezyonel vitiligo/NSV derisinde NLRP1 ve IL-1 β immün boyanmasının ilerleyici hastalık ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösteren bir histopatolojik çalışma ile bu ilişki doğrulanmıştır (46). Vitiligolu hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derisindeki melanositlerin mikroçevresinde NK hücre infiltratları gösterilmiştir. NK hücrelerin melanosit stresine erken yanıtta sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler yüksek düzeyde granzim B eksprese etmekte olup, granzim B kaspaz yolağının aktivasyonu yoluyla sitotoksik etkisine ek olarak, otoanjienlerin üretimi ve sunumuyla da ilişkilendirilmiş bir moleküldür (8).

Kazanılmış İmmünite

Melanosit spesifik sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin melanosit yıkımında önemli rol oynadıkları birçok çalışmada gösterilmiştir (47). Histolojik olarak epidermis ve dermiste CD8⁺ T hücre infiltrasyonu saptanmasına ek olarak vitiligolu hastaların kanında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda sitotoksik CD8⁺ T hücre bulunduğu saptanmıştır (48). CD8⁺ T hücre reaksiyonunun şiddetinin hastalık şiddeti ile korele olduğu da gösterilmiştir (49). Ayrıca CD8⁺ T hücreleri kutanöz lenfosit antijenini (CLA) eksprese etmekte olup, perilezyonel bölgede CLA⁺ CD8⁺ T hücreleri önemli oranda bulunmaktadır (49). Bu hücrelerin perforin ve granzim-B ekspresyonu yoluyla melanosit yıkımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (50). CLA/HLA-DR/CD8⁺ dolaşan T hücrelerinin lezyonlu deriye göçü ve aktivasyonu melanosit apoptozunu indükler (45). Vitiligoda CD8⁺ T hücreler tarafından hedeflenen spesifik antijenler tanımlanmıştır ve bunlar öncelikle glikoprotein 100 (gp 100), T hücreleri tarafından tanınan melanom antijeni 1 (MART-1) , tirozinaz, tirozinaz ilişkili proteinler 1 ve 2 (TRP1 ve TRP2) gibi melanojenik yolağın proteinleridir (51-54).

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve IFN- γ gibi melanosit yıkımında başlıca rol oynayan birçok sitokin, CD8⁺ T hücreleri tarafından üretilir (55). TNF- α anahtar inflamatuvar mediatör olarak fonksiyon görmesine rağmen, vitiligo hastalarının lezyonlu derisinde ve kanında orta derecede arttığı gösterilmiştir (56). CXCL9 ve CXCL10 gibi IFN- γ ile indüklenen CXC kemokinlerinin de hasta serumunda arttığı bildirilmiştir (57). CXCL10 otoreaktif CD8⁺ T hücrelerinin epidermiste toplanmasına yol açar. CXCR3, CXCL9 ve CXCL10' un ortak reseptörüdür. Vitiligo hastalarında melanosit spesifik otoreaktif T hücrelerinin CXCR3'ü exprese ettikleri hem kanda hem lezyonlu deride gösterilmiştir (58). Fare modellerinde yapılan çalışmalar vitiligoda hipopigmentasyonun sürdürülmesi ve ilerlemesinde IFN- γ -CXCL10-CXCR3 ekseninin önemini göstermiştir (57). IFN- γ 'nın melanogenezi inhibe ettiği ve doğrudan melanosit apoptozunu indüklediği bildirilmiştir (59). Bu nedenle IFN- γ , IFN- γ reseptörü, JAK-STAT yolağı, CXCL10'u ve onun reseptörü CXCR3'ü hedefleyen tedaviler ilgi çekicidir. Yakın zamanda yapılan, fare modeli bir çalışmada CXCR3 tüketen otoantikorların otoreaktif T hücre sayılarını azaltabildiği, vitiligoyu önleyebildiği ve geriletebildiği gösterilmiştir (58, 60). Ayrıca iki JAK inhibitörü, tofasitinib ve ruxolitinib'in, iki ayrı vitiligo hastasında yoğun repigmentasyona neden olduğu bildirilmiştir (56, 61, 62).

Vitiligoda sitotoksik otoreaktif CD8⁺ T hücrelerinin patojenik rolüne ek olarak, regülatuar T hücrelerin (Treg'ler) hastalığın önlenmesi ve kontrolünde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (63). Melanomlu fareler ile yapılan bir çalışmada, melanom eksizyonu sonrası melanositlere karşı sitotoksik T lenfosit hafıza yanıtı oluştuğu ve Treg'lerden yoksun bu farelerde vitiligo geliştiği gözlenmiştir. Bu durum Treg'lerin melanositlere karşı otoimmüniteyi önleyebileceği sonucunu doğurmuştur. (64). Melanosit yıkımında rol alan otoreaktif sitotoksik lenfositlerin etkisini artıran self tolerans kaybının mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Periferik Treg'lerin baskılayıcı etkilerinin incelendiği bir çalışmada 15 vitiligo hastasının 7'sinde fonksiyonel defekt gösterilmiştir (65).

-Oksidatif Stres Hipotezi

Vitiligonun patogenezi üzerine yapılan araştırmalar oksidatif stresin melanositlerin yıkımında başlatıcı olay olabileceğini düşündürmektedir (66, 67).

Strese yanıt olarak melanositlerden reaktif oksijen türleri (ROS) salınır (4). Vitiligoda hem endojen hem de eksojen uyaranlar ROS üretebilir (33). Aktif vitiligolu hastaların epidermisinde hücre içi redoks durumunda bir dengesizlik ve hem enzimatik hem enzimatik olmayan antioksidanlarda önemli oranda azalma gösterilmiştir (68). Vitiligolu hastaların periferik kanında düşük katalaz ve glutatyon, yüksek süperoksit dismutaz ve ksantin oksidaz seviyeleri bulunmuştur (69). Pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengesizliğin, melanositlerin eksojen pro-oksidan uyaranlara duyarlılığının artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir (70-72). ROS'un artışı sırayla DNA hasarı, protein oksidasyonu ve parçalanması ile lipid peroksidasyonuna neden olur. Böylelikle hücrel fonksiyonlar bozulur (72, 73).

Vitiligo hastalarının lezyonlu derisinde 6-tetrahidrobiopterininin (6-BH4) hatalı geri dönüşümü, artan hidrojen peroksit üretimi ve azalmış katalaz seviyeleri gösterilmiştir (66, 67, 74). Değişen tetrahidrobiopterin homeostazı, toksik metabolitlerin (örn; 6-BH4 ve 7-tetrahidrobiopterin) ve hidrojen peroksit düzeylerinin artmasına, hücre ölümüne katkıda bulunabilen ve hidrojen peroksitin uzaklaştırılmasında anahtar enzim olan katalaz düzeylerinin azalmasına neden olabilir (75).

Oksidatif stres doğal bağışıklık yanıtının aktivasyonu yoluyla yatkın bireylerde melanosit yıkımına katkıda bulunabilir (13, 76). Reaktif oksijen türleri tehlike sinyalleri olarak hareket edebilir ve makrofajlar, NK hücreler ve inflamatuvar dendritik hücreler gibi doğal bağışıklık hücrelerinin lokal olarak toplanmasıyla sonuçlanan inflamasyonu başlatmak üzere reseptörleri aktive eder (33).

-Nöronal Hipotez

Nöronal hipotez, pigment hücrelerinin yakınında bulunan sinir uçlarının melanositler için sitotoksik olan nörokimyasal bir mediatör salgıladığını varsayar (77). Bu hipotez segmental vitiligoda depigmente alanların dağılımının, segmentler nerdeyse hiçbir zaman tam olarak dermatomal olmasa bile, dermatomlarla ilişkili olmasıyla desteklenmektedir (77, 78). Ayrıca viral ensefalit, Horner sendromlu multiple skleroz ve periferik sinir hasarı gibi nörolojik bozuklukları takiben gelişen vitiligo olguları bildirilmiştir (77, 79). Laboratuvar bulguları da nöronal hipotezi

desteklemektedir. Akson dejenerasyonu vitiliginöz derinin dermal sinirlerinde görülmüş, ancak normal derinin dermal sinirlerinde görülmemiştir (80). İmmünohistokimyasal çalışmalar ile vitiligo lezyonlarını çevreleyen derideki sinir uçlarında, sinir büyüme faktörlerinin ve nöropeptitlerin ekspresyonunda anormallikler gösterilmiştir (81). Aktif vitiligolu hastalarda belirli nöropeptitlerin kan seviyeleri artar (82, 83).

-Melanositoraji Hipotezi

Bu teori vitiligodaki melanosit kaybının bazal membrandaki kronik melanosit ayrılmasına ikincil olduğunu öne sürer. Nedenleri arasında travma, ROS, otoimmün defektler ve hücre adezyonunun bozulmasına yol açan hücre dışı matriks proteinlerinin anormal sentezi sayılabilir (84, 85).

2.1.5. Klinik

Aseptomatik, normal veya hiperpigmente deri ile çevrili, keskin sınırlı, beyazımsı makül veya yama en tipik görünümüdür (86). Yamalar nadiren kaşıntılı ve inflamatuvar sınırlarla çevrili olabilir (28). Sıklıkla yüz ve ekstremiteler gibi görünür alanlarda ve simetrik olarak yerleşir (30). Kıllı alanlar etkilendiğinde kıl folikülleri tipik olarak beyazdır (86).

Başlangıç lezyonları en sık eller, ön kollar, ayaklar ve yüzde görülür. Lezyonlar sentrifugal olarak öngörülemez bir hızla yayılır ve mukozal membranlar dahil olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. En sık yüz, göğüs üst kısmı, el dorsalleri, axilla ve inguinal bölge etkilenmekle birlikte, hastalık gözler, burun, ağız, kulaklar, meme başları, umblikus, penis, vulva ve anüs gibi vücut orifislerinin etrafını tutma eğilimindedir. Ayrıca diz ve dirsekler gibi travma alanları da etkilenir. Vitiligo lezyonları özellikle koyu tenlilerde belirgindir (87). Vitiligo açık tenli hastalarda genellikle ilk olarak güneşe maruz kalan yerlerde fark edilir. Bunun nedeni normal derinin bronzlaşmasıdır (30). Şiddetli güneş yanığı, gebelik, kutanöz travma ve stres gibi bir takım faktörler, hastalığın başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur (88, 89).

2.1.6. Sınıflandırma

Vitiligo 2011 yılında gerçekleştirilen ‘Vitiligoda Global Konular Konsensus Konferansı (The Vitiligo Global Issues Consensus Conference)’nda en güncel haliyle sınıflandırılmıştır (Tablo 1.) (28, 86).

Tablo 1. Vitiligo sınıflandırılması (28, 86)

Vitiligo Tipi	Alt Tip
Nonsegmental Vitiligo (NSV)	Yaygın
	Akral/ akrofasyal
	Mukozal (en az iki alan)
	Universal
Segmental Vitiligo (SV)	Unisegmental
	Bisegmental
	Plurisegmental
Miks Vitiligo	SV ve NSV kombinasyonu
Sınıflandırılmayan	Fokal
	Mukozal (tek alan)

-Nonsegmental Vitiligo

Yaygın: Bilateral, sıklıkla simetrik yerleşimli, basınç, travma veya sürtünmeye maruz kalan alanlarda, vücut yüzeyinde rastgele dağılım gösteren depigmente makül ve yamalarla karakterizedir. Çocuklukta veya genç yetişkinlikte başlayabilir (28).

Akral/Akrofasiyal: Distal ekstremiteler ve/veya yüz ile sınırlı maküller ile karakterizedir. Parmak distallerinin ve yüzdeki açıklıkların depigmentasyonu ayırt edici özelliğidir. Diğer vücut bölgelerinin tutulumuyla yaygın veya universal vitiligoya ilerleyebilir (28).

Mukozal (en az 2 bölge): Oral ve/veya genital mukoza tutulumuna deri tutulumu eşlik eder (86).

Universal: Vücut yüzey alanının %80-90'ı etkilenmiştir (86).

-Segmental Vitiligo

Unisegmental: Tek dermatomal alanda sınırlı depigmente makül ve yamalar şeklinde görülür (86).

Bisegmental: İki dermatomal alan tutulur, bilateral veya unilateral olabilir (86).

Plurisegmental: Çok sayıda dermatomal alan tutulur, bilateral veya unilateral olabilir (86).

-Miks Vitiligo

SV ve NSV kombinasyonu: SV ve NSV lezyonları bir aradadır. SV olarak başlar, en az 6 ay sonra NSV tabloya eklenir (86).

-Sınıflandırılmayan Vitiligo

Fokal: Segmental dağılım göstermeyen izole maküller görülür. Bu sınıfa dahil edilmek için 2 yıl süreyle NSV'ye dönüşüm izlenmemelidir (86).

Mukozal (tek bölge): Genital veya oral mukozadan biri etkilenir (86).

Bazı durumlarda hastalığı NSV ya da SV klasik formlarına dahil etmek güçtür (4). Bu durumlar;

Punktat vitiligo: Vücudun herhangi bir yerinde, keskin sınırlı 1-1,5 mm boyutlarında punktata depigmente maküllerden oluşan vitiligo lezyonlarını tanımlamaktadır (4). Bu lezyonlar klasik vitiligo makülleri ile birliktelik göstermiyorsa lökoderma punktata olarak adlandırılır (90).

Hipokromik vitiligo veya vitiligo minör: Yüzde ve boyunda seboreik dağılım gösterebilen, gövde ve saçlı deride hipopigmente maküllerle karakterizedir (91).

Foliküler vitiligo: Etrafindaki epidermiste depigmentasyonun olmadığı lökotrişiyi ifade eder (92).

2.1.7. Eşlik Edebilen Klinik Durumlar

Halo Nevüs

Sutton nevüs olarak da bilinir. Genellikle simetrik, yuvarlak veya oval depigmentasyon halkası ile çevrili melanositik bir nevüstür. Bu pigment kaybı sıklıkla nevüs antijenlerine karşı gelişen T hücre aracılı bağışıklık yanıtı yoluyla merkezi nevüsün kendiliğinden gerilemesiyle sonuçlanır (93). Halo nevüs 6-15 yaş arasındaki beyaz çocukların yaklaşık yüzde 5'inde görülmektedir (94, 95). Çok sayıda nevüsü olan ve kişisel veya ailesel vitiligo öyküsü olanlarda daha yüksek insidansa sahiptir. Halo nevüsler en sık sırtta yerleşir ve olguların yaklaşık yarısında çoklu lezyon görülür (94, 96).

Lökotrişi

Beyaz kıl olarak tanımlanmaktadır. Lökotrişi varlığı medikal tedaviler için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir (97). Vitiligoda repigmentasyon olası üç kaynaktaki mevcut melanositlere bağlıdır. Bunlar kıl folikülü, lezyonların sınırı ve depigmente alanlardaki etkilenmemiş melanositlerdir. Bunlar içerisindeki ana kaynak ise kıl folikülüdür. Bu nedenle lezyonlu deride beyaz kılların varlığı veya yokluğu repigmentasyonun tahmini için önemli bir parametredir (98). Vitiligoda lökotrişi görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %11,5 ile %44 arasında bildirilmiştir (97). Lökotrişi segmental vitiligolu hastalarla daha yüksek oranda ilişkilendirilmiştir. 82 segmental vitiligo hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların tamamında (%100) lökotrişi saptanırken (98); 308 segmental vitiligolu hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise 101 hastada (%48,6) polyozis gözlenmiştir (27).

Köbner Fenomeni

Tekrarlayan mekanik travma (sürtünme) ve kaşıma, kronik basınç veya kesikler gibi diğer fiziksel travma türlerinin tetiklediği alerjik veya irritan reaksiyonlarla boyun, dirsekler ve ayak bilekleri gibi alanlarda vitiligo tetiklenebilir. Travma alanlarında yeni lezyonların gelişimini tanımlayan köbner fenomeni 'izomorfik yanıt' olarak da bilinir. Köbner fenomeni vitiligo hastalarının %20-60'ında gözlenir (99).

Odyolojik Anormallikler

Melanositler stria vaskulariste, işitsel reseptörlerde, vestibüler organ ve iç kulağın endolenfatik kesesinde bulunur. Kulak yerleşimli bu melanositlerin işlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte melaninin yarı iletken olduğu, fonik, akustik ve elektriksel uyarıya yanıt verebildiği, enerji formlarını dönüştürme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca iç kulaktaki melanin hücre içi kalsiyum tamponu ve temel kalsiyum deposu olarak işlev görür. Literatürdeki veriler ışığında melaninin, işitsel sistemin yapı ve işlevinin başlatılmasında ve sürdürülmesinde, iç kulakta işitsel uyarının iletiminin düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (100).

Vitiligo ve işitme kaybı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda işitme kaybı sıklığı %4 ile %20 arasında bulunmuştur (86). İşitme kaybının hastaların yaşı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (101, 102). Aslan ve ark. (101)'nın çalışmasında vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiği vitiligolu hastalarda yüksek oranda işitme kaybı olduğu gösterilmiştir.

Oküler Bulgular

Koroid ve retina pigment epiteli, iyi diferansiye melanositlerin varlığı bakımından deri ile benzerlik gösterir. Gözdeki bu melanositler retinoid üretimine ve ultraviyole (UV) ışınlarla karşı korunmaya yardımcı olur. Literatürde vitiligoda gözlenebilen oküler bulgularla ilgili sınırlı sayıda veri bulunmakla birlikte, vitiligo ile oküler hastalıklar arasındaki ilişkili iyi bilinmektedir (86). Vitiligo hem Vogt-Koyanagi-Harada sendromunun (103) hem de sempatik oftalminin bir bileşenidir (104). Vitiligo ile üveit arasında da iyi bilinen bir ilişki bulunmaktadır. Nordlund ve ark. (105)'nin yapmış olduğu 107 aktif üveit hastasının dahil edildiği bir çalışmada, idiyopatik üveiti olan hastaların küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir yüzdesinde vitiligo saptanmıştır. Vitiligo hastalarındaki oküler anormallikleri incelemek üzere yapılan bir başka çalışmada ise iriste hipopigmente spotlar, ön kamarada pigmentasyon, retina pigment epitelinde hipopigmentasyon, koryoretinal dejenerasyon ve üveit gibi geniş yelpazede birçok oküler bulgu bildirilmiştir (106).

2.1.8. İlişkili Hastalık ve Sendromlar

Otoimmün Hastalıklar

Vitiligo başta otoimmün hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Tablo 2.). Bunlar arasında en iyi bilineni otoimmün tiroid hastalıklarıdır (3). İlişkili diğer otoimmün hastalıklar arasında alopesi areata, pernisyöz anemi, romatoid artrit, psoriasis, sistemik lupus eritematozus, atopik dermatit, Addison hastalığı, myastenia gravis, Sjögren sendromu ve insüline bağımlı diyabetes mellitus bulunmaktadır (107). Yaygın vitiligolu olup pozitif aile öyküsü olan hastalarda eşlik eden otoimmün hastalık oranı segmental vitiligoya kıyasla oldukça yüksektir (2, 108).

Tablo 2. Vitiligo ile muhtemel ilişkili hastalık ve sendromlar (alfabetik sırayla)

Yaygın ilişkili olanlar	Seyrek ilişkili olanlar
Addison hastalığı	Alezzandrini sendromu
Alopesi areata	APECED sendromu
Atopik dermatit	Astım
Diyabetes mellitus	Ataksi-telenjiektazi
Halo nevüs	Bazex sendromu (Paraneoplastik akrokeratoz)
Hipoakuzi	Dopa yanıtı distoni
Hipoparatiroidizm	Disgamaglobulinemi
İktiyozis	HIV
Kronik ürtiker	İnflamatuvar barsak hastalığı
Oküler anomaliler	Kabuki sendromu
Pernisyöz anemi	Kaposi sarkomu
Psoriasis	Melanom
Romatoid artrit	Melanom dışı cilt kanseri
	MELAS sendromu
	Miyastenia gravis
	Morfea
	Multiple skleroz
	Pemfigus vulgaris
	Sarkoidoz
	Schmidt sendromu
	Sistemik lupus eritematozus
	Turner sendromu
	Yirmi tırnak distrofisi
	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu

Melanom

Vitiligolu hastalarda melanom riskinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (109, 110). Bu hastalardaki melanom prevalansındaki azalma melanositlere karşı gelişen immün yanıt ile ilişkilendirilmiştir (110). Melanom hücrelerinin ve normal melanositlerin tirozinaz, TRP-1, TRP-2, gp100 ve MART-1 gibi ortak antijenlere sahip olduğu bilinmektedir (111). Ek olarak melanom ve vitiligoda tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2'ye karşı otoantikor varlığı gösterilmiştir (112, 113). İn vitro çalışmalarla, vitiligolu hastaların serumlarında bulunan otoantikorların melanosit ve melanom hücrelerinde yıkıma sebebiyet verebileceği gösterilmiştir (114-117). Ayrıca vitiligo lezyonlarından elde edilen CD8⁺ T hücrelerinin in vivo ortamda melanom hücrelerini öldürme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak CD4⁺ T hücrelerinin de melanom ilişkili vitiligoda rolü olabileceği düşünülmektedir (86). Melanomlu hastalarda kendiliğinden veya tedavi ile indüklenen epidermal depigmentasyonun iyi prognoz göstergesi olabileceği düşünülmektedir (118-120).

Sendromlar

Melanositler nöral krestten köken alır, daha sonra cilt, leptomeninksler, retina, uvea, kohlea ve vestibüler labirintilere göç eder. Ciltteki melanositleri yok eden herhangi bir bozukluk göz, kulak ve merkezi sinir sistemi gibi diğer organ ve sistemleri etkileyebilir (121).

Alezzandrini sendromu unilateral retina dejenerasyonu, unilateral vitiligo, polyozis ve işitme anomalileri ile karakterize nadir bir hastalıktır. Etyolojisi bilinmemekle birlikte viral ve otoimmün teoriler ortaya atılmıştır. Alezzandrini sendromu ile vitiligo ve göz patolojisi birlikteliği olan diğer sendromlar arasındaki ilişki belirsizdir. Bu sendromlardan en bilineni Vogt-Koyanagi-Harada sendromudur (121).

Vogt-Koyanagi-Harada aseptik menenjit, disakuzi, alopesi, polyozis, tinnitus ve vitiligo (%8-100) birlikteliği ile nadir görülen T hücre aracılı sistemik bir hastalıktır (3).

Kabuki sendromu hafif ila orta derecede zihinsel yetersizlik, gelişme geriliği, iskelet anomalileri, visseral anomaliler, dermatoglik anomaliler ve tipik yüz dismorfizmi ile karakterize, nadir görülen bir sendromdur (122). Kabuki sendromlu hastaların bazılarında vitiligo, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura ve tiroidit gibi otoimmün anomaliler saptanmıştır (123).

MELAS sendromu mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve stroke benzeri ataklarla karakterize mitokondriyal bir hastalıktır. Merkezi sinir sistemi anomalileri, nörosensoriyel işitme kaybı, diabetes mellitus ve kardiyomiyopati gözlenir. 28 MELAS hastasının dahil edildiği bir çalışmada 3 hastada (%11) vitiligo gözlenmiştir (124).

2.1.9. Tanı

Vitiligo tanısı amelanotik, skuamsız, kireç beyazı maküllerin periorifisyel bölge, dudaklar, distal extremitelerin uçları, penis ve sürtünme alanları gibi tipik dağılım alanlarında yerleşimi şeklindeki klinik bulgulara dayanılarak kolaylıkla konulur (3, 13, 125). Tanısı genellikle doğrulayıcı laboratuvar testleri gerektirmez, ancak deri biyopsisi veya diğer testler ayırıcı tanıda gerekli olabilir (4).

Wood lambası ile muayene vitiligo tanısında kullanılan faydalı bir metoddur. Wood ışığı altında, vitiligo lezyonları parlak mavi-beyaz bir floresan yayar ve lezyon hatları keskinleşir (4). Wood lambası özellikle açık ten rengine sahip bireylerde çıplak gözle fark edilemeyen depigmentasyon alanlarını ve melanosit kaybı odaklarını tespit etmeye yardımcı olur (126).

Dermatoskopi, şüpheli durumlarda, özellikle hasta veya vasisi cilt biyopsisini reddettiğinde, tanıyı doğrulamak ve ayrıca hastalık aktivitesini (progresif, stabil, repigmentasyon) değerlendirmede faydalıdır. Ayrıca tedaviye yanıtını ve herhangi bir cerrahi girişim öncesi hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Progresif ve unstabil hastalıkta vitiligo cerrahisinin başarısızlık oranı yüksektir (127). Diğer hipopigmentasyon bozukluklarından farklı olarak vitiligoda rezidü perifoliküler pigmentasyon ve telenjektazi tipiktir (128). Hastalık aktivitesini değerlendirirken en yararlı dermatoskopik ipuçlarının olduğu bölge perifoliküler

alandır. Progresif lezyonlarda perifoliküler pigmentasyon, stabil veya remisyonadaki lezyonlarda ise perifoliküler depigmentasyon gözlenir (127).

2.1.10. Histopatoloji

Vitilgolü hastaların çoğunda tanı doğrudan klinik muayene ve ardından depigmente alanların Wood ışığı altında incelenmesi ile konulur. Bu nedenle, vitiligodaki histopatolojik değişiklikleri inceleyen az sayıda çalışma vardır (129). Histopatolojik değerlendirme, müphem vakalarda vitiligonun diğer depigmentasyonla giden hastalıklarla ayırıcı tanısında yardımcıdır (130). Vitiligo lezyonlarında tipik olarak sınırlı hücrel infiltrat ve az sayıda melanosit veya melanositlerin tamamen kaybı görülür (129). Bu bulguyu göstermek amacıyla melanin için spesifik Masson-Fontana veya tirozinaz için tanıtıcı dihidroksifenil alanin tekniği kullanılabilir (87, 129). Melanositik kökeni tanımlamak için otoantikorların ve elektron mikroskopi ile akromik yamalarda melanosit yokluğunun gösterilmesi de tanıya ulaşmada faydalıdır (131). Aktif melanositleri tespit eden DOPA ve hem aktif hem aktif olmayan melanositleri tespit eden HMB-45, Mel-5, NKI/beteb faydalı olabilecek diğer boyalardır (3). Erken lezyonlarda inflamatuvar değişiklikler daha sık gözlenmekte olup, bu inflamatuvar hücrelerin çoğunlukla CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler olduğu gösterilmiştir (132).

Yeni lezyonların kenarlarında yüzeysel lenfositik infiltrat ve bazen likenoid mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Vitilgolü derinin dış kenarındaki melanositler daha büyük, sıklıkla vakuollü olup melanin granülleri ile dolu dendritik uzantılara sahiptir (87).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Vitiligonun ayırıcı tanısı geniştir (Tablo 3.). İyi bir anamnez, kapsamlı bir fizik muayene ve yerinde kullanılan histopatoloji ile tanı kolaylıkla konulur (3). Öncelikle lezyonlar yaygınlığına (lokalize veya yaygın), paternine (örn. Guttat, konfeti) ve pigment kaybının derecesine (hipopigmente veya depigmente) göre sınıflandırılır. Daha sonra epidermis ve dermis olası sekonder değişiklikler açısından muayene edilir (133).

Kimyasal lökoderma, spesifik kimyasal bileşiklere tekrarlayan maruziyet sonrası selektif melanositotoksosite yoluyla gelişen kazanılmış bir pigmentasyon kaybıdır. Bu kimyasallardan en bilinenleri fenol ve katekollerin aromatik veya alifatik deriveleridir (134). Yapılan çalışmalarda kimyasal lökodermanın parfüm, deodorant, saç boyası, detarjanlar, böcek ilaçları, ayakkabı, ruj, diş macunu, fenolik derivesi antiseptikler, civa iyodür içeren sabunlar ile tetiklenebileceği gösterilmiştir (135, 136).

Tablo 3. Vitiligonun ayırıcı tanısı (3)

Kimyasal ilişkili lökoderma (genellikle mesleki) Fenoller ve diğer türevleri	Malformasyonlar Nevus anemikus Nevus depigmentozus/hipopigmentozus
Enfeksiyonlar Layşmanyazis Tinea versikolor Lepra Onkoserkiazis Treponematozlar (pinta ve sifiliz)	Neoplastik Amelanotik melanom Halo nevüs Melanomla ilişkili lökoderma Mikozis fungoides
Genetik sendromlar İto hipomelanozu Piebaldizm Tüberoskleroz Vogt-Koyanagi-Harada sendromu Waardenburg sendromu	İdiyopatik İdiyopatik guttat hipomelanozis Liken sklerozus Liken striatus benzeri lökoderma Melazma (açık ve koyu renk cilt arasındaki kontrast) Progresif (veya edinilmiş) maküler hipomelanoz
Postinflamatuvar hipopigmentasyon Atopik dermatit/allerjik kontakt dermatit Numuler dermatit Fototerapi ve radyoterapi ilişkili hipopigmentasyon Pitriazis alba Travma sonrası hipopigmentasyon (skar) Psoriasis Sistemik lupus eritematozus Topikal veya sistemik ilaca bağlı depigmentasyon	

Melanomlu hastalarda spontan olarak veya tedaviyi takiben melanomla ilişkili lökoderma (MAL) olarak adlandırılan ciltte depigmentasyon gelişimi görülebilir. Hastalar primer/metastatik melanom tanısı konulmadan önce bu klinik tablo ile gelebileceğinden, MAL'nin tanınması vitiligo olarak yanlış tanı alarak immünsüpresif tedavi alınmasını önleyebilir. Klinik olarak benzer olmalarına rağmen, melanosit farklılaşma antijenlerinden MART1'e karşı antikor varlığı vitiligo ile MAL ayrımında yardımcı olabilir (137). Melanom ilişkili depigmentasyon ileri evre hastalıkta iyi prognoz ve yüksek genel sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (138).

Nevus depigmentozus genellikle doğumda mevcut olan veya 1 yaşına kadar saptanabilen segmental hipopigmentasyondur (129). Wood lamba incelemesinde lezyonlu ve normal cilt arasındaki kontrast vitiligodan daha azdır, lezyonlu deri vitiligodaki kireç beyazı görünümünün aksine kirli beyaz görünür. Vitiligonun nevus depigmentozustan ayırımı prognoz ve tedavinin farklılık göstermesi nedeniyle önemlidir. Vitiligo ilerleyici ve tedavi gerektiren bir hastalık iken, nevus depigmentozus stabildir ve genellikle tedavi gerektirmez. Nevus depigmentozusun vitiligo olarak yanlış tanı alması psikolojik travma ve ekonomik kayba neden olurken, vitiligonun nevus depigmentozus olarak yanlış tanısı tedavi başarısızlığına neden olur (139).

2.1.12. Klinik Seyir ve Prognoz

Başlangıç sinsidir ve hastalığın seyri tahmin edilemez (86). Yıllarca stabil kalabilir veya daha sıklıkla stabilizasyon evreleriyle dönüşümlü olarak ilerleyebilir. Tüm vücut yüzeyini kaplayacak şekilde yavaş progresyon ise daha nadir görülür. Bazı durumlarda 1 veya 2 yıl içerisinde hızlı ve tam depigmentasyon gelişebilir (140). Lezyonlar sentrifugal olarak yayılır. Uzun hastalık süresi, köbner fenomeni, mukozal tutulum ve ailede nonsegmental vitiligo öyküsü olanlarda progresyonun daha sık olduğu gösterilmiştir. Progresyon hızı bireyseldir (3, 13, 87). Tedaviye en iyi yanıt genç, yeni başlangıçlı hastalık, koyu cilt tipi, yüz, boyun ve gövde yerleşimli lezyonu olan hastalarda görülmektedir. Distal extremitede yerleşen lezyonlar ise cerrahi olmayan tedavi yöntemlerine karşı son derece dirençli olma eğilimindedir (141).

-Hastalığın Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi ve doğru tedavi seçimi için önemlidir. Vitiligolu hastaların çoğunda eritem, skuam, kaşıntı veya yanma hissi gibi herhangi bir semptom olmaması hastalık aktivitesinin belirlenmesini zorlaştırır. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilen muayene sırasında saptanabilen birkaç klinik bulgu bulunmaktadır (133).

Köbner Fenomeni

‘İzomorfik yanıt’ olarak da bilinen köbner fenomeni, etkilenmemiş cilt bölgesinde travma sonrası yeni lezyonların gelişmesi olarak tanımlanır. Bu bulgu öyküde hastaların yaklaşık üçte birinde mevcuttur. Erken başlangıç yaşı ve geniş vücut alan tutulumu olanlar köbner fenomeni için daha yüksek risk taşır (142). Dikkatli bir muayene ile kaşıma, sürtünme ve diğer travmatik olaylar sonrası gelişen lineer depigmente maküllerin saptanması hastalık aktivitesinin önemli bir göstergesidir (133).

Trikrom Lezyonlar

Vitiligo ilerledikçe depigmente alan, pigmente ve depigmente cilt arasında keskin bir sınır oluşturarak yavaş yavaş genişler. Hızlı ilerleyen hastalığı olanlarda ise sıklıkla hipopigmente deriden oluşan ara bir bölge vardır ve trikrom vitiligo olarak tanımlanır. Bu lezyonların sınırından alınan biyopside hastalık aktivitesi göstergesi olan inflamatuvar infiltrat ve bazal tabaka dejenerasyonu vardır (143).

İnflamatuvar Vitiligo

Nadir bir vitiligo formudur. Depigmentasyon alanlarında ve/veya lezyon sınırında eritem gözlenir. Bu hastalar genellikle vitiligo lezyonlarında hızlı genişleme öyküsü verirler. Etkilenen alanlarda kaşıntı ve lezyonların üzerinde hafif skuamlanma görülebilir. Vitiligonun bu formunun histopatolojisinde melanosit yokluğu, lenfosit ve makrofaj içeren infiltrat gözlenir (144).

Konfeti Benzeri Lezyonlar

Konfeti benzeri depigmentasyon makülleri hızlı ilerleyen vitiligonun bir işareti olarak değerlendirilmektedir. Mevcut lezyonların çevresinde 1-5 mm boyutlarında küçük, kümelenmiş maküller gözlenir. Bu küçük maküller büyür, hızla birleşerek genişler ve tipik vitiligo lezyonlarına dönüşürler. Konfeti benzeri lezyonlardan alınan biyopside bazal hücre tabakasında CD8⁺ lenfositlerden oluşan lenfositik inflamatuvar infiltrat gözlenir (145).

-Vitiligoda Yaygınlık ve Şiddetin Değerlendirilmesi

Çok sayıda vitiligo değerlendirme yöntemi geliştirilmesine rağmen, henüz lezyonun de/repigmentasyon derecesini değerlendirmek üzere evrensel olarak kullanılan standardize bir ölçüm metodu bulunmamaktadır (146). Bu durum metaanalizler yapmayı veya aynı konuyla ilgili farklı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmayı olanaksız hâle getirmektedir (147). Vitiligo değerlendirme yöntemleri hasta tarafından bildirilen veriler, klinisyen tarafından bildirilen veriler ve gözlemci tarafından bildirilen veriler olmak üzere genel olarak üçe ayrılır (146).

Vitiligo alan şiddeti indeksi (Vitiligo Area Scoring Index, VASI) ve Avrupa vitiligo hastalık grubu skorlaması (Vitiligo European Task Force, VETF) klinisyen tarafından bildirilen verilerden oluşan, hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendiren iyi bilinen iki yöntemdir. VASI ve VETF'nin vitiligolu hastalarda depigmentasyon derecesini değerlendirmede güvenilir yöntemler olduğu gösterilmiştir. Her ikisinin de avantajı kolay uygulanabilir olmalarıyken dezavantajı yarı objektif olmalarıdır (148). VASI, psoriasis alan şiddet indeksinden (PASI) türetilmiş nicel ve parametrik bir yöntemdir (147). VETF ile hastalık yaygınlığı, evresi ve progresyonu değerlendirilir (23).

2.1.13. Tedavi

Vitiligo tedavisi hâlâ dermatolojideki en zorlanılan alanlardandır. Vitiligo tedavisindeki en önemli basamak, vitiligonun sadece kozmetik bir hastalık olmadığını, etkili ve güvenli tedavilerinin olduğunu kabul etmektir (149). Tedavi seçimi vitiligo alt tipi, yaygınlığı, dağılımı ve hastalığın aktivitesinin yanında

hastanın yaşı, deri fenotipi, yaşam kalitesine etkisi ve tedavi motivasyonuna da bağlıdır (84). Hastalığın yönetimi hastalarla birlikte karar verilen kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir (4). Hastaların beklentilerinin farkında olunmalı ve beklenen sonuçlar hakkında detaylı bilgi verilmelidir (150). Tedavi genel olarak farmakolojik, cerrahi, fiziksel ve diğer tedavi yöntemleri olarak ayrılır. Bu tedaviler bazen kombinasyon tedavileri şeklinde kullanılabilir (141, 151).

-Farmakolojik Tedaviler

Topikal Tedaviler

Topikal Kortikosteroidler

Görece düşük maliyetli olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle çocuk ve erişkinlerde genellikle birinci basamak tedavidir (152). Topikal kortikosteroidler ile en iyi yanıtlar güneş gören alanlarda (yüz ve boyun), koyu cilt tipinde ve yeni çıkan lezyonlarda alınmaktadır. Akral lezyonlarda tedaviye yanıt kötüdür. Güçlü veya çok güçlü topikal kortikosteroidlerin cilt atrofisi, telenjektazi, hipertrikoz, akneiform erüpsiyonlar ve stria gibi lokal yan etkileri bilinmektedir (84). Bu nedenle yüksek potensli topikal kortikosteroidlerin kullanımı küçük alanların tedavisi için daha uygundur. Yüz (özellikle göz kapakları) ve kıvrım yerleri gibi kortikosteroid yan etkilerinin belirgin görülebildiği alanlarda düşük potensli kortikosteroidler tercih edilmelidir (153). Vitiligo tedavisinin değerlendirildiği bir metaanalizde sınıf 3 kortikosteroidlerin sınıf 4 ve intralezyonel kortikosteroidlere kıyasla lokalize vitiligo tedavisinde daha yüksek etkinliğe sahip olduğu, yan etkilerin ise çoğunlukla sınıf 4 ve intralezyonel kortikosteroid tedavilerinde gözlemlendiği bildirilmiştir (154).

Çalışmalar lokalize vitiligoda yüksek potens topikal kortikosteroidlerin kullanımını önermekle birlikte, süre 2-4 aylık periodlarla sınırlandırılmalıdır. Yan etki riskini azaltmak için düşük potens kortikosteroid veya diğer immünmodülatörlerin kullanımı düşünülebilir. Topikal kortikosteroidlere 3-4 ay içinde yeterli klinik yanıt görülmezse uygulama durdurulmalıdır (155).

Topikal Kalsinörin İntibitörleri

Topikal takrolimus ve pimekrolimus T hücre aktivitesini ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltan kalsinörin inhibitörleridir. İn vitro çalışmalar melanosit göçünü ve pigmentasyonu artırdıklarını doğrulamaktadır (156, 157). Topikal takrolimus, T lenfosit proliferasyonu için önemli olan IL-2 genlerinin transkripsiyonunu bloke eder. Ayrıca IL-4, IL-5, IL-10 ve IFN- γ ve TNF- α transkripsiyonunu ve üretimini inhibe eder (158).

Çocuk ve erişkin toplam 42 hastanın dahil edildiği bir çalışmada günde iki kez %0,1 takrolimus ile tedavi sonrası hastaların %76,1'inde değişken oranlarda yanıt elde edildiği gösterilmiştir. Çocuklarda erişkinlerden daha iyi yanıt alındığı, en iyi tedavi yanıtlarının yaygın ve fokal vitiligoda, özellikle baş ve boyun yerleşimlerinde gözlendiği bildirilmiştir (159).

Takrolimusun günde iki kez uygulanmasının günde bir kez uygulanmasına kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (160). Pimekrolimusa kıyasla takrolimusla tedaviye yanıt oranları biraz daha iyi görünmektedir (161). Topikal immünmodülatörlerin en sık görülen yan etkisi genellikle uygulamanın ilk 10-14 günü boyunca görülen geçici yanma hissidir. Alkol alımından sonra flushing de sık görülen yan etkilerdendir (150).

Topikal D vitamini Analogları

Kalsipotriol 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün sentetik bir analogudur. D vitamini reseptörleri keratinositler, melanositler, fibroblastlar ve derideki immün sistem hücrelerinde bulunur. Kalsipotriol melanin üretimini, melanositlerin ve keratinositlerin aktivasyonu veya immünmodülatör etkiyle uyabilir (162).

Literatürde kalsipotriolün topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımı bildirilmiş olup, tedaviye dirençli vakaların değerlendirildiği bir vaka serisinde takrolimus ve topikal kortikosteroidler ile hastalarda %75'lik bir repigmentasyon oranı bildirilmiştir (151).

Vitiligoda kalsipotriolün tek başına veya UV tedavisiyle kombinasyonu da araştırılan tedavi metodlarından olmuştur. Çelişkili sonuçlar olmasına rağmen

Çalışmaların çoğunda kombinasyon protolü ile yüksek repigmentasyon oranı ve/veya daha hızlı repigmentasyon elde edildiğı gösterilmiştir. Bu nedenle kalsipotriol ve UV kombinasyonunun toplam tedavi süresini kısaltmaya yardımcı olabileceğı düşünölmektedir (162).

Topikal Psödokatalaz

Katalaz normal deride bulunan, serbest radikallerin sebep olduğı hasarı azaltan bir enzimdir. Katalaz seviyeleri vitiligolu hastaların derisinde düşük bulunmuştur (163).

Aktif vitiligolu hastaların epidermisinde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bu anormal oksidatif stres sonucu azalmış kofaktör 6-BH4 seviyeleri, 1-fenilalaninin tirozine dönüşümüne engel olarak melanogenezi inhibe eder. Bu sebeple son zamanlarda psödokatalaz içeren kremlerin tek başına veya derbant UVB ile kombinasyon halinde uygulanmaları önerilmektedir (164).

Topikal Prostaglandin Analogları

Glokomlu bir hastada prostaglandin F2 (PGF2) analogu olan latanoprost ile tedavi sonrası perioküler deride hiperpigmentasyon gözlenmiştir. Bu gözlem vitiligonun tedavisinde topikal prostaglandin analoglarının kullanılabileceğini düşündürmüştür (165). Prostaglandinler hücre zarı fosfolipitlerinden salınan esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinin biyolojik aktif türevleridir. Prostaglandin E2 (PGE2) ve PGF2 primer prostaglandinlerdir. PGE2 deride sentezlenir, nöronal uyarılara melanositlerin yanıtını etkiler, tirozinazı indükler ve melanosit proliferasyonuna neden olur (166). Vitiligoda melanosit yıkımına neden olduğı bilinen oksidatif stres glutasyonun tükenmesine, bu da sırasıyla, PGE2 izomerazlarının ve PGE2'nin azalmasına neden olmaktadır (167).

Sistemik Tedaviler

Sistemik Kortikosteroidler

Hızlı progresyon gösteren disemine vitiligo lezyonlarında sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılmaktadır. Sistemik kortikosteroidlere yanıt veren stabil olmayan vitiligolu hastalarda kompleman aracılı sitotoksikite ve melanosit yüzey antijenine karşı antikor seviyelerinde azalma tarif edilmiştir (168).

Sistemik kortikosteroidler akne, ajitasyon, insomnia, kilo alımı, hipertrikoz, menstrüel düzensizlikler ve adrenal yetmezliğe yol açabilir (141). Bir çalışmada 29 vitiligo hastasından 20'sinde intravenöz deksametazon pulse tedavisi sonrası hafif ila orta şiddette en az bir tane sistemik yan etki gözlemlendiği bildirilmiştir (169). Pulse tedavisi tedavinin etkinliğini artırmak, yan etkileri azalmak amacıyla ilacın suprafarmakolojik dozlarının aralıklı uygulanmasını ifade eder (84). Sistemik kortikosteroidler tedaviye özgü yan etkilerini en aza indirmek için minipulse tedavisi şeklinde kullanılmıştır. Bir meta-analizde günlük kullanıma kıyasla minipulse rejiminin sistemik ve kutanöz yan etki insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (154). Pasricha ve ark. (170) çalışmalarında, oral minipulse betametazon veya deksametazon ile, (5mg tek doz) haftada 2 gün arka arkaya 1-3 aylık tedavi sonrası 36 hastanın 32'sinde aktif vitiligonun progresyonunun durduğunu göstermişlerdir. Sistemik kortikosteroid tedavisi hastalık aktivitesini durdurabilmekle birlikte, stabil vitiligoda repigmentasyonu sağlamada etkisizdir (84).

Diğer İmmünsüpresanlar ve Biyolojikler

Oral kortikosteroidler dışındaki immünsüpresanları değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır (84). Hastalığın otoimmün doğasına rağmen immünsüpresif tedavilerin belirgin faydası gösterilememiştir (171).

Siklosporin: Gupta ve ark. (172)'nin çalışmasında 24 hastaya 12 farklı dermatozun tedavisi için 5-30 hafta süreyle oral siklosporin (6 mg/kg/gün) verilerek yanıtlar gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda 6 vitiligo hastasının 1'inde minimal ila orta derecede yanıt gözlenirken, kalan 5 vitiligo hastasında repigmentasyon çok az

veya hiç gözlenmemiştir. En sık görülen klinik olarak anlamlı yan etkiler ise hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmuştur.

Metotreksat: Metotreksat birçok otoimmün hastalıkta denenmiş antimetabolit ve antifolat bir ilaçtır. Vitiligoda etkisini TNF- α üreten T hücrelerinin sayısında azalmaya neden olarak gösterir. Prospektif, açık etiketli, randomize kontrollü bir çalışmada haftada bir gün 10 mg oral metotreksat tedavisi ile oral minipulse kortikosteroid (haftalık toplam doz 5 mg deksametazon) tedavisi karşılaştırılmış, 6 aylık tedavi sonrası metotreksat ile tedavi edilen 25 vitiligo hastasının 19'unda hastalık aktivasyonunun stabilizasyonu sağlanmıştır. Oral minipulse tedavisinde de benzer şekilde 18 hastada yeni lezyon çıkışı gözlenmemiştir. Metotreksat tedavisine en iyi yanıt güneş gören alanlarda, en zayıf yanıt mukoza, avuç içi ve ayak tabanındaki lezyonlarda gözlenmiştir. Metotreksat hepatotoksisite ve miyelotoksisiteye neden olabileceğinden kan parametreleri yakın takip edilmelidir (173).

Siklofosfamid: Siklofosfamid (günde 2 kez 50 mg) ile yapılan 33 hastalık bir çalışmada 29 hastada akral bölgeler de dahil repigmentasyon gözlenmiştir (174). İlacın saç dökülmesi, sitopeni ve mide bulantısı gibi yan etkileri bulunmaktadır (84)

Biyolojik tedaviler: TNF- α , apoptozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bir yandan çeşitli apoptotik yolların indüklenmesiyle melanosit destrüksiyonuna neden olurken, diğer yandan melanositik kök hücre farklılaşmasını inhibe eder (175). Bazı çalışmalarda perilezyonel, lezyonsuz ve sağlıklı deri ile karşılaştırıldığında vitiligolu deride önemli ölçüde daha yüksek TNF- α ekspresyonu tespit edilmiştir (176).

Bu yüksek TNF- α seviyeleri nedeni ile TNF- α 'yı bloke etmenin melanosit yıkımını azaltabileceği ve melanositik kök hücrelerin differansiasyonunu uyarabileceği düşünülmektedir (175). İnfliksımab ile tedavi edilen ankilozan spondilitli bir hastanın vitiligosunun düzeldiğinin bildirilmesi bu görüşü desteklemektedir (177). İnfliksımab, adalimumab ve etanercept ile tedavi edilen 6 kişilik bir vaka serisinde ise ajanların vitiligo üzerine etkisi gösterilememiştir (178). Bunun yanında TNF- α antagonistleri ile tedavi edilen romatoid artrit ve ankilozan

spondilitli hastalardaki immün aracılı cilt lezyonlarını tanımlayan bir çalışmada aslında bu ajanların vitiligonun tetikleyicisi olabileceği vurgulanmaktadır (179).

Aktif dissemine vitiligo 5 hastalık bir çalışmada rituksimab tedavisi uygulanarak 6 ay takip edilen hastaların 3'ünde belirgin klinik ve histolojik iyileşme, bir hastada hafif iyileşme gözlenirken, geri kalan hastalarda ise herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (180).

Bu veriler vitiligo ile biyolojik ajanlar arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı veya TNF antagonistlerinin tedavideki rolleri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (171).

JAK İnhibitörleri

JAK inhibitörlerinin vitiligo tedavisindeki kullanımına dair bir sistematik derleme ve metaanalizde vakaların %57,8'inde iyi yanıt gözlendiği, fototerapi ile kombinasyonunda iyi yanıt oranının %88,9'a yükseldiği bildirilmiştir. Yapılan analiz ile bu ilaç sınıfının vitiligo tedavisinde umut verici olabileceği değerlendirilmekle birlikte kanıt düzeyi düşüktür (181).

Minosiklin

Minosiklin antibiyotik, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan özelliklere sahiptir. Etki mekanizması karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Serbest radikal ve sitokin üretiminin inhibisyonunu ve matris metalloproteinaz aktivitesinin modülasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Günlük 100 mg oral minosiklin ile yapılan bir çalışmada tedavi sırasında ve sonrasında hastalık aktivitesinin durduğu gösterilmiştir (182).

Afamelanotid

Afamelanotid α -melanosit uyarıcı hormonun potent ve uzun ömürlü sentetik analogudur. α -Melanosit uyarıcı hormon, melanogenez ve melanosit proliferasyonunu uyaran önemli bir düzenleyici proteindir (183). Repigmentasyonun uyarılmasında darbant UVB ile sinerjistik etki gösterir (183, 184).

Oral Antioksidanlar

Diyet takviyesi: Oksidatif stresin vitiligo patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Metionin sülfoksit redüktaz (MSR) reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarı onarmada önemli bir indirgeyici ajandır. Vitiligolu hastalarda MSR'nin daha az aktif olduğu ve daha düşük seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir (185). Düşük MSR seviyeleri oksidatif strese karşı melanosit duyarlılığını artırır ve sonuçta hücre ölümünde artışa neden olur (185).

Oral antioksidan tedavi ile katalaz aktivitesinde artış ve reaktif oksijen türlerinde azalma sağlanır (186). Psödokatalaz, E vitamini, C vitamini, ubikinon, Polypodium leucotomos, katalaz/süperoksit dismutaz kombinasyonu ve ginkgo biloba tek başına veya daha sık olarak fototerapi ile kombinasyon halinde kullanılan antioksidanlardır. Fototerapi sırasında veya öncesinde antioksidan kullanımı UV radyasyonun neden olduğu oksidatif stresi nötralize eder ve tedavini etkinliğini artırır (84).

Antioksidan takviyesinin vitiligo tedavisinde rolü henüz net değildir. Çalışmalarda ucuz, etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu öne sürülmektedir (141).

Polypodium Leucotomos: Polypodium leucotomos, antioksidan, immünmodülatör ve fotoprotektif özelliğe sahip bir eğrelti otudur. Bronşitten Alzheimer'a kadar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (187). P. leucotomos uzun yıllardır inflamatuvar cilt bozukluklarının tedavisinde adjuvan olarak kullanılmaktadır. Bu bitki ekstraktının bildirilmiş herhangi bir yan etkisi yoktur. Darbant UVB tedavisine oral P. Leucotomos eklenmesiyle özellikle açık tenli bireylerde, baş boyun bölgesindeki lezyonların repigmentasyonunda anlamlı artış gözlemlendiği bildirilmiştir (188).

-Fiziksel Tedavi Yöntemleri

Fototerapi

Ultraviyole ışık vitiligo tedavisinde 1800'lü yıllardan beri kullanılmaktadır. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, immünsüpresif ve melanosit uyarıcı

etkisinin olduğu düşünölmektedir. İn vitro çalışmalar UVA ve UVB fototerapilerinin melanosit göçünü ve proliferasyonunu uyardığı, melanosit gelişimi için elverişli bir ortam oluşumuna yardımcı olduğu ve otoimmüniteyi inhibe ettiğini göstermiştir (141).

PUVA (Psoralen ve UVA)

UVA fototerapisi hemen her zaman foto duyarlaştırıcı bir ajan olan psoralen ile birlikte kullanılmaktadır. PUVA melanosit hipertrofisini ve hiperaktif melanozomları indükler (189).

Furokumarin deriveleri olan psoralenlerden 8-metoksi psoralen (8-MOP), 5-metoksipsoralen ve trimetilpsoralen UVA ile birlikte başarıyla kullanılmaktadır. Topikal 8-MOP ile fotokemoterapi vücut yüzey alanının %5'inden azının etkilendiğı veya sistemik PUVA tedavisinin kontrendike olduğu 12 yaşından küçük hastalarda kullanılır. Ciddi fototoksosite riski nedeniyle hastane ortamında uygulanmalıdır (141).

Oral PUVA tedavisinde genellikle 8-MOP, ışık uygulamasından 2 saat önce 0,6 mg/kg dozunda oral yoldan kullanılır. En sık görölen kısa dönem yan etkiler kutanöz fototoksosite, oküler fototoksosite, bulantı ve baş ağrısı iken, fotoyaşlanma ve özellikle skuamöz hücreli karsinom olmak üzere cilt kanseri riskinde artış doz bağımlı uzun dönem yan etkileridir (190).

Darbant UVB

2015 yılına ait Cochrane derlemesinde darbant UVB'nin repigmentasyonu sağlamada PUVA'dan biraz daha etkili ve yan etki profili açısından daha güvenli olduğu gösterilmiştir (191).

Darbant UVB iyi güvenlik profili ve sistemik toksisitesinin olmaması nedeniyle vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiğı çocuk ve erişkin vitiligolu hastalarda birinci tercih tedavi seçeneğı olmaktadır. Darbant UVB ve PUVA tedavilerinin repigmentasyon oranlarının karşılaştırıldığı 2017 yılına ait bir metaanalizde darbant UVB'nin PUVA'ya üstünlüğü doğrulanmış ve maksimum yanıt elde etmek için fototerapiye en az 12 ay devam edilmesi önerilmiştir (192).

Vitiligo Çalışma Grubu 2017 yılında darbant UVB fototerapisi için uzman önerilerini yayınlamıştır. Dozlama protokolünde başlangıç dozu cilt tipinden bağımsız olarak 200 mJ/cm² olarak belirlenmiş ve eritem yokluğunda %10-20 artış yapılması önerilmiştir. Çeşitli cilt tiplerinin minimal eritem dozundaki farklılıkları dikkate alan cilt fototipine dayalı sabit dozlama kabul edilebilir diğer bir uygulamadır. Uygulama sıklığı en uygun haftada 3 kez ve maksimum kabul edilebilir dozlar yüz için 1500 mJ/cm², vücut için 3000 mJ/cm² olarak belirtilmiştir. Bazı hastalar 72 seansa kadar yanıt vermeyebileceğinden, tedavi başarısızlığı kararının erken verilmesinden kaçınılmalıdır (193). Bununla birlikte önerilen maximum seans sayısı ve fototerapinin ne zaman sonlandırılacağıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (194).

Excimer Lazer

Vitiligoda en iyi bilinen ve en çok kullanılan lazer tedavisi olan monokromatik excimer lazer nonablatif bir tedavi olup, spesifik dalga boyu halojen ve soy gazı bağı olarak değişen şekilde UV ışık yayar (195). Monokromatik excimer ışığın ksenon klorür gazı ile kombinasyonu 308 nm dalga boyunda ışık yayar (151).

Simetrik vitiligo lezyonları olan hastalarla yapılan iki karşılaştırmalı çalışmada hastaların bir vücut yarısı darbant UVB, diğer yarısı monokromatik excimer lazer ile tedavi edilmiş ve yanıtlar karşılaştırılmış, monokromatik excimer lazer ile tedavi edilen hasta grubunda daha hızlı yanıt ve daha geniş repigmentasyon alanı gözlenmiştir (196, 197).

-Cerrahi Tedaviler

Cerrahi müdahale için uygun aday seçimi önemlidir. Tüm hastalar cerrahi tedaviden aynı oranda fayda görmez. Tedaviye verilen bu değişken yanıtların hastaların immünolojisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Stabil hastalık veya nonimmünolojik temelli depigmentasyonu olan hastalar genellikle cerrahi tedaviye daha iyi yanıt verir. Cerrahi tedavi öncesi ayrıntılı bir anamnez alınması gerekir. Öncelikle vitiligonun klinik tipi belirlenir. Segmental vitiligo unilateral, stabil ve medikal tedaviye dirençli bir seyir gösterir. Segmental veya fokal vitiligolu hastalarda vitiligo cerrahisine son derece iyi yanıtlar alınmaktadır ve bu hasta

populasyonunda cerrahi ilk basamak tedavide yer alır. Buna karşılık diğer tiplerin cerrahi tedaviye yanıtı azdır, sadece medikal tedaviye dirençli stabil hastalıkta kullanılmalıdır. Hastalığın stabilitesini değerlendirmek için genellikle 6 ay ila 2 yıllık bir süre belirlenmiş ve bu sürede yeni veya büyüyen lezyon olmaması stabil hastalık olarak tanımlanmıştır. Cerrahi tedavide sağlıklı deri otolog donör olarak kullanılır. Donör ve alıcı bölgeyi hazırlamak için birçok teknik kullanılabilir (198). Tüm cerrahi tekniklerdeki amaç normal pigmente donör cilt alanından alınan otolog melanositleri melanosit içermeyen bölgelere yerleştirmektir (199). Yönteme karar verirken lezyonun yeri, boyutu ve klinik kaynakların tümü dikkate alınmalıdır. Cerrahi yöntemler doku greftleri ve hücresele greftler olarak sınıflandırılabilir (198).

Doku greftleri kısmi kalınlıkta deri greftleri, tam kalınlıkta punch greftler ve emme bölü greftlerinden oluşur. Hücresele greftler ise kültüre olmayan melanosit, kültüre olmayan keratinosit ve kültüre melanosit greftleme gibi teknikleri içermektedir (199).

Tam kalınlıkta punch greftleri ve emme bölü greftler lokalize ve segmental vitiligo lezyonları için önerilmektedir. Tam kalınlıkta punch greftler avuç içi ve ayak tabanı yerleşimli hastalığın tedavisinde kullanılabilir. Parsiyel kalınlıkta greftler çoklu lezyonlar veya tek büyük alan etkilenimi için uygundur. Dudaklar ve göz kapaklarının da bu teknikle başarılı tedavisi mümkündür. Geniş lezyonlar için kültür teknikleri kullanılabilir fakat pahalı ve zaman alıcı olmaları kullanımını kısıtlar. Geniş alanların tedavisi için kültüre olmayan hücre süspansiyonları daha az zaman alıcı olmaları ve görece daha ucuz olmaları nedeniyle bir diğer seçenek olarak karşımıza çıkar. Kültüre olmayan hücre süspansiyonları, kültür tekniklerinde olduğu gibi özel laboratuvar ekipmanı ve beceri gerektirmesi nedeniyle yaygın kullanılmaz. Bu işlemler sadece deneyimli doktorlar tarafından uygulanmalıdır (199).

-Diğer Tedavi Yöntemleri

Depigmentasyon Teknikleri

Depigmentasyon yaygın veya inatçı hastalığı olanlar için saklanmalıdır. Depigmentasyonun uygulanması gereken hastalık evresi konusunda fikir birliği olmamasına rağmen genellikle vücut yüzey alanı %60'ın üzerinde tutulmuş veya yüz

ve eller gibi görünür alanlar etkilenmişse tercih edilir (171). Depigmentasyon tedavileri monobenzil eter hidrokinon, monometil eter hidrokinon, %88 fenol, lazer ve kriyoterapiden oluşmaktadır (171). Depigmente edici ajan ile başarılı bir tedaviden sonra repigmentasyon gelişebildiği gösterilmiştir (200). Tedavi kesildiğinde oluşan repigmentasyonun yanında yamalı depigmentasyon, sürekli güneşten kaçınma ihtiyacı, sosyal damgalanmalar tedavi ilişkili başlıca sorunlardır. Topikal ajanların sistemik absorpsiyonu yoluyla gözler gibi vücudun diğer melanosit içeren bölümlerinde toksisite de görülebilir (201).

Kozmetik Kamufraj

Hastalığın hastanın dış görünüşüne olan etkisi göz önüne alındığında kamufraj teknikleri tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır (84). Cilt tipindeki bireysel farklılıklar, etkilenen vücut alanları ve kişisel tercihlerin çeşitliliği kamufrajın kişiye özel olmasını gerektirir (150). Renkli kapatıcı kremler, bronzlaştırıcı ajanlar, fondoten bazlı kozmetikler, beyazlaştırıcı losyonlar, yarı kalıcı ve kalıcı dövme gibi birçok kozmetik kamufraj seçeneği vardır. Vitiligonun tahmin edilemez seyri nedeniyle kalıcı kamufraj ve dövme uygulanmadan önce dikkatlice karar verilmesi önerilir (84).

Psikoterapi

Vitiligo kronik seyri, kozmetik bozukluğa ve damgalanmaya neden olması ile oldukça sıkıntı verici olabilir. Hastalığın psikolojik belirtilerini tedavi etmenin genel iyilik halinin sağlanması yanında klinik yanıtları da iyileştirdiği gösterilmiştir (141).

Genel Önlemler

Yeni lezyon çıkışına neden olabilen köbnerize edici faktörlerden (sürtünme, travma) kaçınmak yardımcıdır. Güneş kremleri veya giysiler ile etkili bir güneşten korunma, depigmente alanlarda güneş yanığı oluşumunu önler. Bunun yanında güneşten korunma, özellikle yaz aylarında ortaya çıkan depigmente deri ile bronzlaşmış deri arasındaki kontrast farkının artmasının önlenmesine fayda sağlar. Hem spontan hem tedaviye bağlı repigmentasyonun çoğunlukla yaz aylarında, UV'ye maruz kalan alanlarda görülmesi ise orta derece UV maruziyetinin vitiligoda

repigmentasyonu indüklemek için yararlı bir strateji olabileceğini göstermektedir (202).

2.2. Granulizin

NK hücreler ve CTL, hücrel immünitenin ana hücreleridir. Tümör, intraselüler bakteri ve virüslere karşı savunmada önemli rol oynayan bu hücreler aynı zamanda otoimmün hastalıklardaki doku hasarından da sorumludurlar (9).

Granulizin, NK hücreler ve CTL tarafından üretilen sitolitik bir granül proteindir. Granül ekzositozu hücrel immünitede önemli bir sitolitik mekanizmadır. Hedef tanıma sinyallerine yanıt olarak perforin ve granzimler gibi sitolitik granül proteinleri degranüle edilir. Bu proteinler hedef hücrelerde apoptotik sinyal kaskadını aktive eder (9). Granulizin ve por açan protein olan perforin sitotoksik granüllerde birlikte bulunur (203). Granulizinin çeşitli hücre dışı patojenlere karşı tek başına antimikrobiyal etkileri olduğu, perforin ile birlikte hücre içi bakteri olan mycobacterium tuberculosis'e karşı bakterisidal etkili olduğu gösterilmiştir (9). Sitotoksik CD8⁺ T hücrelerin ve CD4⁺ hücrelerin Cryptococcus neoformans'ı öldürmek için perforin yerine granzimi kullandığı gösterilmiştir (204, 205). Ayrıca granulizinin tümorosidal ve antiviral etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (9).

Granulizin nerdeyse tüm NK hücre alt kümelerinde eksprese edilmektedir. CD8⁺ T hücrelerinde CD4⁺ T hücrelerine kıyasla daha yüksek oranda bulunur. Özellikle de sitotoksik T hücrelerin efektör bellek alt kümesinde bulunur (206). Yakın zamanlı bir çalışmada tip 1 Treg hücrelerinde de tanımlanmıştır. Tip 1 Treg hücreleri sitotoksik fonksiyona sahip, efektör T hücreleri ve miyeloid hücrelere karşı granzim ve granulizin bağımlı litik etkili hücrelerdir (207).

Granulizinin 9 ve 15 kDa olmak üzere iki ana formu vardır (208). Önceleri 15kDa izoformu sadece inaktif bir öncü molekül olarak tanımlanmıştı. Son zamanlarda ise 15kDa ve 9kDa granulizinin sitotoksik hücre içerisinde farklı granüllerde yer aldığı ve farklı yollardan salgılanabileceği, 15 kDa izoformunun immün sistemde kendine özgü rolü olduğu görüşü ortaya konmuştur (209).

Granulizin 1980'lerde keşfedilmiş olup yakın zamana kadar sadece sitotoksik immün hücre populasyonlarında bulunan, patojenlerin ve enfekte veya transforme hücrelerin doğrudan öldürülmesinde rol oynayan efektör bir molekül olduğu düşünülmüştür. Yapılan son araştırmalarla birlikte granulizinin bu işlevlerine ek olarak özellikle 15kDa izoformunun antijen sunan hücreler ve diğer immün sistem hücrelerinin maturasyonu ve göçünü sağlayan immün 'alarmin' olarak görev yaptığı gösterilmiştir (209).

Granulizin aktive CTL ve NK hücrelerden ekprese edilir. Serum granulizin konsantrasyonunun bu hücrelerin aktivitesini yansıttığı düşünülür. Serumda granulizin devamlı olarak bulunur ve yarı ömrü sitokinlerden daha uzundur. Bu nedenle serum granulizin düzeylerinin değerlendirilmesinin hücre aracılı sitotoksik immün yanıtı gözlemlemek için faydalı olabileceği düşünülmektedir (9).

Stevens Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz'in (SJS ve TEN) patogeneğinde NK hücre ve CTL aracılı sitotoksikite başlıca rol oynamaktadır. Bunu doğrular şekilde granulizinin SJS ve TEN'de yaygın keratinosit ölümünden ve bül formasyonu oluşumundan sorumlu ana molekül olduğu gösterilmiştir (210).

Granulizinin primer parvovirüs B19 enfeksiyonları ve enfeksiyöz mononükleoz gibi aktif viral enfeksiyonlar, preeklamsi, NK/T hücreli ektranodal lenfoma ve gastrik karsinom gibi neoplazmlar, SJS/TEN, greft-versus host hastalığı ve alopesi areata gibi deri hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9, 210-217).

2.3. Katepsin L

Lizozomlar endositoz, fagositoz, otofaji ve sekresyon gibi hücresel süreçlerde önemli rol oynar. Tek zarla çevirili, asidik yapıda olan bu sitozolik organel 60'a yakın proteolitik enzim barındırır (218, 219). Proteolitik enzimler polipeptit zincirindeki peptit bağlarının hidrolizini katalize eden enzimlerdir (220).

Proteazların doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtında önemli rolleri vardır. Aktiviteleri, zimojen aktivasyonu, ekspresyon düzeyleri, farklı hücresel bölümlerdeki yerleşimleri veya proteaz inhibitörleriyle sıkı bir şekilde kontrol edilir (221).

Lizozomlar içinde lokalize olan proteazlar ‘katepsinler’ olarak adlandırılır. Yunanca ‘kathepsin’ kelimesinden gelmekte olup ‘sindirmek’ anlamındadır (222). Katepsinler endoplazmik retikulumda inaktif proenzimler olarak sentezlenirler. Endoplazmik retikulumdan golgi aparatına, lizozomal ve endozomal kompartmanlara translokasyonu sırasında aktive edilirler (223).

Katepsinler diğer proteinazlar tarafından aktive edilen veya kendi kendilerine aktive olan (endopeptidaz özelliği olanlar) preproproteinler olarak sentezlenirler. Katepsinler endolizozomlardaki asidik ortamda optimal olarak aktiflerken nötr pH’a rağmen hücre dışı alanda ve çekirdekte de aktifliklerini sürdürürler (224).

Katalitik mekanizmalarına göre sistein, serin, aspartil, asparagin, glutamik, treonin ve metalloproteinazlar olmak üzere temelde yedi gruba ayrılırlar (220). Bunlar arasında değişken ekspresyona ve fonksiyona sahip Katepsin L (L1), B, C, F, H, K, O, V (L2), X, S ve W olmak üzere on bir adet sistein katepsin bulunmaktadır (225).

Katepsinler lizozomal proteazlar olup proenzimlerin proteolitik parçalanması, antijen sunumu, inflamasyon, hormon maturasyonu, fertilizasyon, doku remodellingi, kemik matriks rezorpsiyonu, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz gibi önemli biyolojik fonksiyonlarının yanında tümör büyümesi ve invazyonunda da rol oynar (11).

Sistein katepsinlerin insanlarda hem fizyolojik hem hastalıklarla ilişkili önemini ortaya koyan derlemeler bulunmaktadır (226). Sistein katepsinler lizozomların dışında, çekirdek, hücre zarı ve sitozolde meydana gelen olaylarda yer alabilirler, hatta hücre dışına salgılanabilirler (227). Sistein katepsinler bağışıklık hücrelerinin adezyonu ve göçünün uyarırlar, pro-granzimleri proteolitik olarak aktif formlarına dönüştürerek hücresel sitotoksitenin düzenlenmesine katkıda bulunurlar (228). Ayrıca katepsin-L perforini aktive eder (228).

Katepsin-L’nin timusta, özellikle de kortikal epitelde bol miktarda üretildiği ve MHC sınıf II aracılı antijen sunumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Antijen işlenmesi ve sunumuyla doğrudan ilişkili olması, enfeksiyonlara bağışıklık yanıtında ve otoimmünitede önemli rolü olabileceğini düşündürmüştür. Böylelikle bağışıklık

yanıtını düzenlemek için lizozomal sistein proteazların aktivitelerini manipüle edebilme olasılığı onları tedavi için çekici hedefler haline getirir (229).

Timusta katepsin-L ekspresyonu doğal öldürücü hücre gelişimi için gereklidir (230). Epidermal homeostaz, kıl döngüsünün düzenlenmesi gibi işlevleri de bulunmaktadır (229, 231).

Katepsin-L eksikliği olan farelerde epidermal hiperproliferasyon ve periyodik saç dökülmesi gözlenmiştir (230). Meme, mesane, mide, over ve pankreas karsinomunda artmış nükleer katepsin-L ekspresyonu ve aktivitesi bulunmuştur (232). Erken evre primer melanomlarda yüksek katepsin-L konsantrasyonu kötü prognoz ve olası erken metastaz ile ilişkili bulunmuştur (233).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Ocak-Kasım 2021 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 46 vitiligo (24 kadın, 22 erkek) hastası ile 46 sağlıklı gönüllü (23 Erkek, 23 Kadın) çalışmaya dahil edildi. Araştırmanın etik kurul onayı Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (EK 1.). Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2021/03 proje numarası ile desteklendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve sağlıklı gönüllülerden sözlü ve yazılı onam alındı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu.

Çalışmaya; 18- 65 yaşları arasında olup vitiligo tanısı olan ve vitiligo dışında bilinen hiçbir alerjik, otoimmün ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalığı olmayan (psoriasis, liken planus, atopik dermatit, alopesi areata), son 3 ay içerisinde vitiligo nedeniyle sistemik tedavi veya fototerapi almamış olan hastalar alınırken, gebelik veya emzirme döneminde olan, son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsü tarifleyen, bilinen malignitesi ya da immünsüpresif durumu olan (hastalık veya tedavi nedeni) hastalar dahil edilmedi.

Kontrol grubuna; 18- 65 yaşları arasında olup bilinen hiçbir alerjik, otoimmün ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalığı olmayan (psoriasis, liken planus, atopik dermatit, alopesi areata) bireyler alınırken, gebelik veya emzirme döneminde olan, son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsü tarifleyen, bilinen malignitesi ya da immünsüpresif durumu olan (hastalık veya tedavi nedeni) bireyler dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, meslek, sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları gibi demografik özelliklerine ek olarak ailede vitiligo, ek otoimmün hastalık ve atopi varlığı sorgulandı. Dermatolojik muayeneleri yapıldı. Fitzpatrick deri tipleri (I-VI) kaydedildi.

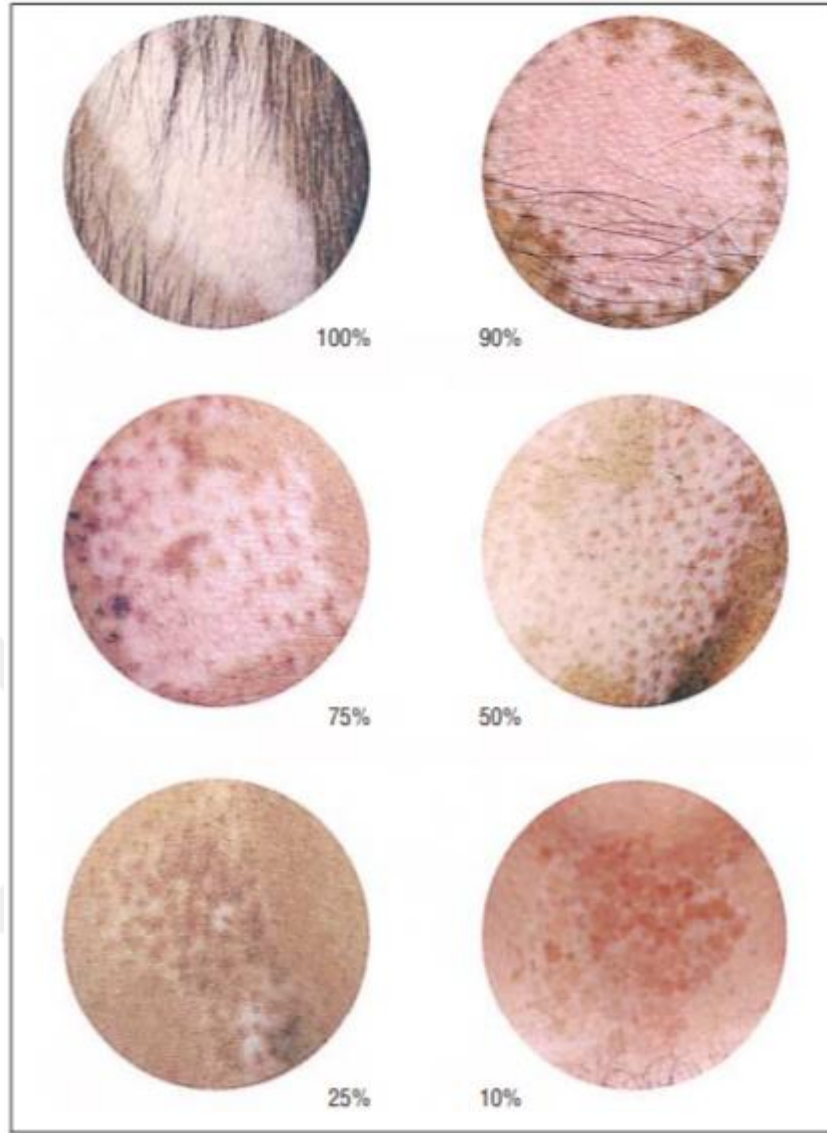
Hasta ve kontrol grubu otoimmün, alerjik ve/veya kronik inflamatuvar sistemik ve/veya deri hastalıklarının ekartasyonu amacıyla klinik ve laboratuvar bulgularıyla (açlık kan şekeri, TSH, serbest T4, antitiroglobulin antikor, antitiroid peroksidaz antikor, B12, hemogram) değerlendirildi.

Hasta grubunda; vitiligo başlangıç yaşı, lokalizasyonu, hastalık süresi, vitiligo alt tipi (yaygın, akrofasiyal, fokal), köbnerizasyon, mukoza tutulumu, lökotişi ve halo nevüs varlığı sorgulanarak kaydedildi. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde VASI, aktivitesinin değerlendirilmesinde vitiligo hastalık aktivite skoru (VIDA) yöntemi kullanıldı.

Vitiligo 10 yaşından önce başladıysa erken başlangıçlı, 10 yaşından sonra başladıysa geç başlangıçlı vitiligo olarak nitelendirildi (234). VIDA skoru ≤ 0 olanlar stabil, ≥ 1 olanlar aktif vitiligo olarak sınıflandı (235).

Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI)

Psoriasis için yaygın olarak kullanılan PASI'dan yola çıkılarak tanımlanan bir yöntemdir. Bu yöntemde vücut baş ve boyun, eller, eller hariç üst ekstremiteler, gövde, ayaklar hariç alt ekstremiteler ve ayaklar olmak üzere bölgelere ayrılarak değerlendirilir. Axiller bölge üst ekstremiteler içerisine, inguinal ve gluteal bölgeler alt ekstremiteler içerisine dahil edilir. Vitiligo tutulumunun yüzdesini hesaplamak için hastanın eli klavuz olarak kullanılır. Bir el ünitesi avuç içi ile parmakların volar yüzünün toplamından oluşur ve vücut yüzey alanının %1'i olarak kabul edilir. Rezidüel depigmentasyon oranları %10, %25, %50, %75, %90 ve %100 arasında derecelendirilir. %100 tam depigmentasyon, %90 pigment noktaları var, %75 depigmente alan pigmente alandan fazla, %50 pigmente alan depigmente alanlara eşit, %25 pigmente alan depigmente alandan fazla, %10 sadece depigmentasyon noktalarına karşılık gelmektedir (Şekil 1.). Lezyonların kapladığı alan el ünitesi cinsinden belirlenir ve değerlendirilen lezyonun rezidüel depigmentasyon derecesiyle çarpılır. Her bir vücut bölgesi için hesaplanan bu değerler toplanarak tüm vücut VASI skoru elde edilir (236, 237).



Şekil 1. Rezidüel depigmentasyon oranı (237)

Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (VIDA)

Vitiligo hastalık aktivite skoru, vitiligo stabilitesini değerlendiren altı puanlık bir ölçektir (Tablo 4.). Hastanın yorumuna bağlı bir değerlendirmedir. Mevcut lezyonların genişlemesi ve yeni lezyon çıkışının olması aktif hastalık olarak kabul edilir. Hastalık aktivitesi öykü ve fizik muayene ile değerlendirilir. Takipler sırasında lezyonların boyutu, sayısı ve repigmentasyon derecesi fotoğraflanarak kaydedilebilir (236).

Tablo 4. Vitiligo hastalık aktivite skoru (236)

VIDA	Hastalık aktivitesi
+4	Son 6 hafta içerisinde aktif hastalık
+3	6 hafta ile 3 ay arasında aktif hastalık
+2	3-6 ay arasında aktif hastalık
+1	6-12 ay arasında hastalık aktif hastalık
0	1 yıl ya da daha uzun süredir stabil hastalık
-1	1 yıl ya da daha uzun süredir stabil hastalık ve spontan repigmentasyon gözlenmesi

Serum Granulizin ve Katepsin L Ölçümü

En az sekiz saatlik açlık sonrası jelli biyokimya tüpüne alınan periferik venöz kan örnekleri 20 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaları beklendikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum ayrılarak ependorflara konuldu ve çalışılacakları güne kadar -80 derecede muhafaza edildi.

Çalışılacakları gün öncesinde oda sıcaklığına getirilen serum örnekleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Elisa yöntemiyle ayrı ayrı çalışıldı. 450 nm dalga boyu filtreli mikroparka okuyucu kullanıldı.

Serum granulizin ölçümü için, referans aralığı 0,5 ng/ml–100 ng/ml olan BT LAB marka insan granulizin Elisa kiti kullanıldı. Serum katesin-L ölçümü için,

referans aralığı 0,1 ng/ml–40 ng/ml olan BT LAB marka insan katepsin-L Elisa kiti kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özelliklerine yönelik tanımlayıcı analizler yapıldı. Sayısal veriler normal dağılıyorsa ortalama±standart sapma olarak, normal dağılmıyorsa ortanca (min-max) olarak belirtildi. Kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

Sürekli değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplara göre sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için parametrik testlerden bağımsız örneklem T testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova), parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Yine gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare Testi ve Fisher Kesin Ki-Kare Testi kullanıldı.

Tüm analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) versiyon 20.0 programı ile yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 46 vitiligo hastası ile 46 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubunda 24 kadın (%52,2), 22 erkek (47,8); kontrol grubunda 23 kadın (%50), 23 erkek (%50) vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması $31,22 \pm 10,91$ yıl; kontrol grubunun $32,72 \pm 9,47$ yıl olup, hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırasıyla, $p=0,483$ ve $p=0,835$) (Tablo 5.).

Hasta ve kontrol grubunun boy, kilo ve VKİ'leri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5.).

Fitzpatrick cilt tiplerinin dağılımı hasta ve kontrol grubunda benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5.).

Hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyi, meslek, aylık gelir düzeyi ve sigara kullanma durumu benzerdi ($p>0,05$).

Hasta grubunda 12 kişide (%26,1), kontrol grubunda 1 kişide (%2,2) ailede vitiligo öyküsü mevcut olup, ailede vitiligo öyküsü hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,003$) (Tablo 5.).

Ailede vitiligo dışı otoimmün hastalık ve atopi öyküsü varlığı açısından hasta ve kontrol grubu benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5.).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

Özellik		Hasta	Kontrol	<i>p</i>
Yaş (yıl)		31,22±10,91	32,72±9,47	0,483
Cinsiyet (K/E)		24/22	23/23	0,835
Boy (cm)		168,09±8,42	169,78±8,47	0,338
Ağırlık (kg)		72,33±12,57	72,67±11,62	0,891
VKİ (kg/m ²)		25,70±3,60	25,22±3,57	0,521
Fitzpatrick deri tipi n (%)	2	10 (21,7)	6 (13)	0,530
	3	27 (58,7)	29 (63)	
	4	9 (19,6)	11 (23,9)	
Ailede vitiligo öyküsü n (%)	Var	12 (26,1)	1 (2,2)	0,003
	Yok	34 (73,9)	45 (97,8)	
Ailede vitiligo dışı otoimmün hastalık öyküsü n (%)	Var	6 (13)	3 (6,5)	0,485
	Yok	40 (87)	43 (93,5)	
Ailede atopi öyküsü n (%)	Var	7 (15,2)	7 (15,2)	0,999
	Yok	39 (84,8)	39 (84,8)	

4.2. Hasta Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

Vitiligo klinik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında 27 hastada (%58,7) yaygın vitiligo, 12 hastada (%26,1) akral/akrofasiyal ve 7 hastada (%15,2) fokal vitiligo mevcuttu. Ortalama hastalık süresi 5,51±5,01 yıl (0,08-19 yıl) ve hastalık başlangıç yaşı 25,84±12,12 yıl (6-55,75 yıl) idi. Hastaların 3'ü (%6,5) erken başlangıçlı, 43'ü (%93,5) geç başlangıçlı vitiligo idi. Hastalık süresi hastaların 43'ünde (%93,5) 15 yıldan kısa, 3'ünde (%6,5) 15 yıldan uzundu.

Vitiligo hastalarına ait tanımlayıcı özellikler Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Vitiligo hastalarının tanımlayıcı özellikleri

Özellik		n (%)
Vitiligo alt tipi	Yaygın	27 (58,7)
	Akral/Akrofasial	12 (26,1)
	Fokal	7 (15,2)
Başlangıç yeri	El	12 (26,1)
	Üst Ekstremit (Axiller Bölge Dahil)	5 (10,9)
	Gövde	8 (17,4)
	Alt Ekstremit (Gluteal ve İnguinal Bölge Dahil)	1 (2,2)
	Ayak	2 (4,3)
	Baş/Boyun	18 (39,1)
Başlangıç yaşı	Erken başlangıçlı (<10 yaş)	3 (6,5)
	Geç başlangıçlı (>10 yaş)	43 (93,5)
Hastalık süresi	<15 yıl	43 (93,5)
	>15 yıl	3 (6,5)
Hastalık evresi	Aktif	31 (67,4)
	Stabil	15 (32,6)
Halo nevüs	Var	2 (4,3)
	Yok	44 (95,7)
Lökotirisi	Var	25 (54,3)
	Yok	21 (45,7)
Köbnerizasyon	Var	10 (21,7)
	Yok	36 (78,3)
Mukoza tutulumu	Var	9 (19,6)
	Yok	37 (80,4)

Vitiligo hastalarında VASI skoru ortalanca değeri 1 (0,1-46,15) olarak hesaplandı.

Hastalık aktivitesi VIDA yöntemiyle değerlendirildiğinde hastaların %10,9'u -1, %21,7'si 0, %2,2'si +1, %17,4'ü +2, %15,2'si +3 ve %32,6'sı +4 olarak saptandı (Tablo 7.).

Tablo 7. Vitiligo hastalık aktivite skoru dağılımı

VIDA	n (%)
-1	5 (10,9)
0	10 (21,7)
+1	1 (2,2)
+2	8 (17,4)
+3	7 (15,2)
+4	15 (32,6)

4.3. Hasta ve Kontrol Grubu Serum Granulizin ve Katepsin-L Düzeyleri

Vitiligo hastalarında ortalama serum granulizin düzeyi $45,53 \pm 31,42$ ng/ml iken, kontrol grubunda $34,26 \pm 21,53$ ng/ml olup, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,048$). Vitiligo hastalarında ortalama serum katepsin-L düzeyi $13,98 \pm 10,84$ ng/ml iken, kontrol grubunda $9,61 \pm 6,92$ ng/ml olup, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,024$) (Tablo 8.).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu serum granulizin ve katepsin-L düzeyleri

	Hasta (Ort $\pm$ ss)	Kontrol (Ort $\pm$ ss)	<i>p</i>
Serum Granulizin (ng/ml)	$45,53 \pm 31,42$	$34,26 \pm 21,53$	0,048
Serum Katepsin-L (ng/ml)	$13,98 \pm 10,84$	$9,61 \pm 6,92$	0,024

4.4. Serum Granulizin Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Hasta grubunda serum granulizin düzeyi ile yaş, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve VASI arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda serum granulizin düzeyi ile cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi, sigara içme durumu, ailede vitiligo ya da vitiligo dışı otoimmün hastalık ve atopi öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serum granulizin düzeyi vitiligo alt tiplerinde benzerdi ($p>0,05$). Serum granulizin düzeyi aktif ve stabil hastalığı olanlarda da benzer düzeydeydi ($p>0,05$). Eşlik eden halo nevüs, lökotişi, köbner fenomeni ve mukoza tutulumu varlığı ile serum granulizin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

4.5. Serum Katepsin-L Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Hasta grubunda serum katepsin-L düzeyi ile yaş, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve VASI arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda serum katepsin-L düzeyi ile cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi, sigara içme durumu, ailede vitiligo ya da vitiligo dışı otoimmün hastalık ve atopi öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serum katepsin-L düzeyi vitiligo alt tiplerinde benzerdi ($p>0,05$). Serum katepsin-L düzeyi aktif ve stabil hastalığı olanlarda da benzer düzeydeydi ($p>0,05$). Eşlik eden halo nevüs, lökotişi, köbner fenomeni ve mukoza tutulumu varlığı ile serum katepsin-L düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

4.6. Hasta Grubunda Serum Granulizin ile Katepsin-L Düzeyi Arasındaki Korelasyon

Vitiligo hastalarında serum granulizin ile katepsin-L düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek korelasyon saptandı (Tablo 9.).

Tablo 9. Hasta grubunda serum granulizin ve katepsin-L düzeyi arasındaki korelasyon

		Serum Katepsin-L (ng/ml)
Serum Granulizin (ng/ml)	r	0,975
	p	0,000

5. TARTIŞMA

Vitiligo deri ve mukozal membranlarda değişik şekil ve boyutlarda, akromik veya hipokromik makül ve yamalarla karakterize, klinik seyri tahmin edilemeyen, kronik, edinsel sistemik bir hastalıktır (43). Dünya genelindeki depigmentasyonun en sık nedenidir (13). Her iki cins eşit derecede etkilenmekle birlikte, muhtemel kozmetik kaygı nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuruların çoğunluğunu kadınlar oluşturur (3, 13). Ülkemizden Solak ve ark. (238)'nin 224 vitiligo hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların % 51,3'ünün kadın, % 48,7'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak 46 vitiligo hastasının %52,2'si kadın, %47,8'i erkekti.

Dragoni ve ark. (239)'nın vitiligo ile obezite arasındaki olası ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında vitiligo ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada da benzer şekilde vitiligo ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ülkemizden Solak ve ark. (238)'nin yaptığı çalışmada hastalar Fitzpatrick deri tipine göre sınıflandırılmış ve en sık tip 2 (%71,4) ve sırasıyla, tip 3 (%19,2), tip 1 (%8,9) ve tip 4 (%0,4) olarak bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan diğer bir çalışmada hastaların %27'si tip 2, %54,7'si tip 3 ve %18,2'si tip 4 deri tipinde bildirilmiştir (240). Bu çalışmada da N. Kalkanlı ve S. Kalkanlı (240)'nın çalışmasına benzer şekilde hasta grubunda tip 3 (%58,7) en sık görülen tip iken, kalan bireyler sırasıyla, tip 2 (%21,7) ve tip 4 (%19,6) olup, Fitzpatrick deri tipleri açısından hasta ve kontrol grubunun özellikleri benzerdi.

Alkhateeb ve ark. (20)'nin çalışmasında vitiligolu hastalar ve birinci derece akrabalarında vitiligo, otoimmün tiroid hastalığı, pernisyöz anemi, Addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar barsak hastalığından oluşan altı otoimmün hastalığın önemli oranda yüksek saptandığını bildirmiştir. Solak ve ark. (238)'nin çalışmasında ise ailede vitiligo öyküsü olanların hasta grubunun %20,5'i oluşturduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hasta grubunda birinci ve ikinci derece akrabada otoimmün hastalık oranının %39,1 olduğu (%26,1'inde vitiligo, %13'ünde

vitiligo dışı otoimmün hastalık) gözlemlendi. Bu sonuçlar vitiligo etyopatogenezinde genetik faktörlerin rolünü destekler niteliktedir.

Vitiligo klinik olarak nonsegmental ve segmental vitiligo olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Nonsegmental vitiligo ise yaygın vitiligo, akrofasiyal vitiligo ve vitiligo universalis olmak üzere başlıca üç alt gruba ayrılır (28). Literatürde yaygın vitiligo en sık görülen klinik tip olarak bildirilmiştir (241-244). Bu çalışmada literatüre benzer şekilde en sık (%58,7) yaygın vitiligo saptanırken bunu sırasıyla, akrofasiyal vitiligo (%26,1) ve fokal vitiligo (%15,2) takip etmekteydi.

Çalışmalarda baş-boyun, vitiligonun en sık başlangıç yeri olarak bildirilmiştir (241, 245, 246). Bu çalışmada literatüre benzer şekilde hastalık başlangıç yeri en sık baş-boyun (%39,1) olarak saptandı.

Çin'den bildirilen 3742 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalık başlangıç yaş ortalaması 18,88; aynı ülkeden yapılan bir diğer çalışmada ise 20,1 olarak bildirilmiştir (2, 247). Ülkemizden Arıcan ve ark. (244)'nın çalışmasında hastalık başlangıç yaşı ortalama 24,6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastalık ortalama başlangıç yaşı 25,84 ile Arıcan ve ark. (244)'nın çalışmasına benzer bulunmuştur.

Literatürde vitiligonun hastaların %25'inde 10 yaşından, yarısında 20 yaşından ve %70-80'inde 30 yaşından önce başlangıç gösterdiği bildirilmiştir (24-26). Bu çalışmadaki 46 vitiligo hastasının % 6,5'i 10 yaşından, %34,8'i 20 yaşından, %71,7'si 30 yaşından önce vitiligo tanısı almış olup, bulgular literatürle uyumluydu.

Çalışmalarda aktif ve stabil hastalık tanımıyla ilgili farklılıklar bulunmaktadır (28, 235, 248-250) . Bu çalışmada en son düzenlenen vitiligo konsensus konferansı esas alınarak son 1 yıl içerisinde yeni lezyon çıkışı olmayan veya mevcut lezyonlarda artış tariflemeyenler stabil vitiligo olarak değerlendirildi (28, 235). Böylelikle VIDA skoru -1 ve 0 olanlar stabil vitiligo, VIDA skoru ≥ 1 olanlar aktif vitiligo olarak kabul edildi. Bu çalışmada hastaların %67,4'ü aktif vitiligo, %32,6'sı stabil vitiligo idi.

Barona ve ark. (251)'nin 227 vitiligo hastası ve 227 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında vitiligo hastalarının %8'inde halo nevüs saptanırken kontrol grubunda

görülmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada vitiligo hastalarında halo nevüs oranı Barona ve ark. (251)'nın çalışmasına kıyasla düşük (%4,3) bulunsa da bu oran kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti.

Yapılan çalışmalarda vitiligo hastalarında lökotrişi insidansı %11,5-%46,5 oranında bildirilmiştir (246, 252, 253). Bu çalışmada ise lökotrişi literatüre kıyasla daha yüksek oranda (%54,3) saptanmıştır.

Literatürde vitiligo hastalarında köbner fenomeni insidansı %21 ile %62 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (108, 251, 254). Bu farklılık köbner fenomenini değerlendirmede fikir birliğinin sağlanamamasıyla ilişkilendirilmiştir (99). Bu çalışmada da köbner fenomeni literatürle uyumlu sıklıkta (%21,7) gözlemlendi.

Solak ve ark. (238)'nin 224 vitiligo hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında mukozal tutulum oranı %14,3 olarak bildirilirken; nonsegmental vitiligolu hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada bu oran %19,2 olarak saptanmıştır (255). Bu çalışmada da literatürle uyumlu şekilde vitiligo hastalarının %19,6'sında mukozal tutulum gözlemlendi.

Otoimmün hastalıklarda $CD8^+$ CLA^+ T hücreler önemli rol oynar (256). Yano ve ark. (257)'nin otoimmün bir hastalık olan alopesi areatalı hastalarla yaptıkları çalışmada hastaların kanında CLA^+ $CD8^+$ T hücre seviyeleri yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Vitiligo otoimmün bir hastalık olup, hastalık patogenezinde hem hücresel hem humoral immünite rol oynar. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar spesifik sitotoksik T hücre ($CD8^+$ T hücre) yanıtının melanosit yıkımından sorumlu olduğu görüşünü desteklemektedir (258). Zhang ve ark. (256)'nın nonsegmental vitiligolu hastaların kanında $CD8^+$ T hücreleri ve bu hücrelerden eksprese edilen sitotoksik molekülleri değerlendirdikleri çalışmalarında, aktif vitiligo hastalarının kanında CLA^+ $CD8^+$ T hücre seviyesi ile perforin ve granzim-B düzeylerini yüksek saptamış ve CLA^+ $CD8^+$ T hücre düzeyinin VASI ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Elde edilen bu veriler, otoreaktif CLA^+ $CD8^+$ T hücrelerinin ve bu hücrelerin sitotoksik fonksiyonlarındaki hiperaktivitenin melanosit yıkımında rol oynadığını güçlü şekilde ortaya koymaktadır.

Sitotoksosite, hücre aracılı immün sistemin önemli bir kısmını oluşturur ve multifaktöriyel bir süreçtir. NK hücre ve CD8⁺ T hücreler iki ana sitotoksik hücre popülasyonudur. NK ve CD8⁺ T hücreler apoptozisi indükleyerek hedeflenmiş hücre ölümünü gerçekleştirirler. Apoptozisi indükleyen granüllerde depolanan litik moleküller perforin, granzimler ve granulizindir (259). Bu moleküllerin yanında katepsin C, katepsin H, katepsin L, Lamp-1, Lamp-2 ve Lamp-3 gibi birçok lizozomal hidrolaz da sitolitik granüllerde bulunur (260, 261).

Alopesi areata hastalarında serum granulizin düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, granulizin düzeyi akut ve kronik alopesi areata hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanırken, aynı şekilde akut hastalıkta kronik hastalığa kıyasla anlamlı oranda granulizin yüksekliği saptanmıştır. Ayrıca serum granulizin düzeyinin akut alopesi areata hastalarında alopesik alanın yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hem akut hem kronik alopesi areata hastalarında granulizin içeren perifoliküler CD8⁺ T hücre infiltrasyonu gözlenirken, bu infiltrasyonun akut formda daha yoğun olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile granulizin alopesi areata patogenezinde rol oynayan hücre aracılı sitotoksitenin göstergesi olduğu, akut fazdaki serum granulizin düzeylerinin alopesi areatanın hastalık aktivitesi ve prognozunu belirlemede yardımcı olabileceği düşünülmüştür (217).

Ülkemizden Oba ve ark. (216)'nın alopesi areata hastalarında tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası serum granulizin düzeyini değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi sonrası serum granulizin düzeyinin başlangıça kıyasla anlamlı oranda düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir.

Literatürde otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilen vitiligoda serum granulizin düzeyini inceleyen bir çalışma bulunamadı. Bu çalışmada da alopesi areata hastalarına benzer şekilde serum granulizin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak granulizin düzeyi, cinsiyet, fitzpatrick deri tipi, sigara kullanımı, halo nevus, lökotrişi, köbnerizasyon, mukoza tutulumu ile ilişkisizken; yaş, VKİ, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile de korele değildi. Ayrıca granulizin düzeyi hastalık aktivitesi (VIDA) ve hastalık şiddeti (VASI) ile ilişkili ve korele değildi.

Katepsinler proenzimlerin proteolitik işlenmesi, antijen sunumu, inflamasyon, hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozis gibi çok sayıda önemli biyolojik süreçte rol oynayan lizozomal proteazlardır (262). Bunlardan doğal ve kazanılmış immün yanıtın farklı evrelerinde yer alan bir lizozomal sistein proteaz olan katepsin-L'nin epidermal homeostaz ve kıl döngüsünün düzenlenmesinde önemli işlevleri vardır (11, 228, 263).

Vitiligoya benzer şekilde psoriasis ve liken planusta da hücre ölümü ve doku tahribatının başlıca sorumlusu CD 8⁺ T hücreleridir (264). Psoriatik plaktan alınan cilt biyopsisinde western blot ve immünohistokimyasal yöntemle katepsin-L, -B ve -D ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada bu enzimlerin düzeyi yüksek bulunmuştur. Hastalar PUVA tedavisi ile tamamen iyileştikten sonra yeniden değerlendirildiğinde her üç katepsinin de normal seviyeye gerilediği bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre katepsin-L, -B ve -D'nin psoriasis patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (265).

Bylaite ve ark. (12)'nin çalışmasında aralarında psoriasis ve liken planusun da olduğu çeşitli inflamatuvar, proliferatif ve tümörojenik cilt hastalıklarında katepsin-L ve onun inhibitörü olan hurpin ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle araştırılmış, bu iki molekülün en yüksek düzeyleri psoriasis ve skuamöz hücreli karsinomda gösterilmiştir.

Katepsin-L ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle değerlendirdiği diğer bir çalışmada liken planuslu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek katepsin-L ekspresyonu gösterilmiştir (11).

Literatürde vitiligo hastalarında serum katepsin-L düzeyini araştırarak bir çalışma bulunamadı. Bu çalışmada serum katepsin-L düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak katepsin-L düzeyi, cinsiyet, fitzpatrick deri tipi, sigara kullanımı, halo nevüs, lökotrişi, köbnerizasyon, mukoza tutulumu ile ilişkisizken; yaş, VKİ, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile de korele değildi. Ayrıca katepsin L düzeyi hastalık aktivitesi (VIDA) ve hastalık şiddeti (VASI) ile ilişkili ve korele değildi.

6. SONUÇ

Etyopatogenezinde otoimmünite de dahil çok sayıda mekanizmanın suçlandığı vitiligonun patogenezinin aydınlatılması hastalığın ortaya çıkışı ve progresyonunun önlenmesi ile tedavisinde fayda sağlayabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma vitiligolu hastalarda serum granulizin ve katepsin-L düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Serum granulizin ve katepsin-L düzeyleri vitiligo hastalarında yüksek saptanmış olup, bu durum hücrel sitotoksik immün mekanizmaları ve bu moleküllerin hastalık etyopatogenezinde rol aldığını desteklemektedir. Ancak her iki molekülün hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişki ve korelasyonunun gösterilememesi hastalık etyopatogenezinde daha baskın rol oynayan olası moleküllerin varlığını düşündürmektedir. Vitiligo etyopatogenezine yönelik yapılacak daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla bu konunun aydınlatılabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü nispeten küçük olduğundan, granulizin ve katepsin-L düzeyinin özellikle hastalık aktivitesi ve şiddeti olmak üzere vitiligo ile ilişkisinin değerlendirildiği daha geniş kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması faydalı olabilir. Ayrıca çalışma bir ildeki üçüncü basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalarla yapıldığından sonuçlar genellenemeyebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E ve ark. Case detection rates of vitiligo by gender and age. *International journal of dermatology*. 2009;48(3):328-9.
2. Zhang Z, Xu SX, Zhang FY ve ark. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(2):167-73.
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M ve ark. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):473-91.
4. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-92.
5. Poojary SA. Vitiligo and associated autoimmune disorders: a retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol*. 2011;39(6):356-61.
6. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1157-64.
7. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol*. 2021;48(3):252-70.
8. Yu R, Broady R, Huang Y ve ark. Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin. *PLoS One*. 2012;7(12):10.
9. Ogawa K, Takamori Y, Suzuki K ve ark. Granulysin in human serum as a marker of cell-mediated immunity. *Eur J Immunol*. 2003;33(7):1925-33.
10. Gamen S, Hanson DA, Kaspar A ve ark. Granulysin-induced apoptosis. I. Involvement of at least two distinct pathways. *J Immunol*. 1998;161(4):1758-64.
11. Ibrahim ZA, El Ashmawy AA, Abd El-Naby NM ve ark. Immunohistochemical expression of cathepsin L in atopic dermatitis and lichen planus. *Indian J Dermatol*. 2015;60(1):13-20.

12. Bylaite M, Moussali H, Marciukaitiene I ve ark. Expression of cathepsin L and its inhibitor hurpin in inflammatory and neoplastic skin diseases. *Exp Dermatol*. 2006;15(2):110-8.
13. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M ve ark. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
14. Kopera D. Historical aspects and definition of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15(6):841-3.
15. Millington GW, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol*. 2007;46(9):990-5.
16. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M ve ark. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):47-52.
17. Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Calès-Quist D ve ark. Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *Int J Dermatol*. 2000;39(1):18-20.
18. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206-12.
19. Zhang Y, Cai Y, Shi M ve ark. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(9).
20. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A ve ark. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208-14.
21. Lee H, Lee MH, Lee DY ve ark. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J*. 2015;56(3):719-25.
22. Das SK, Majumder PP, Chakraborty R ve ark. Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol*. 1985;2(1):71-8.
23. Taïeb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*. 2007;20(1):27-35.
24. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(3):149-56.

25. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C ve ark. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):490-5.
26. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A ve ark. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):954-8.
27. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(5 Pt 1):671-4.
28. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T ve ark. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3).
29. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM ve ark. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol.* 1993;2(4):145-53.
30. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I ve ark. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):1-13.
31. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K ve ark. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1(15011):11.
32. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R ve ark. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev.* 2011;10(12):762-5.
33. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):676-82.
34. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1993;129(8):994-8.
35. Das SK, Majumder PP, Majumdar TK ve ark. Studies on vitiligo. II. Familial aggregation and genetics. *Genet Epidemiol.* 1985;2(3):255-62.
36. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* 1994;55(5):981-90.
37. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):245-55.

38. Jin Y, Andersen G, Yorgov D ve ark. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet.* 2016;48(11):1418-24.
39. Spritz RA, Hearing VJ, Jr. Genetic disorders of pigmentation. *Adv Hum Genet.* 1994;22:1-45.
40. Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y ve ark. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol.* 1996;105(1):84-8.
41. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K ve ark. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2007;356(12):1216-25.
42. Gey A, Diallo A, Seneschal J ve ark. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):756-61.
43. Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT ve ark. Vitiligo--part 1. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):461-70.
44. Van Geel NA, Mollet IG, De Schepper S ve ark. First histopathological and immunophenotypic analysis of early dynamic events in a patient with segmental vitiligo associated with halo nevi. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(3):375-84.
45. Xie H, Zhou F, Liu L ve ark. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci.* 2016;81(1):3-9.
46. Marie J, Kovacs D, Pain C ve ark. Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):816-23.
47. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of New Advances in the Pathogenesis of Vitiligo: From Oxidative Stress to Autoimmunity. *Med Sci Monit.* 2019;25:1017-23.
48. Benzekri L, Gauthier Y. Clinical markers of vitiligo activity. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):856-62.
49. Van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA ve ark. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2220-32.
50. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C ve ark. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of

- melanocytes is associated with the prominent presence of CLA⁺ T cells at the perilesional site. *Lab Invest.* 2000;80(8):1299-309.
51. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P ve ark. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med.* 1998;188(6):1203-8.
 52. Strassner JP, Rashighi M, Ahmed Refat M ve ark. Suction blistering the lesional skin of vitiligo patients reveals useful biomarkers of disease activity. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):847-55.
 53. Palermo B, Campanelli R, Garbelli S ve ark. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2001;117(2):326-32.
 54. Okamoto T, Irie RF, Fujii S ve ark. 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.
 55. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS ve ark. Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):355-64.
 56. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- γ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med.* 2015;3(21):2305-5839.
 57. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM ve ark. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 2014;6(223):3007811.
 58. Harris JE. Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: lessons learned from vitiligo. *Immunol Rev.* 2016;269(1):11-25.
 59. Yang L, Wei Y, Sun Y ve ark. Interferon-gamma Inhibits Melanogenesis and Induces Apoptosis in Melanocytes: A Pivotal Role of CD8⁺ Cytotoxic T Lymphocytes in Vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(6):664-70.
 60. Richmond JM, Masterjohn E, Chu R ve ark. CXCR3 Depleting Antibodies Prevent and Reverse Vitiligo in Mice: *J Invest Dermatol.* 2017 Apr;137(4):982-985. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.048. Epub 2017 Jan 23.

61. Rork JF, Rashighi M, Harris JE. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):463-9.
62. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1110-2.
63. Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C ve ark. Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;23(2):276-86.
64. Zhang P, Côté AL, de Vries VC ve ark. Induction of postsurgical tumor immunity and T-cell memory by a poorly immunogenic tumor. *Cancer Res*. 2007;67(13):6468-76.
65. Ben Ahmed M, Zaraa I, Rekik R ve ark. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(1):99-109.
66. Dell'Anna ML, Maresca V, Briganti S ve ark. Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2001;117(4):908-13.
67. Picardo M, Grammatico P, Roccella F ve ark. Imbalance in the antioxidant pool in melanoma cells and normal melanocytes from patients with melanoma. *J Invest Dermatol*. 1996;107(3):322-6.
68. Morrone A, Picardo M, de Luca C ve ark. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1992;5(2):65-9.
69. Dell'anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2006;19(5):406-11.
70. Maresca V, Roccella M, Roccella F ve ark. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1997;109(3):310-3.
71. Jimbow K, Chen H, Park JS ve ark. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2001;144(1):55-65.
72. Dell'Anna ML, Ottaviani M, Albanesi V ve ark. Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1226-33.

73. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol.* 2006;126(12):2565-75.
74. Hasse S, Gibbons NC, Rokos H ve ark. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: more evidence for H₂O₂ stress. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):307-13.
75. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR ve ark. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology.* 1995;190(3):223-9.
76. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):221-30.
77. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(3):167-81.
78. Nordlund JJ. The significance of depigmentation. *Pigment Cell Res.* 1992;2:237-41.
79. Nelhaus G. Acquired unilateral vitiligo and poliosis of the head and subacute encephalitis with partial recovery. *Neurology.* 1970;20(10):965-74.
80. Al'Abadie MS, Warren MA, Bleehen SS ve ark. Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo: an ultrastructural study. *Int J Dermatol.* 1995;34(12):837-40.
81. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS ve ark. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol.* 1994;131(2):160-5.
82. Mozzanica N, Villa ML, Foppa S ve ark. Plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone, beta-endorphin, met-enkephalin, and natural killer cell activity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(5 Pt 1):693-700.
83. Tu C, Zhao D, Lin X. Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2001;27(3):178-82.
84. Taieb A, Alomar A, Böhm M ve ark. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):5-19.
85. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S ve ark. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):95-101.

86. Iannella G, Greco A, Didona D ve ark. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):335-43.
87. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol.* 2011;38(5):419-31.
88. Mason CP, Gawkrödger DJ. Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):344-5.
89. Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(7):921-8.
90. Falabella R, Escobar CE, Carrascal E ve ark. Leukoderma punctata. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(3):485-94.
91. Ezzedine K, Mahé A, van Geel N ve ark. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):716-21.
92. Gan EY, Cario-André M, Pain C ve ark. Follicular vitiligo: A report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1178-84.
93. Zeff RA, Freitag A, Grin CM ve ark. The immune response in halo nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(4):620-4.
94. Kopf AW, Morrill SD, Silberberg I. Broad spectrum of leukoderma acquisitum centrifugum. *Arch Dermatol.* 1965;92(1):14-33.
95. Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW ve ark. The eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):957-63.
96. Mooney MA, Barr RJ, Buxton MG. Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases. *J Cutan Pathol.* 1995;22(4):342-8.
97. Holla AP, Sahni K, Kumar R ve ark. Repigmentation of leukotrichia due to retrograde migration of melanocytes after noncultured epidermal suspension transplantation. *Dermatol Surg.* 2014;40(2):169-75.
98. Lee DY, Kim CR, Park JH ve ark. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. *Int J Dermatol.* 2011;50(8):925-7.
99. Van Geel N, Speeckaert R, Taieb A ve ark. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(3):564-73.

100. Aydoğan K, Turan OF, Onart S ve ark. Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(1):110-3.
101. Aslan S, Serarslan G, Teksoz E ve ark. Audiological and transient evoked otoacoustic emission findings in patients with vitiligo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(3):409-14.
102. Ardiç FN, Aktan S, Kara CO ve ark. High-frequency hearing and reflex latency in patients with pigment disorder. *Am J Otolaryngol*. 1998;19(6):365-9.
103. Greco A, Fusconi M, Gallo A ve ark. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1033-8.
104. Ikui H, Furuyoshi Y, Nakamizo K ve ark. [Histo-pathological studies on cutaneous lesions in sympathetic ophthalmia and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1961;65:1057-9.
105. Nordlund JJ, Taylor NT, Albert DM ve ark. The prevalence of vitiligo and poliosis in patients with uveitis. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(5):528-36.
106. Biswas G, Barbhuiya JN, Biswas MC ve ark. Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. *J Indian Med Assoc*. 2003;101(8):478-80.
107. Chen YT, Chen YJ, Hwang CY ve ark. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1362-9.
108. Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E ve ark. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):945-9.
109. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E ve ark. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):162-71.
110. Paradisi A, Tabolli S, Didona B ve ark. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1110-6.
111. Houghton AN, Eisinger M, Albino AP ve ark. Surface antigens of melanocytes and melanomas. Markers of melanocyte differentiation and melanoma subsets. *J Exp Med*. 1982;156(6):1755-66.

112. Ram M, Shoenfeld Y. Harnessing autoimmunity (vitiligo) to treat melanoma: a myth or reality? *Ann N Y Acad Sci.* 2007;043.
113. Fishman P, Merimski O, Baharav E ve ark. Autoantibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo. *Cancer.* 1997;79(8):1461-4.
114. Fishman P, Azizi E, Shoenfeld Y ve ark. Vitiligo autoantibodies are effective against melanoma. *Cancer.* 1993;72(8):2365-9.
115. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(5 Pt 1):978-81.
116. Merimsky O, Baharav E, Shoenfeld Y ve ark. Anti-tyrosinase antibodies in malignant melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 1996;42(5):297-302.
117. Merimsky O, Shoenfeld Y, Baharav E ve ark. Reactivity to tyrosinase: expression in cancer (melanoma) and autoimmunity (vitiligo). *Hum Antibodies Hybridomas.* 1996;7(4):151-6.
118. Alonso-Castro L, Ríos-Buceta L, Vano-Galvan S ve ark. Vitiligo in 2 patients receiving vemurafenib for metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):012.
119. Mochel MC, Ming ME, Imadojemu S ve ark. Cutaneous autoimmune effects in the setting of therapeutic immune checkpoint inhibition for metastatic melanoma: *J Cutan Pathol.* 2016 Sep;43(9):787-91. doi: 10.1111/cup.12735. Epub 2016 Jun 1.
120. Hua C, Boussemart L, Mateus C ve ark. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):45-51.
121. Andrade A, Pithon M. Alezzandrini syndrome: report of a sixth clinical case. *Dermatology.* 2011;222(1):8-9.
122. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y ve ark. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr.* 1981;99(4):565-9.
123. Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM ve ark. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;30(3):260-2.

124. Karvonen SL, Haapasaari KM, Kallioinen M ve ark. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS). *Br J Dermatol.* 1999;140(4):634-9.
125. Ezzedine K, Silverberg N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *Pediatrics.* 2016;138(1):2015-4126.
126. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L ve ark. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1051-76.
127. Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A ve ark. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):50-4.
128. Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(6):505-8.
129. Kim YC, Kim YJ, Kang HY ve ark. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(2):112-6.
130. Montes LF, Abulafia J, Wilborn WH ve ark. Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003;42(1):57-61.
131. Yaghoobi R, Razi T, Feily A. Clinical image: an unusual pigmented basal cell carcinoma arising from vulva. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2011;20(2):81-2.
132. Boissy RE, Dell'Anna ML, Picardo M. On the pathophysiology of vitiligo: possible treatment options. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(1):24-9.
133. Goh BK, Pandya AG. Presentations, Signs of Activity, and Differential Diagnosis of Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):135-44.
134. Bonamonte D, Vestita M, Romita P ve ark. Chemical Leukoderma. *Dermatitis.* 2016;27(3):90-9.
135. Ghosh S, Mukhopadhyay S. Chemical leucoderma: a clinico-aetiological study of 864 cases in the perspective of a developing country. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):40-7.
136. George AO. Vitiligo in Ibadan, Nigeria. Incidence, presentation, and problems in management. *Int J Dermatol.* 1989;28(6):385-7.

137. Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I ve ark. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(6):1086-96.
138. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S ve ark. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol.* 2010;21(2):409-14.
139. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):21-6.
140. Matin R. Vitiligo in adults and children. *BMJ Clin Evid.* 2011;28.
141. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):493-514.
142. Van Geel N, Speeckaert R, De Wolf J ve ark. Clinical significance of Koebner phenomenon in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1017-24.
143. Hann SK, Kim YS, Yoo JH ve ark. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(4):589-96.
144. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W ve ark. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol.* 1996;148(4):1219-28.
145. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U ve ark. Confetti-like depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):272-5.
146. Kohli I, Veenstra J, Hamzavi I. Vitiligo assessment methods - Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):318-9.
147. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract.* 2011;750342(10):22.
148. Komen L, da Graça V, Wolkerstorfer A ve ark. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments

- to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):437-43.
149. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M ve ark. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):883-5.
 150. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):733-44.
 151. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G ve ark. Vitiligo--Part 2--classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):784-90.
 152. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A ve ark. High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):236-41.
 153. Lotti T, Berti S, Moretti S. Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(17):2779-85.
 154. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD ve ark. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1532-40.
 155. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22(1):42-65.
 156. Jung H, Oh ES. FK506 positively regulates the migratory potential of melanocyte-derived cells by enhancing syndecan-2 expression. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016;29(4):434-43.
 157. Jung H, Chung H, Chang SE ve ark. FK506 regulates pigmentation by maturing the melanosome and facilitating their transfer to keratinocytes. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016;29(2):199-209.
 158. Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs*. 2005;65(4):447-59.
 159. Udompataikul M, Boonsupthip P, Siri wattanagate R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J Dermatol*. 2011;38(6):536-40.
 160. Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R ve ark. Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):951-3.

161. Lotti T, Buggiani G, Troiano M ve ark. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther.* 2008;21(1):1529-8019.
162. Goktas EO, Aydin F, Senturk N ve ark. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(5):553-7.
163. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(2):86-92.
164. Lotti T, Gori A, Zanieri F ve ark. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther.* 2008;21(2):110-7.
165. 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.
166. Parsad D, Pandhi R, Dogra S ve ark. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo--a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002;41(12):942-5.
167. Hempel SL, Wessels DA. Prostaglandin E2 synthesis after oxidant stress is dependent on cell glutathione content. *Am J Physiol.* 1994;266(5 Pt 1).
168. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 1999;38(7):546-50.
169. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H ve ark. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):814-7.
170. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol.* 1993;32(10):753-7.
171. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol.* 2015;56(2):85-92.
172. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ ve ark. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol.* 1990;126(3):339-50.
173. Singh H, Kumaran MS, Bains A ve ark. A Randomized Comparative Study of Oral Corticosteroid Minipulse and Low-Dose Oral Methotrexate in the Treatment of Unstable Vitiligo. *Dermatology.* 2015;231(3):286-90.

174. Gokhale BB, Parakh AP. Cyclophosphamide in vitiligo. *Indian J Dermatol.* 1983;28(1):7-10.
175. Lv Y, Li Q, Wang L, Gao T. Use of anti-tumor necrosis factor agents: a possible therapy for vitiligo. *Med Hypotheses.* 2009;72(5):546-7.
176. Birol A, Kisa U, Kurtipek GS ve ark. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo: *Int J Dermatol.* 2006 Aug;45(8):992-3. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02744.x.
177. Simón JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology.* 2008;216(3):234-5.
178. Alghamdi KM, Khurram H, Taieb A ve ark. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF- α Agents. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(4):534-9.
179. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE ve ark. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(5):328-31.
180. Ruiz-Argüelles A, García-Carrasco M, Jimenez-Brito G ve ark. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: a pilot study. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(2):229-36.
181. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2020;2:1-5.
182. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. *Dermatol Ther.* 2010;23(3):305-7.
183. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M ve ark. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):68-73.
184. Lim HW, Grimes PE, Agbai O ve ark. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(1):42-50.
185. Zhou Z, Li CY, Li K ve ark. Decreased methionine sulphoxide reductase A expression renders melanocytes more sensitive to oxidative stress: a possible cause for melanocyte loss in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;161(3):504-9.

186. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R ve ark. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):631-6.
187. González S, Pathak MA, Cuevas J ve ark. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997;13(1-2):50-60.
188. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F ve ark. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral *Polypodium leucotomos* extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):942-50.
189. Ortonne JP, MacDonald DM, Micoud A ve ark. PUVA-induced repigmentation of vitiligo: a histochemical (split-DOPA) and ultrastructural study. *Br J Dermatol*. 1979;101(1):1-12.
190. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):261-77.
191. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J ve ark. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;24(2).
192. Bae JM, Jung HM, Hong BY ve ark. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):666-74.
193. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH ve ark. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):879-88.
194. Cabrera R, Hojman L, Recule F ve ark. Predictive Model for Response Rate to Narrowband Ultraviolet B Phototherapy in Vitiligo: A Retrospective Cohort Study of 579 Patients. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):416-20.
195. Spencer JM, Hadi SM. The excimer lasers. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(5):522-5.
196. Casacci M, Thomas P, Pacifico A ve ark. 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.

197. Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci.* 2005;20(2):273-8.
198. Mohammad TF, Hamzavi IH. Surgical Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):193-203.
199. Van Geel N, Ongenae K, Naeyaert JM. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology.* 2001;202(2):162-6.
200. Oakley AM. Rapid repigmentation after depigmentation therapy: vitiligo treated with monobenzyl ether of hydroquinone. *Australas J Dermatol.* 1996;37(2):96-8.
201. Thissen M, Westerhof W. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol.* 1997;36(5):386-8.
202. Silverberg NB, Lin P, Travis L ve ark. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):760-6.
203. Zhang H, Zhong C, Shi L ve ark. Granulysin induces cathepsin B release from lysosomes of target tumor cells to attack mitochondria through processing of bid leading to Necroptosis. *J Immunol.* 2009;182(11):6993-7000.
204. Ma LL, Spurrell JC, Wang JF ve ark. CD8 T cell-mediated killing of *Cryptococcus neoformans* requires granulysin and is dependent on CD4 T cells and IL-15. *J Immunol.* 2002;169(10):5787-95.
205. Zheng CF, Jones GJ, Shi M ve ark. Late expression of granulysin by microbicidal CD4⁺ T cells requires PI3K- and STAT5-dependent expression of IL-2Rbeta that is defective in HIV-infected patients. *J Immunol.* 2008;180(11):7221-9.
206. Bengsch B, Ohtani T, Herati RS ve ark. Deep immune profiling by mass cytometry links human T and NK cell differentiation and cytotoxic molecule expression patterns. *J Immunol Methods.* 2018;453:3-10.
207. Guipouy D, Gertner-Dardenne J, Pfajfer L ve ark. Granulysin- and granzyme-dependent elimination of myeloid cells by therapeutic ova-specific type 1 regulatory T cells. *Int Immunol.* 2019;31(4):239-50.

208. Hanson DA, Kaspar AA, Poulain FR ve ark. Biosynthesis of granulysin, a novel cytolytic molecule. *Mol Immunol*. 1999;36(7):413-22.
209. Sparrow E, Bodman-Smith MD. Granulysin: The attractive side of a natural born killer. *Immunol Lett*. 2020;217:126-32.
210. Chung WH, Hung SI, Yang JY ve ark. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14(12):1343-50.
211. Sakai M, Ogawa K, Shiozaki A ve ark. Serum granulysin is a marker for Th1 type immunity in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):114-9.
212. Saigusa S, Ichikura T, Tsujimoto H ve ark. Serum granulysin level as a novel prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(8):1322-7.
213. Lo Bello G, Akarca AU, Ambrosio MR ve ark. Granulysin, a novel marker for extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Virchows Arch*. 2018;473(6):749-57.
214. Nagasawa M, Isoda T, Itoh S ve ark. Analysis of serum granulysin in patients with hematopoietic stem-cell transplantation: its usefulness as a marker of graft-versus-host reaction. *Am J Hematol*. 2006;81(5):340-8.
215. Kambayashi Y, Fujimura T, Furudate S ve ark. Comparison of immunosuppressive and cytotoxic cells in angiosarcoma: development of a possible supportive therapy for angiosarcoma. *Dermatology*. 2013;227(1):14-20.
216. Oba MC, Askin O, Balci Ekmekci O ve ark. Correlation between serum granulysin level and clinical activity in patients with alopecia areata before and after tofacitinib therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):971-5.
217. Ono S, Otsuka A, Yamamoto Y ve ark. Serum granulysin as a possible key marker of the activity of alopecia areata. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):74-9.
218. de Duve C. The lysosome turns fifty. *Nat Cell Biol*. 2005;7(9):847-9.
219. Schröder BA, Wrocklage C, Hasilik A ve ark. The proteome of lysosomes. *Proteomics*. 2010;10(22):4053-76.

220. Rawlings ND, Barrett AJ, Bateman A. MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(Database issue):15.
221. Kopitar-Jerala N. The role of cysteine proteinases and their inhibitors in the host-pathogen cross talk. *Curr Protein Pept Sci.* 2012;13(8):767-75.
222. Collette J, Bocock JP, Ahn K ve ark. Biosynthesis and alternate targeting of the lysosomal cysteine protease cathepsin L. *Int Rev Cytol.* 2004;241:1-51.
223. Liu CL, Guo J, Zhang X ve ark. Cysteine protease cathepsins in cardiovascular disease: from basic research to clinical trials. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(6):351-70.
224. Goulet B, Baruch A, Moon NS ve ark. A cathepsin L isoform that is devoid of a signal peptide localizes to the nucleus in S phase and processes the CDP/Cux transcription factor. *Mol Cell.* 2004;14(2):207-19.
225. Rossi A, Deveraux Q, Turk B ve ark. Comprehensive search for cysteine cathepsins in the human genome. *Biol Chem.* 2004;385(5):363-72.
226. Dana D, Pathak SK. A Review of Small Molecule Inhibitors and Functional Probes of Human Cathepsin L. *Molecules.* 2020;25(3).
227. Turk V, Stoka V, Vasiljeva O ve ark. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1:68-88.
228. Perišić Nanut M, Sabotič J, Jewett A ve ark. Cysteine cathepsins as regulators of the cytotoxicity of NK and T cells. *Front Immunol.* 2014;5(616).
229. Hsing LC, Rudensky AY. The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation. *Immunol Rev.* 2005;207:229-41.
230. Honey K, Benlagha K, Beers C ve ark. Thymocyte expression of cathepsin L is essential for NKT cell development. *Nat Immunol.* 2002;3(11):1069-74.
231. Stoka V, Turk B, Schendel SL ve ark. Lysosomal protease pathways to apoptosis. Cleavage of bid, not pro-caspases, is the most likely route. *J Biol Chem.* 2001;276(5):3149-57.
232. Dohchin A, Suzuki JI, Seki H ve ark. Immunostained cathepsins B and L correlate with depth of invasion and different metastatic pathways in early stage gastric carcinoma. *Cancer.* 2000;89(3):482-7.

233. Rousselet N, Mills L, Jean D ve ark. Inhibition of tumorigenicity and metastasis of human melanoma cells by anti-cathepsin L single chain variable fragment. *Cancer Res.* 2004;64(1):146-51.
234. Mahajan VK, Verma YR, Mehta KS ve ark. Adults with a more extensive body involvement, moderate to extremely severe vitiligo and a prolonged clinical course have an early onset in childhood in addition to other prognostic factors as compared to individuals with later-onset vitiligo. *Australas J Dermatol.* 2021;62(1):e24-e8.
235. Yu H, Lin X, Huang Y ve ark. The Difference in Expression of Autophagy-Related Proteins in Lesional and Perilesional Skin in Adult Patients with Active and Stable Generalized Vitiligo-A Cross-Sectional Pilot Study. *Indian J Dermatol.* 2021;66(4):331-6.
236. Alghamdi KM, Kumar A, Taïeb A ve ark. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1463-71.
237. Hamzavi I, Jain H, McLean D ve ark. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):677-83.
238. Solak B, Dikicier BS, Cosansu NC ve ark. Effects of age of onset on disease characteristics in non-segmental vitiligo. *Int J Dermatol.* 2017;56(3):341-5.
239. Dragoni F, Conti R, Cazzaniga S, ve ark. No Association between Vitiligo and Obesity: A Case-Control Study. *Med Princ Pract.* 2017;26(5):421-6.
240. Kalkanli N, Kalkanli S. Classification and comparative study of vitiligo in Southeast of Turkey with biochemical and immunological parameters. *Clin Ter.* 2013;164(5):397-402.
241. Dogra S, Parsad D, Handa S ve ark. Late onset vitiligo: a study of 182 patients. *Int J Dermatol.* 2005;44(3):193-6.
242. Sehgal VN, Rege VL, Mascarenhas F ve ark. Clinical pattern of vitiligo amongst Indians. *J Dermatol.* 1976;3(2):49-53.
243. Mahajan VK, Vashist S, Chauhan PS ve ark. Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Vitiligo: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center of North India. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(1):38-44.

244. Arýcan O, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2008;17(3):129-32.
245. Habib A, Raza N. Clinical pattern of vitiligo. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012;22(1):61-2.
246. Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol.* 1999;26(10):653-7.
247. Liu JB, Li M, Yang S ve ark. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):327-31.
248. Abdallah M, Lotfi R, Othman W ve ark. Assessment of tissue FoxP3+, CD4+ and CD8+ T-cells in active and stable nonsegmental vitiligo. *Int J Dermatol.* 2014;53(8):940-6.
249. Falabella R, Arrunategui A, Barona MI ve ark. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(2 Pt 1):228-32.
250. Njoo MD, Das PK, Bos JD ve ark. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):407-13.
251. Barona MI, Arrunátegui A, Falabella R ve ark. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(4):621-5.
252. Jaigirdar MQ, Alam SM, Maidul AZ. Clinical presentation of vitiligo. *Mymensingh Med J.* 2002;11(2):79-81.
253. Mogawer RM, Elmasry MF, Mostafa WZ. New insights into leukotrichia in nonsegmental vitiligo: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(4):374-9.
254. Hann SK, Park YK, Chun WH. Clinical features of vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997;15(6):891-7.
255. Agarwal S, Tamta M. Clinical predictors for the course of nonsegmental vitiligo: *Clin Exp Dermatol.* 2013 Aug;38(6):669-70. doi: 10.1111/ced.12039. Epub 2013 May 21.
256. Zhang BX, Lin M, Qi XY ve ark. Characterization of circulating CD8+T cells expressing skin homing and cytotoxic molecules in active non-segmental vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2013;23(3):331-8.

257. Yano S, Nakamura K, Okochi H ve ark. Analysis of the expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on the peripheral blood and cutaneous lymphocytes of alopecia areata patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(2):82-5.
258. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP ve ark. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(7):865-76.
259. Chávez-Galán L, Arenas-Del Angel MC, Zenteno E ve ark. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell Mol Immunol.* 2009;6(1):15-25.
260. Blott EJ, Griffiths GM. Secretory lysosomes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(2):122-31.
261. D'Angelo ME, Bird PI, Peters C ve ark. Cathepsin H is an additional convertase of pro-granzyme B. *J Biol Chem.* 2010;285(27):20514-9.
262. Dickinson DP. Cysteine peptidases of mammals: their biological roles and potential effects in the oral cavity and other tissues in health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(3):238-75.
263. Joseph LJ, Chang LC, Stamenkovich D ve ark. Complete nucleotide and deduced amino acid sequences of human and murine preprocathepsin L. An abundant transcript induced by transformation of fibroblasts. *J Clin Invest.* 1988;81(5):1621-9.
264. Aghamajidi A, Raoufi E, Parsamanesh G ve ark. The attentive focus on T cell-mediated autoimmune pathogenesis of psoriasis, lichen planus and vitiligo. *Scand J Immunol.* 2021;93(4):25.
265. Kawada A, Hara K, Kominami E ve ark. Processing of cathepsins L, B and D in psoriatic epidermis. *Arch Dermatol Res.* 1997;289(2):87-93.

EK 1. Etik Kurul İzin



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 1144
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 03.12.2020
Toplantı No : 2020/17
Proje No : 20-KAEK-297

25.12.2020

Sayın. Dr. Öğretim Üyesi Atiye AKBAYRAK

Etik Kurulumuzun 03.12.2020 tarihli toplantısında görüşülen 20-KAEK-297 kayıt numaralı **“Vitiligo Hastalarında Serum Granulizin ve Katepsin-L Düzeylerinin Değerlendirilmesi”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR
Başkan