

T1231

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**VİTİLİGODA TOPIKAL KALSİPOTRIOL
PUVA TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİ
ARTTIRIYOR MU? ÇİFT KÖR PLASEBO
KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA**

T1231 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oya ERMiŞ

Tez Yönetmeni: Doç.Dr. Ertan YILMAZ

"Tezinden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir"

Antalya, 2000

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkezi Kütüphane

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-24
HASTALAR ve YÖNTEM	25-28
BULGULAR	29-32
TARTIŞMA	33-37
SONUÇLAR	38
ÖZET	39
KAYNAKLAR	40-45

GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo, fonksiyone melanositlerin yıkımı sonucu gelişen depigmente maküllerle seyir gösteren bir hastalıktır. Melanosit yıkımının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; otoimmün, nörojenik ve self destrüksiyon (otositotoksisite) gibi çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir.¹⁻⁴

Vitiligoda depigmente maküller; ilk olarak, çoğunlukla güneşe açık olan yüz ve el sırtlarında ortaya çıkmaktadır. Genellikle simetrik dağılım gösteren lezyonlar, aksilla, inguinal ve genital bölge, diz, dirsek, el ve ayak bilekleri, dudak ve areolaya da yerleşim gösterir.^{1,4} Önemli kozmetik ve psikolojik sorunlara neden olan hastalığın tedavisinde; sistemik ve topikal PUVA, topikal steroidler ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Tedavilerin uzun süreli olması, yüksek yan etki riski ve uygulanma zorluklarının yanında; bu yöntemlerin hiçbirinin tam iyileşme sağlayamaması, yeni tedavi seçenekleri arayışlarına neden olmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda, depigmente maküllerden elde edilen doku kültürlerinde, keratinosit ve melanositlerde kalsiyum (Ca^{++}) alımı defekti olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak ortaya çıkan artmış ekstraselüler kalsiyum, keratinosit ve melanosit membran enzimlerinde inhibisyona yol açarak tirozinaz aktivitesini bozmakta ve melanosit sentezi inhibe olmaktadır. İn vitro deneylerde, vitamin D3 analoglarının, bu hücrelerin membranlarında bulunan vitamin D reseptör (VDR)'lerine bağlanarak, melanosit yüzeyindeki tirozinazı aktive ederek melanin sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Melanositlerin bu özelliği, bir vitamin D3 analogu olan kalsipotriolün (calcipotriol) vitiligo tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. PUVA tedavisinin uzun süreli olması ve buna bağlı ciddi yan etki risklerinin olması nedeniyle; tedavi süresini azaltma ve tedavinin etkinliğini arttırmak amacıyla, kalsipotriolün bu tedaviye eklenmesi gündeme gelmiştir. Bu tedavi, kombinasyonu ile ümit verici sonuçlar bildirilmiştir⁵⁻⁸

Çift-kör ve plasebo kontrollü planlanan çalışma; vitiligoda PUVA tedavisine ek olarak topikal uygulanan kalsipotriol kombinasyonunun tedaviye katkısını araştırmak amacıyla yapıldı

GENEL BİLGİLER

Vitiligo; nedeni bilinmeyen, akkiz, ilerleyici melanosit yıkımıyla birlikte normal melanin pigmentinin kaybı sonucu gelişen depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır.

Tarihçe

Vitiligo ile ilgili tarihte bildirilen en eski yazılı belge MÖ 650 yıllarına ait olan Eber papirusudur. Bu yazıda vitiligo ve lepranın iki farklı hastalık olduğu tanımlanmıştır. Hastalığın adının, leke, bozukluk veya iz anlamına gelen "vitium" ya da dana derisindeki beyaz leke anlamına gelen "vitelius"tan köken aldığı düşünülmektedir. MÖ 600-1000 yılları arasında Hint literatüründe kilas ("kil" beyaz ve "as" fırlatmak anlamında) ve "palita" ("pal" gri, yaşlı anlamında) kelimeleri derideki beyazlıklar için kullanılmıştır. Vitiligo terimi, kaynaklarda ilk kez MS 1 yy'da Celsus'un yazdığı De Medicina adlı eserinde görülmektedir. Kur'an'da beyaz deri anlamına gelen "baras" kelimesi İsa'nın tedavi ettiği durumlardan biri olarak geçmektedir.^{3,4}

Sıklık

Hastalığın görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmekte ise de genel olarak görülme sıklığı %1-2 olarak kabul edilmektedir.^{1,2} Vitiligo bütün ırklarda görülmektedir. Hastane başvurularında; kozmetik sorunun çözümü amacıyla kadın hastalar daha fazla görünmekte ise de kadın, erkek dağılımında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir.^{1,2,4}

Melanogenezis

Melanin, bir esansiyel amino asit olan fenilalanin derivesi olan tirozinden melanositler tarafından sentez edilmektedir. Melanoblastlar fetal yaşamın ilk iki

ayında optik kesenin dış bölümünden ve nöral krestten göç etmektedirler. Melanoblastlar daha sonra epidermal melanositlere dönüşmektedir. Melanositler dendritik yapılarıyla keratinositlerle simbiotik bir ilişki içinde epidermiste tam entegre bir sistem oluşturmaktadır. Bu yapıda melanosit içerisinde stage I melanozom oluşmakta ve bu arada Golgi kompleksinde ise tirozinaz sentez edilmektedir. Tirozinaz Golgi kompleksinden melanozom içerisine transfer edilmekte ve stage II melanozom oluşmaktadır. Daha sonra birtakım yapısal değişiklikler sonucu stage III ve IV melanozom gelişmekte ve bu aşamada melanozomda melanin sentezi başlamaktadır. Melanositlerdeki dendritik yapılar aracılığıyla stage IV melanozomlar keratinositlere aktarılmakta ve keratinosit içinde tek tek veya melanozom kompleksleri oluşturmaktadır. Daha sonra keratinositlerin stratum korneuma dönüşmesinden önceki aşamada, bu melanozom kompleksi degradasyona uğrayarak, melanin son şeklini almaktadır. Melanositlerin dağılımı ırklara göre farklılık göstermemektedir. Etnik gruplar arasındaki renk farkı, melanositlerin melanin sentez hızı ve üretilen farklı melanin tiplerinden kaynaklanmaktadır. Pheomelanin ve eumelanin olmak üzere iki farklı melanin pigmenti sentezlenmektedir. İki melanin tipi de bir arada bulunmakla birlikte; Kuzey Avrupa ırkında pheomelanin, arap ve siyah ırkta eumelanin daha yoğun olarak bulunmaktadır.^{4,9}

Etyoloji

Vitiligonun etyolojisinde, genetik yatkınlık ve presipite edici faktörler rol oynamaktadır.

1-Genetik yatkınlık: Vitiligolu hastaların %30-40'ında ailenin diğer bireylerinde de hastalık tanımlanmıştır.¹ Vitiligolu hastalar ve ailelerinin yer aldığı geniş hasta serilerinde yapılan çalışma; hastalığın otozomal resessif veya dominant geçişli olmadığına işaret etmektedir.¹⁰ Aynı çalışmada hastaların yakın akrabalarında vitiligo gelişme riskinin kontrol grubuna göre 4-5 kat arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, hastalığın multifaktöryel genetik bir paterne sahip olduğunu göstermektedir. Vitiligonun monozigot ikizlerde aynı anda oluşması ve benzer dağılım göstermesi herediter faktörlerin rolünü desteklemektedir. Irklara göre, bazı spesifik HLA haplotiplerinin vitiligoda daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{2-4,10}

2-Presipite edici faktörler: Vitiligolu hastaların bir kısmında; kliniğin ortaya çıktığı anda iş kaybı, yakınının ölümü ve kaza gibi özel bir olay veya şiddetli sistemik hastalık tanımlanmaktadır. Bazı hastalarda friksiyonel travma (kesi, sıyrık vs) vitiligo gelişimine yolaçabilir. Vitiligolu hastaların 2/3'ünde Koebner fenomeni pozitifdir. Güneş yanığı predispozan kişilerde vitiligo gelişimine ve mevcut lezyonların artışına neden olmaktadır.¹⁻⁴

Patogenez

Vitiligonun primer bir melanosit hastalığı mı, yoksa melanositlerin mikroçevresini oluşturan keratinosit, Langerhans hücresi ve dermal elemanların hastalığı mı olduğu henüz açık değildir. Normal melanin pigmentinin veya fonksiyone melanositlerin kaybıyla karakterize vitiligonun patogenezi bilinmemektedir. Melanosit yıkımında; otoimmün, nöral, otositotoksisite, melatonin reseptör ve biyokimyasal faktör olmak üzere 5 farklı hipotez tartışılmaktadır. Ancak, bu hipotezlerin hiçbiri hastalığı tek başına açıklayamamaktadır.

1-Otoimmün Hipotez: Vitiligoda, bu hipoteze göre melanogenez sistemindeki bir antijene karşı gelişen antikorların sorumlu olduğu veya antijenik yapıların direkt salınımı ile immünizasyonun geliştiği düşünülmektedir.^{1,2,11,12} Ancak, melanositlere spesifik antikor bulmak mümkün olmamıştır.¹³ Erken lezyonlarda dermiste lenfosit infiltrasyonunun olması, dolanan antikorların saptanması, halo nevus ile birlikte olması, toplumun %1'inde görülür iken; otoimmün hastalığa sahip bireylerin %10-15'inde görülmesi, bu hipotezi destekleyen klinik parametrelerdir. Humoral sistemdeki patolojinin yanında hücresel sistemde de patoloji izlenmektedir. Yardımcı T lenfositlerinde azalma, doğal öldürücü hücrelerde (NK) artış ve T4/T8 oranında azalma saptanmıştır.^{2,14,15} Vitiliginöz deri bölgesinin, inflamatuvar cevapta önemli rol oynayan lenfositleri bağlayan intraselüler adezyon molekülünü (ICAM-1) tam salgılayamadığı, ve bunun sonucunda depigmente alanda ICAM-1 salınımının azaldığı gösterilmiştir. Depigmente epidermisteki inflamatuvar yanıtın bozuk olmasından dolayı, kontakt allerjenlere karşı duyarlılığın azaldığı ve bunun sonucunda, dermatitis herpetiformis ve atopik dermatit gibi dermatozların vitiliginöz alanda rastlanmadığı gösterilmiştir.^{2,13} Aktif fazda melanosit yıkımına neden olan sitotoksik faktörler, Langerhans hücre sayısında azalmaya neden olmakta ve bu hücreler antijen sunumunda rol oynayarak derideki lenfatiklere de göç ettiklerinden azalma belirginleşmektedir.²

Vitiligolu hastalarda antitiroglobulin, antimikrozomal, antigastrik parietal hücre, antiadrenal doku, antipankreas adacık hücre ve anti düz kas antikorlarına rastlanma sıklığı kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Bunun sonucunda, çeşitli tiroid hastalıkları, pernisiöz anemi, diabetes mellitus, Addison hastalığı, alopesi areata,

morfea, liken skleroatrofik gibi otoimmün hastalıkların sıklıkla vitiligoya eşlik ettiği gözlenmektedir.^{1,2,4,13} Benign ya da malign melanositik tümörlerin oluşumunu takiben neoplazik melanositlere karşı immün yanıt gelişmektedir. Bu immün yanıt, neoplazik melanositlerin yanısıra sağlıklı melanositlerinde yıkımına ve vitiligonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca, malign melanomu takiben vitiligo gelişmesi de immün hipotezi desteklemektedir.^{2,11,12}

Vitiligonun etyolojisinde en muhtemel olasılık; genetik bir defekt sonucu keratinosit-melanosit iletişiminde ve melanozom transferinde bozukluğun varlığı ve buna bağlı olarak, toksik ara ürünlerin metabolize edilememesi sonucu bu metabolitlerin birikerek melanositlerde hasara neden olmasıdır.²

2-Nöral Hipotez: Sinir hücreleri ve melanositlerin her ikisi de nöral krest kaynaklıdır. Bu hipoteze göre sinir uçlarından salınan nörokimyasal mediatör melanositler üzerine toksik etki göstermektedir. Vitiligonun dermatomal dağılım göstermesi, periferik sinir hasarı veya viral ensefalit sonrası gelişmesi, paralizili ekstremitelerde gelişmemesi bu hipotezi desteklemektedir.^{1,2,3} Vitiligolu deride asetilkolinesteraz aktivitesinin olmadığı gösterilmiş ve asetilkolin miktarı yüksek bulunmuştur. Asetilkolinin, dopa oksidaz inhibitörü olarak melanositlere hasar verdiği düşünülmektedir. Bu biyokimyasal değişiklikler, nöral hipotezi desteklemektedir.^{11,16,17} Vitiliginöz alandaki keratinosit ve melanositlerde monoaminoksidaz (MAO) aktivitesinin artmış olduğu, epinefrin ve norepinefrin sentezinin tutulmayan alandaki keratinosit ve melanositlere göre yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴ Son yapılan araştırmalarda epinefrinin de melanin sentezine olumsuz etki gösterdiği saptanmıştır. Tirozin, substrat olarak melanin ve epinefrin sentezine

katılmaktadır. Epinefrin enjekte edilen ratlarda depigmentasyon geliştiği gösterilmiştir. Epinefrinin, vazokonstrüksiyon etkisi ile de bu depigmentasyona neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, epinefrin ve norepinefrin melanositlerde bozuk kalsiyum (Ca^{++}) alınımına ve Ca^{++} 'nin transportunda problemlere neden olmaktadır. Sonuçta bu katekolaminler, melanosit toksisitesinin nedenlerinden birini oluşturmaktadır^{2,3,17}

3-Self Destruksiyon (Otositotoksik) Hipotezi: Araştırmalarda artmış melanosit aktivitesinin, melanositlerin kendi sonunu hazırladığı düşüncesini destekler sonuçlar elde edilmiştir. Vitiliginöz yüzey ve normal derinin elektron mikroskopik incelenmesinde hastalığın hızla ilerlediği vakalarda pigmente deride ekstraselüler granüler madde birikimi izlenmiştir. Bazı çalışmalarda melanositlere komşu lenfositik infiltrasyon otositotoksik hipotezi destekler niteliktedir.⁴ Bu görüşü destekleyen ikinci mekanizma, tioredoksin redüktaz enziminin inhibe olmasıdır. Melanosit membran yüzeyinde bulunan bu enzim; serbest oksijen radikallerine karşı, melanositleri korumaktadır. Ekstraselüler Ca^{++} ile inhibe olmaktadır ve enzimin aktivitesinin bozulması sonucu serbest radikallerin miktarında artış meydana gelmektedir.^{2,5,6} Fenoller, indoller ve serbest radikaller melanositlerde sentezlenmekte ve yine melanositler tarafından enzim aktivitesi yeterli olmadığı için hızlı olarak detoksifiye edilememektedir.³ Bu ürünler melanosit ve keratinosit hasarına yol açmakta, keratinosit hasarı sonucu melanosit büyümesi için gerekli olan büyüme faktörleri salınmayıp var olan melanosit hasarı daha da artmaktadır.^{2,4,5,6} Yüksek konsantrasyonda fenollere maruz kalan kişilerde vitiligo benzeri depigmentasyon oluşması bu hipotezi desteklemektedir.¹⁸

4-Melatonin Reseptör Hipotezi: Bu hipotez Slomisky ve ark tarafından ileri sürülmüştür. Melatonin memelilerde farklı dokularda bulunan, tirozinazı etkilemeksizin melanin sentezini inhibe eden ve spesifik bir reseptöre bağlanarak etkin olabilen bir maddedir. Bu hipoteze göre melatonin reseptör aktivitesi vitiligolu hastalarda artış göstermektedir. Bunun sonucunda melanin sentezi azalmakta ancak, tirozinazın etkili olduğu basamaklarda açığa çıkan ürünler ve serbest radikallerin oluşumu azalmamaktadır. Bu ürünler melanosit ve keratinosit hasarına yol açmakta, keratinosit hasarı sonucu melanosit büyümesi için gerekli olan büyüme faktörleri salınmayıp var olan melanosit hasarı daha da artmaktadır. Ayrıca hasarlanmış melanositlerin yüzeyinden açığa çıkan antijenler bu hücrelere karşı immün yanıt (otoimmünite) gelişmesine neden olmaktadır.¹⁹

5-Biyokimyasal Oluşum: Epidermiste bulunan 4-alfa-hidroksitetrahydrobiopterin dehidrogenaz enziminin aktivitesindeki bir defektin vitiligoya yolaçtığı düşünülmektedir. Bu sonuca, Wood lambasında vitiliginöz bölgenin floresans vermesi sonucu ulaşılmıştır. Bunun nedeni 7-tetrahydrobiopterinin epidermiste birikmesi ve fenilalaninhidroksilaz için kompetitif inhibitör olmasıdır.¹³

Klinik

Vitiligo; edinsel, yuvarlak-oval, boyutları birkaç mm ile birkaç cm arasında değişebilen, keskin sınırlı, tek veya çok sayıda depigmente makül ve/veya yama (patch) larla karakterizedir. Hastalık, her yaşta görülmekle birlikte, 10-30 yaşları arasında pik yapmaktadır. Sıklıkla, tip 4 ten rengine sahip bireylerde gelişmektedir. Vitiligo makülleri klinikte çeşitli şekillerde görülmektedir. Trikróm (trichrom) vitiligo; normal deri alanı ile depigmente alan arasında ara bir renk bulunması ile

karakterizedir. Vitiligo makülünün normal deriye doğru ilerlemesi sırasında gelişmektedir. Kuadrikrom (Quadrichrome) vitiligoda ise dördüncü renk olarak perifoliküler pigmentasyon izlenmektedir. Konfeti (confetti) maküller, rastgele veya perifoliküler yerleşimli birkaç mm çapında lezyonlar şeklinde gözlenir. Özellikle güneşe maruz kalınması sonucu gelişen inflamatuvar vitiligoda ise, deriden hafif kabarık tinea versikolora benzer, hafif eritemli maküller gözlenmektedir.^{1-3,19}

Vitiligo, depigmente maküllerin dağılımı ve tutulum genişliğine göre 5 farklı klinik tipe ayrılır;

1-Fokal Vitiligo: Sayısı ve çapları belirgin bir veya birkaç makülden oluşmaktadır.

2-Segmental Vitiligo: Lezyonlar dermatomal yerleşimli veya dermatomal yerleşime benzer şekilde görülmektedir. Diğer klinik tiplere göre daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koebner fenomeni negatif ve tedaviye dirençli olan bu formda, aile hikayesi ve eşlik eden diğer hastalıklar görülmemektedir.

3-Generalize Vitiligo: Klinikte en sık görülen tiptir. Maküller, simetrik yerleşimli ve yaygın şekilde görülürler. En sık tutulan bölgeler, kemik çıkıntılarının üstleri, periorifisyel (ağız, göz çevresi), genital ve intertriginöz bölgelerdir. Mukozalardan özellikle dudak, gingiva ve genital mukoza tutulabilir. Vitiligo makülleri üzerinde kıllar beyazlaşmış olabileceği gibi, saçlar zeminde depigmente maküller olmaksızın da beyazlaşabilir. Koebner fenomeni pozitif olup travma veya güneş yanığını izleyen haftalar ya da aylar içerisinde bu bölgelerde vitiligo makülleri gelişebilmektedir.^{1,2}

4-Akrofasyal Vitiligo: Distal eklemler ve periorifisial bölgeler tutulmuştur.

5-Universal Vitiligo: Vücutta çok yaygın olarak görülen tiptir ve sıklıkla multipl endokrinopati sendromu ile birlikte gözlenmektedir.^{1,2}

Vitiligoya Eşlik Edebilen Hastalıklar

Deri bulguları: Hastalık ile birlikte, halo nevus, alopesi areata ve leukotrichia görülebilir

Göz anomalileri: Vitiligolu hastaların %40'ında oküler patolojilere rastlanmıştır. Bunlar iritis, uveit, retinal ve koroidal pigment anomalileridir.

Sistemik hastalıklar: Vitiligolu hastalarda bazı otoimmün hastalıklar gözlenmektedir. Bunlarda ilk sırayı tiroid hastalıkları almakta ve %30-40 oranında görülmektedir. Tiroid hastalıklarından hipertiroidi, hipotiroidi, Graves hastalığı, toksik guatr ve tiroidit tablolarına rastlanmaktadır. Bunların dışında, diyabet (%1-7.1), pernisiöz anemi (%1.6-10.6), Addison hastalığı (%2) veya multipl endokrinopati sendromu eşlik etmektedir. Skleroderma, morfea, liken sklerotrofik, otoimmün hemolitik anemi, melanoma gibi hastalıklar da eşlik edebilmektedir^{1-3,5,20}

Ayırıcı Tanı

Vitiligonun kliniğinde lezyonların dağılımı, hastalığın başlangıç yaşı ve çevresindeki hiperpigmentasyon tanı açısından önemlidir. Ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardan biri olan piebaldizmden; lezyonların doğumdan beri olması, baş ve gövde ağırlıklı dağılım göstermesi ve çevresinde hiperpigmentasyon gözlenmemesi ile ayrılır. Vitiligo alanları, liken sklerotrofik ve skleroderma açısından dikkatli muayene edilmelidir. Postinflamatuar lökoderma, hiperpigmente veya hipopigmente olmakta ve sınırları düzensiz izlenmektedir. Yüzde, özellikle çocuklarda görülen ve üzeri hafif skuamlı, hipopigmente maküllerle seyir gösteren pitiriazis albanın da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Hipopigmente maküllerle seyreden tinea versikolor, üzerinin skuamlı olması ve Wood lambası altında yeşil refle vermesi ile

vitiligodan ayrılır Üzerinde duyu kusuru, terleme ve kıl kaybı ile seyreden hipopigmente lepra makülleri de ayırıcı tanıda düşünölmelidir.¹⁻³

Histopatolojik Bulgular

Vitiligonun histopatolojik olarak karakteristik özelliği deride melanositlerin uniform olarak saptanamamasıdır. Fontana Masson, gümüş boyaları, melanositlere özđü monoklonal ve poliklonal antikör boyaları ile bazal tabaka ve stratum spinozumda melanosit ve melanin pigmentinin olmadığı ya da azaldığı gösterilmiştir. Melanositlerin sentezinde rol oynayan tirozinazın varlığını gösteren dopa reaksiyonu depigmente alanlarda negatiftir. Stabil maküllerde keratinositlerde vakuolizasyon, ekstraselöler granöler madde depolanması ve bazal tabakada vakuolizasyon izlenmektedir. Yeni gelişen lezyonların aktif sınırında, melanositler bulunabilmekte ve dopa reaksiyonu pozitif saptanabilmektedir. Yeni gelişmekte olan maküllerde ve inflamatuvar vitiligoda üst dermiste lenfositik infiltrasyon izlenmektedir.^{2-4,7}

Depigmente maküllerin kenarından alınan melanosit kültürlerinde sitoplazmik vakuolizasyon ile birlikte, belirgin dejenerasyon, melanozomların agregasyonu, otofajik vakuoller, yağlı dejenerasyon ve piknoz saptanmaktadır. Ayrıca bu melanositlerin zayıf gelişim göstermeye ve erken ölmeye yatkın oldukları gözlenmiştir.²²

Tedavi

Vitiligonun tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır ancak, tam başarı sağlayan bir yöntem yoktur. En sık kullanılan tedavi yöntemleri topikal veya sistemik 8-metoksipsoalen (8-MOP) ile birlikte UVA ve topikal kortikosteroidlerdir. Vitiligonun tedavisinde, cerrahi yöntemlerle değişik başarı

oranları bildirilmektedir. Yaygın vitiligoda ise genellikle mevcut pigmente alanların soldurulması, tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir. Tedaviler sonucu repigmentasyon genellikle perifoliküler olarak başlamakta ve bu pigmentasyon vitiliginöz alanlara doğru yayılma göstermektedir. Hastaların düzenli güneşten koruyucu kullanarak güneş yanığından korunmaları önerilmelidir. Hastalara, hastalıklarının benign olduğu konusunda bilgi verilip hastaların rahatlatılması gerekmektedir.⁴

I-Tıbbi Tedavi

a-Topikal Steroidler

Vitiligonun tedavisinde steroidleri ilk kez, 1959 yılında Tsukada uygulamıştır.⁴ Hastalığın yaygın olmayan formlarında topikal steroidler oldukça etkilidir. Yaygın lezyonlarda ise sistemik emilim riskinden dolayı tedavide önerilmemektedir. Lezyonlar, en az 2 ayda bir, steroide bağlı atrofi ve telenjiektazi gelişimi açısından kontrol edilmelidir.^{2,4} Topikal olarak uygulanan Betamethasone valeratın ve clobetasol propionatın yüz, boyun bölgesindeki vitiliginöz alanların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. İntralezyonel olarak 5 hafta süreyle haftada bir kez triamsinolon asetonid tedavisi uygulanan lezyonların %58'inde tam repigmentasyon izlenmesine karşın, lezyonların %50'sinde atrofi ve telenjiektazi gözlenmiştir.²³

b-PUVA Tedavisi

Generalize vitiligo tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve bazı yazarlara göre en etkin tedavi yöntemidir.^{2,9,11} PUVA tedavisi; psoralenlerden 8-MOP, 5-metoksipsoralen (5-MOP) veya 3-5-8-trimetoksipsoralen oral alınımıyla birlikte 320nm dalga boyundaki UVA uygulanmasıdır.²⁴

PUVA tedavisi vitiligoda ilk olarak Mısır'da 13. yy "annual herbaceous" bitkisinden elde edilen ekstraktlar kullanılarak uygulanmıştır.^{4,23,25} Bu tedavinin kökleri orta ve uzak doğu ülkelerinden gelmektedir. Psoralen içeren tohumların yutulması ya da bitkilerin özlerinin deriye sürülmesi 3000 yılı aşkın süredir Mısır ve Hindistan'da kullanılmaktadır.²³ 1948 yılında PUVA tedavi modelini ilk El Mofty Mısır'da kullanmaya başladı.^{23,26,27}

1974 yılında UVA lambası geliştirildi ve psoralen ile vitiligonun tedavisinde başarı ile kullanılmaya başlandı.²³ PUVA; 1982 yılında American Food and Drug Administration (FDA) tarafından ilk psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere onaylandıktan sonra dünyada çeşitli merkezlerde başta vitiligo olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlandı. PUVA tedavisinin kullanıldığı diğer hastalıklar; mycosis fungoides, atopik dermatit, generalize liken planus, pitiriazis likenoides, graft versus host reaksiyonu, palmoplantar püstülozis, polimorf ışık erüpsiyonu, aktinik retiküloid, dishidrotik egzema, lenfomatoid papülozis, pitiriazis rubra pilaris, hidroa vaksiniforme, ürtikarya pigmentoza, alopesi areata, granüloma annulare, transient akantolitik dermatoz (Grover hastalığı), eritropoetik protoporfiria, hipereozinofilik sendrom, solar ürtiker, nodüler prurigo, skleromiksödem ve hipopigmente sarkoidozdur.^{24,25}

Psoralenler: Bu maddeler tek başlarına etkili olmayıp, UVA ile kombine edilince tedavi edici özellik kazanmaktadırlar. Derinin en fazla duyarlı olduğu dönem, psoralenin oral alınımını izleyen 1.-3. saatlerdir. Karaciğerde metabolize olduktan sonra idrar ve feçes ile atılmaktadır. 5-MOP'un yan etkileri 8-MOP'dan daha azdır ve UV ile daha az fototoksisite gözlenmektedir. Melanojenik etkisinin fazla olması

ve daha az fototoksisite izlenmesinden dolayı vitiligo ve fotosensitif hastalıkların tedavisinde öncelikli olarak 5-MOP (0.6 mg/kg dozda) önerilmektedir.¹ Tedavi sırasında oluşan kaşıntı, eritem, bulantı ve bül oluşumu gibi akut yan etkiler, 5-MOP tedavisinde daha az görülmektedir. Trimetilpsoralen (Trioxalen) daha çok topikal tedavilerde tercih edilmektedir. 8-MOP; psoriasis ve mikozis fungoideste 0.5-0.7 mg/kg dozda önerilirken fotosensitif hastalıkların ve vitiligonun tedavisinde 0.1-0.3 mg/kg dozda önerilmektedir.^{23,24,25}

PUVA'nın etki mekanizması: Psoralenler UVA tedavisi sonucu kovalent olarak DNA'nın yapısına katılmakta ve pürin ve pirimidin bazları arasına bağlanarak DNA sentezini inhibe etmektedir. İnhibisyona bağlı olarak epidermisteki anormal proliferasyon baskılanmaktadır. Psoriasis tedavisindeki etki mekanizması bu şekilde açıklanmaktadır.²³ PUVA tedavi, keratinositlerdeki melanozomların sayısını değiştirmemekte ancak, melanozom çapında artışa neden olmaktadır. Melanosit kültürlerine uygulanan PUVA sonucu tirozinaz aktivitesinde artış, DNA'nın inhibisyonu, protein sentezi ve epidermal büyüme faktöründe (EGF) azalma görülmüştür. Vitiliginöz derideki melanotik melanositler kıl folikülünün bulbus ve infundibulum bölgesindedir. Bu melanositler UVA'nın etkisiyle proliferasyon olup matür hale geçerek epidermise göç etmektedirler.^{4,24,25}

Hasta seçimi: PUVA tedavisine alınacak hastaların seçiminde bazı kriterlere dikkat edilmelidir.²³ Bu kriterler kesin ve rölatif kontrendikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

a-Kesin kontrendikasyonlar: Lensin, gözün retina tabakasını koruyucu özelliği 12 yaşın altında henüz gelişmemiş olması nedeniyle, erişkin hastalar tedaviye

alınmalıdır.² Gebelik döneminde, psoralen alınımı öyküsü olanlarda normal doğumlar bildirilmesine karşın, hamilelik bu grupta yer almaktadır. Diğer mutlak kontrendikasyonlar ise psoralenlere duyarlı olanlar, laktasyon, kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus, albinizm, porfiringia kutanea tarda, eritropoetik porfiringia, veya porfiringia variegata gibi ışığa duyarlı hastalıkların olmasıdır. PUVA tedavisi sırasında, nevus ve skatrislerin üzeri kapatılmalıdır. Genital bölgede UVA'ya bağlı kanser gelişme riski diğer deri bölgelerine göre yüksek olması nedeniyle, bu bölgeye UVA uygulaması haftada 1 kez uygulanmalıdır.²⁵

b-Rölatif kontrendikasyonlar: Kutanoz malignensi riskini arttırmamasından dolayı, arsenik ya da iyonize radyasyona maruz kalma öyküsü olanlar, melanoma ya da epitelial malignensi öyküsü olanlar, büllöz hastalık, katarakt gibi PUVA ile artış gösteren hastalığı olanlar, ciddi kardiyovasküler, hepatik, renal hastalığı veya immüsupresyonu olanlarda PUVA endikasyonu çok özel durumlarda uygulanmalıdır

PUVA tedavisi başlamadan önce, hastalarda bu kontrendikasyonlar araştırılmalıdır. Tedavinin başlangıcında ve yıllık göz muayenesi yapılmalıdır. Laboratuvar muayenesinde antinükleer antikor, serum kreatinine ve karaciğer enzimlerine, tedavinin başlangıcında ve iki aylık aralarla bakılmalıdır. Ayrıca, güneşe maruz kalan ve kalmayan deri bölgelerinde, erken deri yaşlanması ve çiller yönünden muayene edilip not edilmesi gerekmektedir

PUVA tedavisine tolerans hastanın pigmentasyonuna ve güneşe karşı duyarlılığına göre değişmektedir. Tedavi öncesinde, hastaların deri tipi belirlenmelidir. Tip 1 deride, PUVA'ya aşırı duyarlılık vardır ve tedavi seçeneği olarak en son

düşünülmelidir. Tip 4 ve 5 deri rengine sahip olanlarda ise PUVA'ya bağlı yan etkiler daha az beklenir, bundan dolayı tedavi daha uzun süre uygulanabilmektedir.^{4,25}

Hastaların %70' inde 12-24 aylık uzun dönem tedaviler sonucu belirgin pigmentasyon gözlenmektedir.^{2,25,26} Oral psoralen olarak sıklıkla trimetilpsoralen veya 8-MOP kullanılmaktadır. 0.5 mg/kg dozda 8-MOP alınımından 2 saat sonra hastalar UVA ışınına alınmaktadır. Vitiligoda repigmentasyonda rol oynayan melanositler kıl folikülünde ve dermiste yer almaktadır. Tedaviler sonucunda genellikle perifoliküler pigmentasyon başlamakta ve aynı zamanda lezyon sınırlarında da pigmentasyon gözlenmektedir. Ancak tam repigmentasyon oranının düşük olması, tedavi sonrasında lezyonların nüks edebilmesi, el ve ayak uçlarının tedaviye iyi yanıt vermemesi ile PUVA'nın kısa ve uzun dönem komplikasyonları bu tedavinin dezavantajlarını oluşturmaktadır.^{2,4,25}

Topikal Psoralen-UVA: Hastalık, vücut alanının %20'sinden daha az olduğu durumlarda lezyonlara topikal 8-MOP sonrası UVA uygulanması önerilmelidir.⁴ Bu tedavide yüksek oranda fototoksisite riski bulunmakta ve Koebner'izasyon riski artmaktadır. Fototoksik etkisinden dolayı hasta yatırılarak tedavi edilmelidir. 8-MOP'un vitiligo alanlarına uygulanmasından 30 dakika sonra hasta UVA tedavisine alınır. Maküller, tedavi sonrası 3 kez yıkanır ve güneşten koruyucularla kapatılır. Buna rağmen fototoksisitesi 3 gün devam eder. Tedavi haftada bir kez uygulanır ve pigmentasyon genellikle ilk 6 seansta başlar. Bu tedavi ile uç bölgelerde sonuç alınması diğer tedavilere göre daha geç olmaktadır. Sonuç ne olursa olsun, yaklaşık 100 seans sonunda tedavi bırakılmalıdır.²

PUVA tedavisinin yan etkileri

Tedavinin erken ve geç dönemde ortaya çıkan yan etkileri vardır. İlaça ve doza bağlı gelişen bulantı yakınmalarını azaltmak amacıyla, tok karnına veya süt ürünleri ile alınması önerilir, yakınmalar geçmiyorsa psoralen dozu yarıya indirilir.^{4,25} Akut gelişen yan etkiler; yanık, eritem, kaşıntı, kuruluk ve halsizliktir.^{2,4,25} Eritem veya kuruluğa bağlı gelişen kaşıntının tedavisinde; nemlendirici ve antihistaminikler verilebilir.²⁵ Uzun dönemde gelişen yan etkiler ise katarakt, deri yaşlanması, PUVA keratozu, PUVA'ya bağlı pigmente lezyonlar, melanoma veya melanoma-dışı malignitelerdir. Böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler sistem açısından hastalarda bir patoloji gelişimi izlenmemiştir. Bir kaç hastada PUVA tedavisi esnasında subepidermal bül gelişimi rapor edilmiştir. Belirlenen diğer yan etkiler; hipertrikoz, miliaria kristalina, seboreik dermatit, akne, deride hassasiyet, Koebner fenomeni, hipopigmentasyon, subungal hemoraji, onikolizis, herpes simpleks, hipotansiyon, bacakta kramp ve ödem, konsantrasyon bozukluğu ve depresyondur.²⁵ Son araştırmalarda, bu yan etkilere ek olarak, immün sistemde de uzun dönemde bazı değişiklikler bildirilmiştir. T-supresör ve helper hücrelerinde azalmaya ve bu hücrelerin alt gruplarında seçici ölümcül etkilere neden olmaktadır. Ayrıca, polimorfonükleer lökositlerde, monositlerde, Langerhans hücrelerinde hem sayısal azalmaya hem de fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır.²⁴

Khellin-UVA (KUVA)

Vitiligonun oral veya topikal fotokemoterapisinde khellin, ilk kez 1982 yılında kullanılmıştır. Khellinin kimyasal yapısı psoralen ailesine benzeyen bir furanokromdur. Benzer fotobiyolojik, fotokimyasal ve fototerapotik özelliklere

sahiptir, fakat daha az fototoksiktir.²⁷ Derideki keratinositlerin uyarısıyla, enflamasyon mediatörlerinin salgılanmasına yol açmakta ve bu ajanlar melanosit büyüme faktörü gibi etki göstermektedir. Sonuçta khellin kıl foliküllerinde kalan diğer melanositlerin çoğalmasını sağlamaktadır. Ortel ve ark, 100-200 seans KUVA tedavisi sonucu hastaların %41'inde %70'ten fazla repigmentasyon geliştiğini bildirmişlerdir.^{23,27}

Fenilalanin-UVA

Vitiligonun tedavisinde oral fenilalanin sonrası UVA ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.²⁸ Bir tirozin prekürsörü olan fenilalanin, tirozinaz varlığında melanin sentezi için bir prekürsördür.²³ Fenilalanin 50 mg/kg dozda uygulandıktan 30-45 dakika sonra UVA uygulanmaktadır. Tedaviden 4 ay sonra belirgin repigmentasyon meydana gelmektedir. Bu tedavi sonucu güneş yanıklarına pek rastlanmamıştır.²⁸ Bu tedavi, fenilketonüri varlığında kontrendikedir.²³

c-Depigmentasyon

PUVA uygulamasının kontrendike olduğu veya PUVA tedavisinden sonuç alınamayan ve sağlıklı alanların leke gibi kaldığı yaygın vitiligolu hastalarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Pigmente alanlara monobenzileter hidrokinon (MBEH) uygulanarak pigmentasyon ortadan kaldırılmaktadır. 2-3 ay süreli günde 2 kez MBEH uygulanan olguların %90-95'inde bir yıl içinde açılma tamamlanmaktadır. Uygulanan tedavi ile gelişen depigmentasyon geri dönüşsüz olsa da nadiren güneşe bağlı repigmentasyon olabilmektedir.²

d-Güneşten Korunma

Güneş yanıkları ve Koebnerizasyon riski nedeniyle, güneşten korunma, vitiligo tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca, normal derideki bronzlaşma, depigmente alanın daha belirgin olmasına neden olmaktadır.^{2,3} Koruyucuların en az 30 koruma faktörüne sahip olması gerekmektedir.

Hasta ile sağlıklı alanlardaki renk zıtlığını azaltmak ve uzun dönemli güneş hasarını önlemek amacıyla, 30-60 mg/gün dozda beta-karoten önerilebilir.²

2-Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Medikal tedaviye yanıt vermeyen vitiligo vakalarında; otolog epidermal veya melanosit greft yöntemleri uygulanmaktadır.

a-Otolog Epidermal Greft Yöntemi: En sık kullanılan cerrahi tedavi yöntemidir.

Vitiligo hastasının normal epidermal örtüsünün depigmente alana transplantasyonudur.²³ Lokalize veya unilateral vitiligonun (segmental ve fokal) tedavisinde kullanılan bir yöntemdir.^{2,23,29} Segmental vitiligoda, Koebnerizasyonun negatif olmasından dolayı, epidermal greft uygulanımı iyi sonuçlar vermesine karşın, generalize olan vitiligoda sonuçlar yüz güldürücü değildir. Bu yöntem, ucuz olma ve başarılı kozmetik sonuçların elde edilmesi nedeniyle, vitiligonun tedavisinde önemli bir yere sahip olma yolundadır.^{2,29,30} Tam kalınlıkta alınan epidermal greftler etkili gibi görülsede kaldırım taşı şeklinde skar oluşturabilmektedir. Bu yöntem yerine, kıl foliküllerinin transplantasyonu da yapılabilir. Burada amaç, melanosit rezervuarlarının bulunduğu kıl folikülünden melanosit ve pigment yayılımını sağlamaktır.^{23,31,32} Oluşabilecek skarları önlenmenin bir diğer şekli ise nitrojen büllelerini oluşturmaktır.²³ Epidermal greftleme ve PUVA tedavisiyle, başarılı ve kalıcı repigmentasyonlar elde edilmiştir.³³

b-Otolog Melanosit Grefti Yöntemi: Epidermisin invitro kültürde üretilerek refraktör maküllere uygulanması yöntemidir.² Etkili bir tedavi yöntemi olarak saptanmış olsa da uygulamanın zor ve pahalı bir yöntem olmasından dolayı tedavide kullanımı sınırlıdır.³⁴

3-Kozmetik Uygulamalar

Saç boyaları ve bronzlaştırıcı preparatlar vitiligolu alanın kapatılmasında önemli yer tutmaktadır. Özellikle yüz, boyun ve el gibi fokal seyreden vitiligo alanlarının kapatılması için çeşitli markalarda bir çok kozmetik ürün kullanılmaktadır. Kullanılan bazı boyalar ise dış ortama son derece dirençli, silme ve yıkama gibi işlemlerle deride uzun süre kalmaktadır.^{2,4,13}

Çocuklarda Vitiligo Tedavisi

Vitiligolu çocukların tedavisi aile ile çocuk arasındaki kompleks ilişkiden dolayı zor olabilmektedir. Bu nedenle ailenin beklentisi ile çocukların istekleri birbirinden ayrılmalıdır. Aile, çoğu zaman çocuktan daha ön planda görülmeli ve danışma tedavisi ile kaygıları giderilmelidir. Vitiligosu kendine sorun oluşturmayan bir çocuğu tedavi etmenin gereği yoktur.

Tedavide güneşten koruyucular ve topikal steroidler ilk seçenek olmalıdır. Oral PUVA lensin retinayı korumaya başladığı 12 yaş civarında önerilmelidir.² Cockayne ve ark. topikal steroid tedavisinin, erişkinlere göre çocuklarda daha iyi sonuç verdiğini ve yan etkilerin daha az geliştiğini saptamışlardır.³⁵ Khalid ve ark. çocukluk vitiligosunda topikal PUVA sol ile olguların %15'sinde, klobetasol

propionat ile %68'inde %50'den fazla repigmentasyon geliştiğini bildirmişlerdir.³⁶

Halder ve ark. çocuklarda topikal PUVA ile erişkinlere göre daha az cevap alındığını bildirmişlerdir.¹⁹

Tedavide Yeni Arayışlar

Günümüzde hastalığın tedavisinde uygulanacak yeni yöntemler üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın etyopatogenezinin de ayrıntılı araştırılmasına neden olmuştur.

Son zamanlarda gerçekleştirilen deneylerde, vitiliginöz deri bölgelerinde katalaz enzim düzeyi ve tioredoksin redüktaz (TR) enzim aktivitesinde düşüklük saptanmıştır. Melanositlerin büyümeleri için hücre kültür ortamına katalaz eklenmesinin gerektiği, ancak sağlıklı deri bölgelerinden elde edilen melanositlerin ise bu enzim olmadan da çoğaldıkları gözlenmiştir. Vitiligolu hastanın tüm epidermisinde düşük katalaz seviyesi ile TR ve Glutation redüktaz (GR) enzimlerinin aktivitesindeki düşüklük, hidrojen peroksit (H_2O_2) metabolitinin birikimine neden olmaktadır.^{6,7}

Epidermiste keratinosit membranına bağlı TR enzimi; deri yüzeyindeki serbest radikalleri azaltmakta ve melanin sentezini düzenlemektedir. Bu enzimin Ca^{++} ile allosterik inhibisyona uğradığı gösterilmiştir. Vitiligolu deriden alınan biopsi örneklerinde normal deri alanından farklı olarak Ca^{++} intraselüler geri-alınımında defekt saptanmıştır. Aynı alanda ekstraselüler Ca^{++} konsantrasyonu artmakta ve bu artış TR enziminin allosterik inhibisyona uğramasına neden olmaktadır. TR enziminin inhibisyonuna bağlı olarak melanosit yüzeyinde serbest radikallerde artış ve tirozinaz aktivitesinde azalma olmaktadır. Meydana gelen oksijen radikalleri süperoksit dismutaz ile H_2O_2 'e dönüşür. H_2O_2 ise metaloproteinlerle reaksiyona

girerek hidroksil radikalleri oluşturur Hidroksil radikaller ise ortamın pH'sını yükseltip alkali ortam sağlayarak, asit pH'da etkili olan TR aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Hidroksil radikaller hızla lipid oksidasyon reaksiyonlarına neden olur. Bu lipid oksidasyon reaksiyonları vitiligonun histopatolojisinde izlenen vakuolizasyonun ve melanosit hasarının nedeni olarak kabul edilmektedir.^{5-7,17}

Vitiligonun patofizyolojisinde gösterilen Ca^{++} homeostazisindeki bozukluk ve melanosit yüzeyinde vitamin D3 reseptörleri saptanması; vitiligonun tedavisinde topikal kalsipotriolün kullanımını gündeme getirmiştir.^{37,38}

D vitamini (vit D₃, 1,25-OH₂D₃); ilk kez 1930 yılında kullanılmaya başlanmıştır D vitamini ve analoglarının potent hormonlar olduğu, Ca^{++} homeostazisinde önemli rolleri bulunduğu gösterilmiştir. Tamamı olmasa da vit D₃, biyolojik etkilerinin büyük bir kısmını spesifik intraselüler reseptöre (VDR) bağlanarak göstermektedir. Bu reseptör epidermal keratinosit, melanosit, dermal fibroblast, hematopoetik hücreler ve malign hücrelerde bulunmaktadır.³⁹ Vit D₃'ün keratinosit farklılaşmasını uyardığını, ilk kez Hosomi ve ark göstermişlerdir. Vit D₃'ün epidermal keratinosit ve diğer doku hücrelerinde vit D₃ hücre proliferasyonunu önlerken, diferansiyasyonu arttırdığı gösterilmiştir.³⁹⁻⁴¹ Bu etkisinden dolayı, kalsipotriol psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır.^{42,43} Vit D₃'ün diğer analogları da keratinosit üzerine ve Ca^{++} homeostazisi üzerine vit D₃ kadar etki göstermektedir. Vit D₃ analogları; 1-alfa hidroksivitamin D₃, Takalsitol ve kalsipotrioldür.⁴² Kalsipotriol intraselüler Ca^{++} düzeyinde artışa neden olmaktadır.⁴⁴ Kalsipotriol; Amerika'da kalsipotrien olarak bilinmektedir.^{42,43} Kalsipotriol, sistemik Ca^{++} metabolizmasını, vit D₃'e göre daha az etkilemekte ve buna bağlı olarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riski

azalmaktadır.^{42,43,45} Topikal kullanılan kalsipotriolün %5'i deriden emilmekte ve sistemik etki göstermektedir. Bu nedenle, topikal kalsipotriol dozunun haftada 100 mg'ı aşmaması önerilmektedir. Yüz bölgesine kullanımı sırasında nadiren deri irritasyonunun geliştiği bildirilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmada teratojenite gözlenmemiştir.⁴²

Özellikle psoriasiste kullanım süresi 6 ay ile 1 yıl arasında değişmektedir. Süreyi kısaltmak ve oluşabilecek yan etki riskini en aza indirmek için kombinasyon tedavileri denenmektedir. Kalsipotriol tedavisi ile birlikte UVB ve PUVA kombinasyonu uygulanmış ve oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir.^{8,42,46}

Vitiligoda da yaygın olarak kullanılan PUVA tedavisinin etkinliğini arttırmak ve tedavi süresini kısaltmak amacıyla; topikal kalsipotriolün PUVA ile kombine kullanımı gündeme gelmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Vitiligoda topikal kalsipotriolün PUVA tedavisinin etkinliğini artırıp artırmadığını saptamak amacıyla, çift-kör ve plasebo-kontrollü olarak planlanan çalışma; 01.12 1997-01 12 1999 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya kriterlerimize uygun 35 vitiligo hastası alındı.

1-Çalışmaya alınma kriterleri: Olguların,

a-Onaltı yaşından büyük olması,

b-Tutulmuş oranı vücut yüzeyinin %10'undan fazla olması,

c-Son 2 ay içerisinde topikal veya sistemik tedavi almamış olması,

d-Simetrik yerleşimli, büyüklükleri birbirine yakın, perifoliküler veya perilezyoner pigmentasyon izlenmeyen lezyonlara sahip olması,

e-Çalışma protokolümüzü kabul etmesi koşulu arandı.

2-Çalışma dışı bırakılma kriterleri: Olguların,

- a-Onaltı yaşından küçük olması,
- b-Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk,
- c-Vitiligoya eşlik eden endokrin anomali,
- d-Katarakt,
- e-Hamilelik veya emzirme,
- f-Deri malignensisi olması,
- g-Fotosensitivite,
- h-Kemoterapi veya radyoterapi almış olması,
- ı-Segmental vitiligosu olması durumunda çalışmaya alınmadı.

3-Çalışma Protokolü

PUVA tedavisinde Dixwell marka cihazı kullanıldı. Tedaviye başlanmadan önce her hastada minimal eritem dozu (MED) belirlendi. Tedavinin ilk seansında MED'in yarısı UVA dozu ile başlandı UVA dozu, tedavinin 4. seansında MED'e ulaşılacak şekilde arttırıldı. Beş veya altıncı hafta sonunda 8 joule/cm² dozuna ulaşılarak tedaviye bu dozda devam edildi.

Hastalar, 0.5-0.6 mg/kg dozda oral 8-MOP aldıktan 1.5-2 saat sonra tüm vücudu UVA alacak şekilde soyunarak UVA kabinine alındı. PUVA tedavisi haftada 2 seans uygulandı. Göz komplikasyonlarından korunmak amacıyla, hastalar UVA uygulaması süresince ve tedavi sonrası tüm gün koyu renkli özel koruma gözlükleri takmaları konusunda uyarıldı. 8-MOP'un yan etkileri açısından, hastaların aylık karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve 3 ayda bir göz muayeneleri yapıldı.

Hastalar ayrıca, PUVA'ya bağlı gelişebilecek eritem ve kaşıntı gibi akut yan etkiler açısından izlendi.

Her hastada gövde veya ekstremitelerde simetrik yerleşimli, büyüklükleri birbirine yakın, perifoliküler veya perilezyoner pigmentasyonu olmayan 2 adet depigmente makl; tedavi uygulama ve izlem alanları (referans lezyonlar) olarak belirlendi.

Hastalardan PUVA'ya girmeden 1 saat önce iğeriği hasta ve değerlendirmeyi yapan hekim tarafından bilinmeyen 'sağ ve sol' olarak belirtilmiş kutuların içerisindeki %0,005'lik kalsipotriol ve plaseboyu Referans lezyonlara sürmeleri istendi. Çalışma süresince hastalara ek bir tedavi uygulanmadı.

4- Klinik Değerlendirme

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süreleri sorgulanarak ve tüm lezyonlar muayene edilerek tutulum yüzdesi kaydedildi. Referans lezyonlar, haftada bir kez (2 seansta bir), aynı hekim tarafından pigmentasyon gelişimi açısından kontrolleri yapıldı.

Tedaviye yanıtın izleminde, perilezyoner ve perifoliküler pigmentasyonun başlangıç zamanı ve pigmentasyonun gelişimi ve hızı izlenerek, izlem formlarına işlendi.

Pigmentasyonun izlenmesinde kullanılan skorlandırma Tablo 1'de verilmiştir.

Her iki lezyonun skoru 4'e ulaşıncaya kadar hastalar izlendi ve bulgular kaydedildi.

Hastaların tedavisi diğer vitiligo alanlarında belirgin pigmentasyon ve kapanma sağlanıncaya devam edildi.

5-İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Packages For Social Sciences) for MS Windows programı ile yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeyi yapabilmek amacıyla, çalışmada elde edilen veriler 4 grupta toplanmıştır. Referans

lezyonlarındaki ilk pigmentasyonun geliştiği seans sayısı (İPSS), tam pigmentasyonun geliştiği seans sayısı (TPSS), ilk pigmentasyonun geliştiği total doz (joule/cm²) (İPTD), tam veya tama yakın pigmentasyonun geliştiği total doz (joule/cm²) (TPTD) değerleri hesaplandı ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired-t testi) ile iki tedavi alanı karşılaştırıldı. Değerler; ortalama±standart hata olarak verildi İstatistiksel olarak p≤0 05 değerli anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo1. Pigmentasyon gelişim skorlandırması

Pigmentasyon Gelişimi	Skor
Pigmentasyon yok	0
Pigmentasyonun başlaması (%1-24)	1
% 25-49 pigmentasyon	2
% 50-74 pigmentasyon	3
% 75'ten fazla pigmentasyon	4

BULGULAR

Çalışmaya alınan 35 hastanın 27'si çalışmayı tamamlayarak değerlendirmeye alındı. Sekiz hasta tedaviye uyumsuzluk veya ek ilaç kullanımı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik, klinik özellikleri ile tedavinin izlendiği referans lezyonların lokalizasyonları tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta No	Adı Soyadı	Cins	Yaş	Süre (yıl)	Tutulum Oranı (%)	Test Alanı
1	AÖ	E	64	5	10	Alt ekstremit
2	SE	K	35	7	20	Üst ekstremit
3	HD	K	34	15	10	Alt ekstremit
4	KU	E	18	10	10	Alt ekstremit
5	MD	E	20	6	10	Üst ekstremit
6	İK	E	48	2	50	Alt ekstremit
7	NT	K	27	10	10	Üst ekstremit
8	HD	E	20	3	20	Üst ekstremit
9	FH	E	24	4	10	Üst ekstremit
10	RE	E	16	6	10	Üst ekstremit
11	RG	E	16	5	20	Alt ekstremit
12	AE	K	44	4	10	Üst ekstremit
13	HK	E	25	10	10	Alt ekstremit
14	TT	E	24	14	35	Alt ekstremit
15	MÇ	E	17	3	10	Üst ekstremit
16	RC	E	22	6	10	Üst ekstremit
17	GE	K	44	2	10	Gövde
18	ES	E	47	15	15	Üst ekstremit
19	RS	E	20	2	20	Üst ekstremit
20	MB	E	23	8	10	Alt ekstremit
21	NM	K	21	5	10	Üst ekstremit
22	AH	E	56	6	15	Üst ekstremit
23	SÇ	E	20	15	10	Alt ekstremit
24	FA	K	32	20	10	Alt ekstremit
25	FS	K	27	7	15	Alt ekstremit
26	AÖ	E	45	10	10	Alt ekstremit
27	ÖP	E	16	2	20	Alt ekstremit

Olguların 9'u kadın ve 18'i erkek idi Yaşları 16 ile 64 arasında değişen olguların yaş ortalaması 29.8 ± 13.5 olarak saptandı. Hastalık süreleri 2 ile 20 yıl arasında (ortalama 7.5 ± 4.8) değişmekteydi. Hastalığın yaygınlığı vücut yüzeyinin %10'u ile 50'si arasında (ortalama 14.8 ± 9.1) idi Referans olarak kabul edilen simetrik lezyonların 13'ü alt ekstremitte, 13'ü üst ekstremitte ve 1'i gövde yerleşimi göstermekteydi

Çalışma tamamlandıktan ve istatistiksel değerlendirme yapıldıktan sonra; sağdaki lezyonlara kalsipotriol ve soldaki lezyonlara plasebo uygulandığı anlaşıldı. Tüm hastalardaki referans lezyonlarının İPSS, TPSS, IPTD ve TPTD değerleri tablo 3'te verilmiştir.

İlk pigmentasyon gelişimi; 27 lezyonun 22'sinde kalsipotriol tarafında gözlenirken, 3 lezyonda aynı anda ve 2 lezyonda ise plasebo tarafında gözlendi Tam pigmentasyon gelişimi; 27 lezyonun 17'sinde kalsipotriol tarafında, 6'sında aynı anda ve 4 lezyonda ise plasebo tarafında izlendi Kalsipotriol ve plasebo uygulanan referans alanlarında tam pigmentasyon gelişimi 44 seansta tamamlanmıştır.

Kalsipotriol ve plasebo uygulanan alanlar arasındaki İPSS, TPSS, IPTD ve TPTD değerlerinin istatistiksel sonuçları tablo 4' te özetlenmiştir.

Tüm izlem parametrelerinde istatistiksel olarak; kalsipotriol lehine anlamlı derecede farklılık saptandı (0.001 ve <0.0001). İPSS; kalsipotriolde 6 ile 18 seans arasında iken, plaseboda 6 ile 22 seans arasında değişiyordu ($p < 0.0001$) TPSS; kalsipotriolde 10 ile 44 seans, plaseboda ise 14 ile 44 arasında idi ($p = 0.001$). IPTD; kalsipotriolde 23.98 ile 136.78 joule/cm² arasında iken, plaseboda 23.98 ile 177.58 joule/cm² arasında değiştiği gözlendi ($p < 0.0001$). TPTD kalsipotriolde 56.78 ile

401.98 joule/cm² arasında, plaseboda ise 95.98 ile 401.98 joule/cm² arasında değişiyordu (p=0.001).

Tablo 3. Uygulanan PUVA seans sayıları ve hastaların aldığı UVA dozları

Hasta No	Kalsipotriol (sağ)				Plasebo (sol)			
	İPSS	TPSS	İPTD	IPTD	İPSS	IPSS	İPTD	TPID
1	8	40	39.18	361.18	8	44	39.18	401.98
2	12	44	75.98	401.98	14	44	95.98	401.98
3	10	22	56.78	177.58	12	20	95.98	157.18
4	10	36	56.78	320.38	8	32	39.18	279.58
5	10	26	56.78	218.38	14	32	95.98	279.58
6	18	32	136.78	279.58	22	36	177.58	320.38
7	8	20	39.18	157.18	10	24	56.78	197.98
8	6	26	23.98	218.38	10	30	56.78	259.18
9	10	32	56.78	279.58	14	38	95.98	340.78
10	8	16	39.18	116.38	6	14	23.98	95.98
11	8	10	39.18	56.78	18	20	136.78	157.18
12	10	28	56.78	238.78	14	28	95.98	238.78
13	6	28	23.98	238.78	12	28	75.98	238.78
14	6	26	23.98	218.38	10	28	56.78	238.78
15	6	24	23.98	197.98	8	26	39.18	218.38
16	10	26	56.78	218.38	12	28	75.98	238.78
17	8	20	39.18	157.18	10	28	56.78	238.78
18	8	20	39.18	157.18	10	24	56.78	197.98
19	8	20	39.18	157.18	10	26	56.78	218.38
20	8	22	39.18	177.58	14	30	95.98	259.18
21	12	32	75.98	279.58	16	36	116.38	320.38
22	16	30	116.38	259.18	16	26	116.38	218.38
23	18	40	136.78	361.18	22	40	177.58	361.18
24	6	34	23.98	299.98	6	34	23.98	299.98
25	6	28	23.98	238.78	8	32	39.18	279.58
26	8	30	39.18	259.18	10	30	56.78	259.18
27	8	28	39.18	238.78	10	34	56.78	299.98

Tablo 4. Kalsipotriol ve Plasebo Grubundaki Pigmentasyon Seans Sayıları ve Toplam Dozlar

	Kalsipotriol	Plasebo	df	2-tailed P
İlk Pig Seans Sayısı	9.33±0.65	12.00±0.81	26	<0.0001
Tam Pig Seans Sayısı	27.40±1.47	30.07±1.34	26	0.001
İlk Pig Top Doz (joule/cm²)	52.52±6.10	78.20±7.88	26	<0.0001
Tam Pig TopDoz (joule/cm²)	232.79±14.97	259.93±13.71	26	0.001

Değerler; ortalama±standart hata

df: serbestlik derecesi (degree of freedom),

P: <0.05'ten küçük değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hastaların yapılan haftalık kontrollerinde; PUVA tedavisine bağlı bazı olgularda gözlenen ve tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen, hafif eritem, kuruluk ve kaşıntı dışında yan etki saptanmadı. Hastaların yapılan aylık rutin laboratuvar tetkikleri ve göz muayenelerinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Vitiligonun etyopatogenezini aydınlatmak ve etkin tedavi yöntemleri bulmak amacıyla yapılan araştırmalarda hastalığın etyopatogenezi ile ilgili bazı ilerlemeler kaydedilmesine karşın, tedavideki yeni uygulamalar henüz yüz güldürücü değildir^{4,23,47} Sıklıkla genç grubu etkileyen bu hastalık, çok ciddi kozmetik, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilmektedir.^{4,7,14}

Hastalığa ait bilinen tüm klasik tedavi yöntemleri, repigmentasyonu indükleyerek etki göstermektedir⁴⁸ Tedavi yönteminin seçiminde hastanın yaşı, genel durumu, tedaviye uyumu, lezyonlarının yaygınlığı, deri fototipi ve anatomik lokalizasyonun göz önünde bulundurulması önerilmektedir⁴ PUVA, yaygın vitiligolu hastaların tedavisinde halen kullanılan en etkili yöntemdir. Dudaklar, el distalleri ve parmak uçları gibi bölgeler tedaviye dirençli olup; 100-150 seanslık bir tedaviye veya 12-24 aylık bir süreye gereksinim duyulmaktadır⁴⁹ Çalışma hastalarımızda referans lezyonlarının 13'ü alt, 13'ü üst ekstremiteler ve 1'i gövde yerleşimli idi. Referans lezyonlarında 44 seansta tam pigmentasyon sağlanmıştır. Kalsipotriol alanı ile birlikte plasebo alanındaki kısa sürede alınan tam yanıt; referans lezyonların yerleşim yerlerinin tedaviye direnç göstermeyen ve iyi yanıt veren alanlar olması ile açıklanabilir.

PUVA tedavisinin etkinliğini arttırmak amacıyla son dönemlerde khellin, oral ve topikal fenilalanin ile melanosit yıkımını durdurmaya yönelik katalaz ve Ca⁺⁺ kombinasyonu gibi yeni fotokemoterapötik rejimler araştırılmaktadır. Ancak bu yöntemlerle sağlanan başarı, tek başına PUVA tedavisine göre bir üstünlük göstermemiştir. Ayrıca, bu kombinasyonlarda psoralenler, hala tedavinin temelini

oluşturmaktadır^{2,4,23,50} PUVA ile topikal kalsipotriol kombinasyonu psoriasisli hastalarda başarı ile kullanılırken kalsipotriol uygulanan lezyon alanlarında hiperpigmentasyon geliştiği gözlenmiştir. Psoriasisde kullanılan kalsipotriolün antipsoriatik etkisini keratinositler üzerindeki Ca^{++} reseptörleri aracılığıyla sağladığı gösterilmiştir. Kalsipotriolün ayrıca, Langerhans hücreleri, monositler ve aktif T hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarını baskıladığı saptanmıştır. Kalsipotriolün bu etkilerinin gösterilmesinden sonra, benzer etki mekanizmaları nedeniyle vitiligonun tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Vitiliginöz alandaki Ca^{++} ya bağlı gelişen reaksiyon basamaklarındaki bozukluklar ve oluşan melanosit yıkımı da bu tedavi ile ortadan kalkmakta, melanosit hücresi yeterli melanini sentez etmekte ve depigmente alanlar hızla repigmente olmaktadır. Vitiligoda, PUVA ile birlikte kalsipotriol kullanılan bazı araştırmalarda umut verici sonuçlar bildirilmiştir.^{44,51,52}

Parsad ve ark 19 vitiligolu hastaya PUVAsol ve topikal kalsipotriol uygulamışlardır. Hastalar 18 ay boyunca haftada 3 kez 8-MOP alınımını takiben belirtilen saatlerde belirli süre güneşe çıkmış ve her gün iki kez vücutlarının bir yarısındaki lezyonlara topikal kalsipotriol uygulamışlardır. Tedavinin 6. ayında 12(%70) hastada mükemmel sonuca ulaşılırken tedavi sonunda 13(%76) hastada mükemmel repigmentasyon elde edilmiştir. Kalsipotriol uygulanmayan bölgelerde ise 6. ayda %35 ve tedavi sonunda %53 oranında yanıt elde edilmiştir.³⁷ Parsad ve ark'nın yaşları 5-17 arasında değişen 21 çocuk hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada, lezyon üzerine akşamları topikal kalsipotriol uygulanmış. Ertesi gün 10-15 dakika güneş ışığında kalması tavsiye edilmiştir. Hastalar 3 haftalık aralar ile kontrol edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda ilk repigmentasyon tedavinin 6-

12 haftasında gerçekleşmiştir. 18 Hastanın 10'unda, tam veya tama yakın pigmentasyon gözlenmiştir. 4 Hastada orta derecede gelişme gözlenirken, diğer 4 hastada ise minimal veya hiç pigmentasyon izlenmemiştir.⁵⁵ Yalçın ve ark. daha önce 60 seans PUVA tedavisi uygulanmış ve sonuç alınamamış vitiligolu 19 hastaya; haftada 3 kez uyguladıkları PUVA tedavisine ek olarak, yüz, boyun, genital bölge ve kıvrım yerleri dışında tüm lezyonlara sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez topikal kalsipotriolü uygulatmışlar. 19 Hastanın %37'sinde iyi ve mükemmel genel repigmentasyon gözlenmiş; bu pigmentasyonun ekstremitelerde %44 ve gövdede %63 olduğu bildirilmiştir.⁵⁶ Bu çalışmalarda topikal kalsipotriol ve PUVA tedavisi kombinasyonunda pigmentasyon başlangıcının tek başına PUVA tedavisine göre daha erken geliştiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kalsipotriol kullanılan lezyonlarda, plasebo kullanılan lezyonlara göre İPSS, İPTD, TPSS ve TPTD'nin istatistiksel olarak belirgin fark gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızda, bu izlem parametrelerinde istatistiksel olarak; kalsipotriol lehine anlamlı derecede farklılık saptandı, Daha önce açık olarak yapılan tüm çalışmalarda elde edilen başarı; çift-kör ve plasebo-kontrollü olan çalışmamızın sonuçlarına uygunluk göstermektedir.

Hücre kültürlerindeki insan melanositleri H_2O_2 iyonuna karşı hassastır. İnsan derisinde H_2O_2 'nin sentez yolları düşünüldüğünde, süperoksit anyon radikal formülünün bozulup H_2O_2 elde edilmesinde süperoksit dismutazların önemli role sahip oldukları görülür. Vitiliginöz keratinositlerdeki defektif Ca^{++} geri alınımı ekstraselüler Ca^{++} miktarını arttırarak süperoksit anyon radikalinin sentezini uyarır. Oluşan H_2O_2 'lerin suya dönüştürülmesinde TR ve GR gibi enzimler görev almaktadır. Epidermiste keratinosit membranına bağlı olarak bulunan bu enzim,

serbest radikalleri azaltmakta ve melanin sentezini düzenlemektedir. İntraselüler kalsiyum geri alınımındaki defekt sonucu ekstraselüler Ca^{++} artması sonucu TR allosterik olarak inhibe olmaktadır. H_2O_2 , Heber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikal ve hidroksil iyonuna dönüşür. Hidroksil radikal melaninin yapısına girer ve keratinosit ve melanositlerdeki membran hasarına yol açar.⁵⁻⁷

Epidermal keratinosit, melanositlerde saptanan VDR ve kalsipotriolün Ca^{++} 'yı intraselüler alana girişini düzenlemektedir. VDR; östrojen, glukokortikoid, tiroid hormonu ve retinoik asit reseptörleri gibi steroid reseptör ailesindedir. Tüm hücre ve dokulardaki VDR aynı yapıdadır, kalsipotriol bu reseptörlere aktif D vitamini kadar afinite göstermektedir. Ranson ve ark. melanosit kültürleri üzerinde yaptıkları araştırmada kalsipotriolün tirozinaz aktivitesini %50 oranında arttırdıklarını gözlemlemişlerdir.⁵³ Kalsipotriol, Langerhans hücrelerini azaltmakta, keratinositlerin sitokin üretimini modüle ederek antijen sunumunu indirekt olarak inhibe ederek antijen sunumunu azaltmaktadır. PUVA tedavisi de, vitiligolu derideki Langerhans hücre yoğunluğunu azaltarak antijen sunumunu baskılamaktadır. Vitiligo tedavisinde kalsipotriol ve PUVA'nın birlikte kullanılması etkilerinin potansiyelize olmasına neden olmaktadır.^{44,54}

Topikal kalsipotriol tedavisi esnasında deri irritasyonu tek klinik yan etki olarak gözlenmektedir. Genellikle hafif eritem olur, nadiren ciddi eritem ve soyulmalar görülebilmektedir. Kalsipotriolün topikal kullanımı yanlış pozitif patch testine neden olabilmektedir. Kalsipotriolün 6 ayı aşan uygulamalarında dahi epidermal ve dermal atrofi gözlenmemektedir. Normal dozlarda kalsiyum metabolizması üzerine etkileri gösterilmemiştir. Ancak, 2 µg/gün üzerinde hiperkalsemi ve 15 µg/gün üzerinde

olan dozlarda hiperkalsiüri yapabilmektedir. Gebelerde tedavide kullanılmadığından, süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Deneysel olarak teratojenite gösterilmemiş olmasına rağmen, gebelerde kullanımı önerilmemektedir.³⁹ Çalışmamızda topikal kalsipotriol kullanımına bağlı beklenen yan etkiler gözlenmemiştir. Sonuç olarak; topikal kalsipotriol uygulanan alanlarda kısa sürede pigmentasyon elde edilmesine bağlı olarak, hastalar tedavileri süresince daha az UVA'ya maruz kalmış ve oluşabilecek PUVA yan etkilerinin de oluşma riski azalmıştır.

SONUÇLAR

- 1-Çalışmaya yaşları 16 ile 64 arasında değişen 12'si kadın, 23'ü erkek 35 vitiligo hastası alındı.
- 2-Vitiligo hastalarının hastalık süreleri 2 ile 20 yıl arasında değişiyordu.
- 3-Hastalardaki vitiligo alanlarının yaygınlığı vücut yüzeyinin %10'u ile 50'si arasında değişmekte ve ortalaması %14.8 idi.
- 5-Referans olarak kabul edilen ve kalsipotriol uygulanan simetrik lezyonların 13'ü alt ekstremitte, 13'ü üst ekstremitte ve 1'i gövde yerleşimi göstermekteydi.
- 6-Haftada iki kez uygulanan PUVA tedavisine girmeden 1 saat önce içeriği hasta ve değerlendirmeyi yapan hekim tarafından bilinmeyen 'sağ ve sol' olarak belirtilmiş kutuların içerisindeki %0,005'lik kalsipotriol ve plasebo referans lezyonlarına sürüldü
- 7-Hastalar aynı hekim tarafından pigmentasyon gelişimi açısından haftada bir kez muayene edildi. Pigmentasyon gelişimi 1 rakamı ile, devam eden pigmentasyon alanları tutulum yüzdesine göre 2,3,4 rakamı ile skorlandı.
- 8-Çalışmayı 9'u kadın, 18'i erkek 27 hasta tamamlayarak değerlendirmeye alındı
- 9-İlk pigmentasyon gelişimi; 27 lezyonun 22'sinde kalsipotriol tarafında gözlenmiştir
- 10-Tam pigmentasyon gelişimi; 27 lezyonun 17'sinde kalsipotriol tarafında, 6'sında her iki tarafta aynı anda tamamlanmıştır.
- 11-İlk pigmentasyonun geliştiği seans ortalaması; kalsipotriolde 9.33 iken, plaseboda 12 olarak saptandı.
- 12-İlk pigmentasyonun gelişimine dek alınan total UVA doz ortalaması; kalsipotriolde 52.5 joule/cm² iken, plaseboda 78.2 joule/cm² bulundu
- 13-Tam pigmentasyonun geliştiği seans ortalaması; kalsipotriolde 27.4 iken, plaseboda 30 olarak saptandı
- 14-Tam pigmentasyonun gelişimine dek alınan total UVA doz ortalaması; kalsipotriolde 232.8 joule/cm² iken, plaseboda 260 joule/cm² bulundu

ÖZET

Vitiligonun tedavisinde halen en yaygın kullanılan bir yöntem PUVA tedavisi bütün hastalarda tam bir iyileşme sağlayamamaktadır. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamayan vitiligoda, depigmente alanda Ca^{++} geri alım bozukluğunun olduğu gösterilmiştir. Vitiligonun bu özelliğinden dolayı, vit D türevi olan kalsipotriolün tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. Plasebo kontrollü ve çift-kör olarak planlanan bu çalışma; vitiligo tedavisinde PUVA tedavisine ek olarak, topikal kalsipotriolün tedaviye katkısının olup olmadığını saptamak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya alınan 35 vitiligo hastasında haftada 2 kez PUVA tedavisine ek olarak, simetrik olarak belirlenen depigmente maküllere bir tarafa topikal kalsipotriol ve diğer tarafa plasebo uygulandı. Çalışma, ilaç veya plasebonun kullanıldığı alan hekim ve izlemi yapan hekim tarafından bilinmeksizin tamamlandı. Haftalık yapılan kontrollerde pigmentasyon gelişiminde skor 1, tam pigmentasyonda skor 4 olmak üzere skorlama yapıldı.

Çalışmayı tamamlayan 27 hasta değerlendirilmeye alındı. İlk pigmentasyon gelişimi; 27 lezyonun 22'sinde kalsipotriol tarafında gözlenmiştir. Tam pigmentasyon gelişimi; 27 lezyonun 17'sinde kalsipotriol tarafında, 6'sında her iki tarafta aynı anda tamamlanmıştır. Kalsipotriol ve plasebo uygulanan referans lezyonlarındaki İPSS, TPSS, IPTD ve TPTD açısından sonuçlar değerlendirildi. Tüm izlem parametrelerinde istatistiksel olarak; kalsipotriol lehine anlamlı derecede farklılık saptandı. İPSS ortalaması; kalsipotriolde 9.33, plaseboda 12 ve buna bağlı olarak IPTD ortalaması; kalsipotriolde 52.5 joule/cm² iken, plaseboda 78.2 joule/cm² bulundu (<0.0001). TPSS ortalaması; kalsipotriolde 27.4 iken, plaseboda 30 olarak saptandı. TPTD ortalaması; kalsipotriolde 232.8 joule/cm² iken, plaseboda 260 joule/cm² bulundu (0.001).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, topikal kalsipotriolün PUVA tedavisinin etkinliğini arttırdığını göstermektedir. Sonuç olarak bu kombinasyon ile, daha düşük doz UVA dozu ve daha kısa sürede pigmentasyon gelişimi tamamlanmaktadır.

REFERANSLAR

- 1-Bleehen SS. Disorders of Skin Colour. In: Textbook of Dermatology. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ 1998:1802-1805
- 2-Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Hypomelanoses and Hypermelanoses. In: Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds 5th ed. New York: McGraw Hill 1999;945-1017
- 3-Koranne RV, Derm D, Sachdova KG. Vitiligo. *Int J Dermatol* 1988;27:676-681.
- 4-Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:645-660.
- 5-Schallreuter KU, Mark R, Pittelkow MR, Wood JM. Free radical reduction by thioredoxin reductase at the surface of normal and vitiliginous human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1986;87:728-732
- 6-Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97:1081-1085
- 7-Schallreuter KU, Pittelkow MP. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Arch Dermatol Res* 1988;280:137-139
- 8-Koo J. Calcipotriol/calcipotriene (Dovonex/Daivonex) in combination with phototherapy: A review. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:59-61
- 9-Jimbow K, Quevedo WC, Prota G, Fitzpatrick TB. Biology of melanocytes. In: Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds 5th ed. New York: McGraw Hill 1999;192-220

- 10-Majumder P, Das S, Li C. A genetical model for vitiligo. *Am J Hum Genet* 1988;43:119-125
- 11-Naughton GK, Eisenger M, Bystryn JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983;81:540-542.
- 12-Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;5:978-981.
- 13-Nordlund JJ, Majumder PP. Recent investigations on vitiligo vulgaris. *Dermatologic Clinics* 1997;6:68-78
14. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983;158:246-251.
- 15-Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. The significance of vitiligo antibodies. *J Dermatol* 1985;12:1-9
- 16-Slominsky A, Paus R, Bomirsky A. Hypothesis: possible role of the melatonin receptor in vitiligo: discussion paper. *J R Soc Med* 1989;82:539-541
- 17-Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkov MR, Swanson NN, Steinkraus V. Increased invitro expresyon of beta2-adrenoceptors in differentiating lesional keratinocytes of vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 1993;285:216-222.
- 18-James O. Occupational vitiligo induced by p-tert-butylphenol. A systemic disease. *Lancet* 1977;Dec:1217-1219
- 19-Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:948-954.
- 20-Seung KH, Jung H L. Segmental Vitiligo. Clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:671-674.

- 21-Puri N, Mojamdar M, Ramaiah A. Growth defects of melanocytes from vitiligo subjects are spontaneously corrected in vivo in repigmenting subjects and can be partially corrected by the addition of fibroblast-derived growth factors. *Arch Dermatol Res* 1989;281:178-184.
- 22-Morohashi M, Hashimoto K, Goodman T, Newton D, Rist T. Ultrastructural of vitiligo, Vogot-Koyanagi syndrome, and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol* 1977;43:755-766.
- 23-Jimbow K. Dermatologic therapy. *Dermatologic Clinics* 1998;14:399-407.
- 24-Momtaz TK, Fitzpatrick TB. The benefits and risk of long-term PUVA photochemotherapy. *Dermatologic Clinics* 1998;14:227-234.
- 25-Gupta AK, Anderson TF. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987;15:703-734.
- 26-Al-Aboosi MM, Ajam AZ. Oral photochemotherapy in vitiligo: Follow up, patient compliance. *Int J Dermatol* 1995;34:206-208.
- 27- Ortel B, Tanew A, Hönigsmann H. Treatment of vitiligo with khellin and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:693-701.
- 28-Cormane RH, Siddigui AH, Westerhof W, Schutgens RBH. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1985;277:126-130.
- 29-Falabella R, Arrunateggui A, Barona MI, Alzate A. The minigrafting test for vitiligo: Detection of stable lesion for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:228-232.
- 30-Hann SK, Im S, Bong HW, Park YK. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:943-948.

- 31-Cui J, Shen L, Wang G. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991;97:410-416
- 32- Na GY, Seo SK, Choi SK. Single hair for the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:580-584.
- 33- Suga Y, Butt KI, Takimoto R, Fujioka N, Yamada H, Ogawa H. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol* 1996;35:518-522
- 34-Falabella R, Escobar C, Borrero I. Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of invitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:230-236.
- 35-Cockayne SE, Messenger AG, Gawkrödger DJ. Vitiligo treated with a topical corticosteroid: children do better than adults. *Br J Dermatol* 1999;141(Suppl 55):75.
- 36-Khalid M, Mujtaba G, Haroon TS. Comparison of 0.05% clobetasol propionate cream and topical PUVA-sol in childhood vitiligo. *Int J Dermatol* 1995;34:203-205
- 37-Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA-sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197:167-170.
- 38-Ameen M, Chu AC. Treatment of vitiligo with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1999;141(Suppl 55):75
- 39-Knud K, Lars I. Calcipotriol. *Dermatologic Therapy* 1993;11:137-141.
- 40-Jensen AM, Llado MB, Skov L, Hansen ER, Larsen JK, Baadsgaard O. Calcipotriol inhibits the proliferation of hyperproliferative CD13 positive keratinocytes in psoriatic epidermis in the absence of an effect on the function and number of antigen-presenting cells. *Br J Dermatol* 1998;139:984-991.

- 41-Wall ARJ, Poyner IF, Menday AP. A comparison of treatment with dithranol and calcipotriol on the clinical severity and quality of life in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:1005-1011.
- 42-Kragballe K. Treatment of psoriasis with and other vitamin D analogues. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1001-1008.
- 43-Highton A, Quell J. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: A safety and efficacy study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:67-72.
- 44-Bikle DD. Vitamin D: A calcipotriol hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:S42-52.
- 45-Kragballe K. Combination of topical calcipotriol (MC 903) and UVB radiation for psoriasis vulgaris. *Dermatologica* 1990;181:211-214.
- 46-Lebwohl M, Hecker D, Martinez J, Sapadin A, Patel B. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:93-95.
- 47-Gokhale B, Mehta L. Histopathology of vitiliginous skin. *Int J Dermatol* 1983;22:477-480.
- 48-Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the treatment of vitiligo. *Pract Therap* 1992;43:490-98.
- 49-Honigsman H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB. Photochemotherapy and Photodynamic Therapy. In: *Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds 5th ed. New York: McGraw Hill 1999;2880-2900.

50-Schallreuter KU, Wood JM Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short term UVB exposure
Dermatology 1995;190:223-229.

51-Vazquez LP, Perez ON Transient hyperpigmentation after calcipotriol and PUVA therapy in psoriatic patients. Acta Derm Venereol 1996;76:400.

52-Kokelj F, Lavaroni G, Perkan V Hyperpigmentation due to calcipotriol plus heliotherapy in psoriatic patients. Acta Derm Venereol 1995;75:307-309.

53-Ranson M, Posen S, Mason RS Human melanocytes as a target tissue for hormones: invitro studies with 1,25 dihydroxyvitamine D₃, alpha melanocyte stimulating hormon and beta estradiol. J Invest Dermatol 1988;91:593-598.

54-Bagot M, Charue M. Immunsuppresiev effects of 1,25 dihydroxyvitamine D₃ and its analogue calcipotriol on epidermal cells. Brit J Dermatol 1994;130:424-431.

55-Parsad D, Saini R, Nagapal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. Pediatr Dermatol 1999;16:317-320.

56-Yalçın B, Sahin S, Karaduman A, Bükülmez G, Atakan N, Akan T, Kölemen F. Combination of PUVA and topical calcipotriol in refractory vitiligo. JEADV 1999;12(Suppl 2):S321.

MEMORIAL UNIVERSITY
MEDICAL LIBRARY