

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

**LOKALİZE VİTİLİGODA 308 NM EXCIMER LAMBA
MONOTERAPİSİ İLE EXCIMER LAMBA+TAKROLİMUS
VE EXCIMER LAMBA+KLOBETAZOL 17-PROPIYONAT
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FUNDA ERDURAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esra Adışen

ANKARA
AĞUSTOS 2015

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

**LOKALİZE VİTİLİGODA 308 NM EXCIMER LAMBA
MONOTERAPİSİ İLE EXCIMER LAMBA+TAKROLİMUS
VE EXCIMER LAMBA+KLOBETAZOL 17-PROPIYONAT
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FUNDA ERDURAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esra Adışen

ANKARA
AĞUSTOS 2015

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	ii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
RESİM DİZİNİ.....	vii
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	70
4-BULGULAR.....	81
5-TARTIŞMA.....	98
6-SONUÇLAR.....	126
KAYNAKLAR.....	128
ÖZET.....	154
SUMMARY.....	156

KISALTMALAR DİZİNİ

AIRE:	Autoimmune regulator
AIS 1 :	Autoimmune susceptibility 1
APECED:	Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysplasia
CAT:	Catalase gene
cm ² :	santimetrekare
CMV:	Sitomegalovirüs
CTLA-4:	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DUVB:	Dar bant ultraviyole B
FDA:	Food and Drug Administration
GAS:	Global değerlendirme skalası
HLA:	İnsan lökosit ilişkili antijen
J:	Joule
IL:	İnterlökin
IFN:	İnterferon
KUVA:	Keilin ve UVA
MBEH:	Monobenzon etil ester
MED:	minimal eritem dozu
Mj:	milijoule
4MP:	4-metoksifenol
MOP:	Metoksi psoralen
NALP1:	NACHT leucine rich repeat protein 1
PAUVA:	Fenilalanin ve UVA

PTPN22:	Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22
PUVA:	Psoralen ve UVA
SLEV-1:	Systemic lupus erythematosus vitiligo-related-1
SOX 9:	Sex determining region Y-box 9
TNF:	Tümör nekroz faktör
TRP:	Tirozinaz ilişkili protein
TMP:	Trimetil psoralen
UV:	Ultraviyole
VASI:	Vitiligo alan şiddet indeksi
VIDA:	Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1.** Vitiligonun ayırıcı tanısı
- Tablo 2.** Vitiligoda tedavi seçenekleri
- Tablo 3.** Topikal steroidlerin potenslerine göre sıralaması
- Tablo 4.** Vitiligoda excimer ışık tedavileri ile ilgili yapılan çalışmalar
- Tablo 5.** Olguların demografik ve klinik özellikleri
- Tablo 6.** Olguların lezyon lokalizasyonlarına göre dağılımı
- Tablo 7.** Gruplara göre olguların iyileşme oranları
- Tablo 8.** Lokalizasyonlara ve gruplara göre olguların iyileşme oranları (%).
- Tablo 9.** Tedavi gruplarının kümülatif UV dozları (mJ/cm^2)
- Tablo 10.** Demografik ve klinik özelliklere göre iyileşme oranları
- Tablo 11.** Yaş, hastalık süresi ve kümülatif UV dozu ile iyileşme oranı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri
- Tablo 12.** Etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında tedavi gruplarının iyileşme oranı üzerindeki etkilerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi

Tablo 13. Yüz hastaları göz ardı edildiğinde gruplara göre olguların iyileşme oranları ve kümülatif UV dozları

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tedavi gruplarında lezyon lokalizasyonlarının dağılımı

Şekil 2. Gruplara göre olguların iyileşme oranları

Şekil 3. Lokalizasyonlara ve gruplara göre olguların iyileşme oranları

Şekil 4. Tedavi gruplarının kümülatif UV dozları

Şekil 5. Lokalizasyonlara göre iyileşme oranları

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Kliniğimizdeki excimer lamba cihazı

Resim 2. a) Tedavi öncesi-1100 birimkare b) Tedavi sonrası-300 birimkare

İyileşme oranı: %73

Resim 3. a) Tedavi öncesi-6350 birimkare b) Tedavi sonrası-5300 birimkare

İyileşme oranı: %17

Resim 4. a) Tedavi öncesi-3025 birimkare b) Tedavi sonrası-360 birimkare

İyileşme oranı: %88

Resim 5. a) Tedavi öncesi-925 birimkare b) Tedavi sonrası-225 birimkare

İyileşme oranı: %76

Resim 6. a) Tedavi öncesi-1145 birimkare b) Tedavi sonrası-400 birimkare

İyileşme oranı: %65

Resim 7. a) Tedavi öncesi-500 birimkare b) Tedavi sonrası-25 birimkare

İyileşme oranı: %95

Resim 8: a) Tedavi öncesi-650 birimkare b) Tedavi sonrası-55 birimkare

İyileşmeoranı:%92

1-GİRİŞ

Vitiligo deride keskin sınırlı beyaz maküllerle karakterize edinilmiş bir depigmentasyon hastalığıdır. Etyoloji bilinmemektedir. Ancak bir genetik yatkınlık söz konusudur ve hastalığın multifaktöriyel ve poligenik tabanlı olduğu düşünülmektedir. Epidermiste kronik ve ilerleyici fonksiyonel melanosit kaybı klinik semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (1).

Vitiligoda topikal kortikosteroidler, topikal takrolimus ve pimekrolimus gibi immünmodülatörler, fototerapi, cerrahi tedaviler, depigmentasyon tedavileri gibi çeşitli tedavi seçenekleri bulunmasına rağmen, şifa sağlanamamakta, tedavi yanıtı yüz güldürücü olmamaktadır. Topikal kortikosteroidler lokalize vitiligoda ilk sırada kullanılmaktadır. Topikal takrolimus ise etkinliğinin yanı sıra düşük yan etki potansiyeli nedeniyle tercih edilmektedir (2). Fototerapi vitiligo ve pek çok farklı dermatolojik hastalığın tedavisinde uzun yıllar kullanılmakta olan bir yöntemdir. Konvansiyonel fototerapi yöntemleri uzun tedavi süreleri ve lezyonsuz alanların da ultraviyole (UV) radyasyonuna maruz kalması gibi dezavantajlara sahiptir. Hedefe yönelik fototerapi (mikrofototerapi) klasik fototerapi yöntemleriyle verilebilenden daha yüksek doz UV radyasyonunu kısa süre içinde sadece tedavi edilmek istenen lezyonlu deriye ulaştırabilen sistemlerdir. Total UV radyasyon dozunu azaltan bu tedaviler içerisinde son dönemde 308 nm monokromatik excimer ışık sistemleri ön plana çıkmakta ve yapılan çok sayıda çalışmada başta vitiligo olmak üzere çeşitli dermatolojik hastalıklarda başarılı sonuçlar bildirilmektedir. 308 nm monokromatik excimer ışık sistemleri ksenon ve klorid gazları (XeCl) kullanarak 308 nm dalga boyunda monokromatik ışık

açığa çıkaran sistemlerdir. Lazer ve lazer dışı (lamba) olmak üzere iki farklı tipi vardır (3).

Tüm avantajlarına rağmen ülkemizde mikrofototerapi son derece sınırlı olarak kullanılmaktadır. Kliniğimizde 308 nm excimer lamba (Excilite $\mu^{\text{®}}$ cihazı) mevcut olup, lokalize vitiligolu hastalara bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Bu hastaların bir kısmında mikrofototerapiyle birlikte lokalize vitiligo tedavisinde tek başına da kullandığımız topikal klobetazol 17-propiyonat %0.05 pomad ve takrolimus %0.1 pomad tedavileri de uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı lokalize vitiligoda 308 nm excimer lamba tedavisinin tek başına ve topikal takrolimus %0.1 pomad veya topikal klobetazol 17-propiyonat %0.05 pomad ile birlikte kullanımlarının etkinliklerinin belirlenmesidir.

Çalışmamızın, tedavisi genellikle yüz güldürücü olmayan vitiligoda yeni, güvenli ve etkili bir tedavi olan excimer ışık sisteminin ülkemizde de daha sık kullanılmasına katkısının olabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Vitiligo

Vitiligo ırk veya cinsiyet ayrımı olmaksızın toplumun %1-2'sini etkileyen depigmente maküller ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık, olguların %25'inde 14 yaştan, %50'sinde 20 yaştan önce başlamakla birlikte yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir (1,4). Olguların %25-30'unda aile öyküsü bulunmaktadır (5). Etiyolojisi bilinmeyen hastalığın tedavi yanıtı sınırlıdır (4).

2.1.2. Tarihçe

Vitiligo kelimesi muhtemelen Latince kusur veya leke anlamındaki "vitium" veya derinin beyaz lekesi anlamındaki "vitellus" kelimelerinden köken almaktadır. Vitiligo kelimesinin kullanıldığı ilk belge, Roma doktorlarından Celsus tarafından milattan sonra birinci yüzyılda yazılmıştır. Vitiligo benzeri hastalık milattan önce 1500'lü yıllara ait Hindu kutsal yazıtı olan "Veda" ve eski Mısır'da papiruslarda da bulunmaktadır (6). Hint literatürlerinde "kilas" ve "palita" derinin beyaz makülleri için kullanılan kelimelerdir (7,8). Budizm kutsal kitabı *Vinay Pitak*'ta kilası olan kişilerin papazlığa atanamayacağı yazılmıştır. Kuran'da beyaz deri anlamına gelen "baras" kelimesi Hz. İsa'nın tedavi ettiği bir durumu tanımlamak için kullanılmıştır (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligo toplumun yaklaşık %0.5-1'inde görülmektedir. Ancak dünya genelinde hastalık sıklığı %0.1 ile %8 aralığında değişmektedir (2). Hindistan'da

Gujarat ve Rajasthan bölgelerinde insidansın %8.8'e ulaştığı bildirilmektedir (9). Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülmesine rağmen kadınlar kozmetik kaygılar nedeniyle tedavi almak için daha istekli olmaktadır. Vitiligo genç kadın hastalarda (<30 yaş) genç erkek hastalara oranla daha sık görülmektedir. Vitiligo görülme sıklığı kadınlarda ilk dekatta pik yaparken erkeklerde 5. dekatta pik yapar. Olguların yarısında 20 yaşından önce başlar. Vitiligo daha çok bahar ve yaz aylarında tanı alır (2).

2.2. Etyopatogenez

Vitiligoda etyolojiye dair öne sürülen tüm hipotezlerin dayanak noktası hastalıklı deride melanositlerin kaybıdır. Bununla beraber fonksiyonel olmayan melanositlerin bulunabileceği de gösterilmiştir (1). Bir çalışmada hastalık süresinden bağımsız olarak vitiligolu deriden izole edilen az sayıdaki melanositte vakuolizasyon ve dendrit retraksiyonu gibi bazı morfolojik değişiklikler belirlenmiştir (10). Melanosit hasarını açıklayan otoimmün, nöronal ve otositotoksik teorilerdir. Son yıllarda melanositoraji ve azalmış melanosit sağ kalımı gibi daha yeni teoriler de ileri sürülmüştür (2).

2.3. Genetik faktörler

Vitiligo gelişiminde herediter faktörlerin kısmen etkili olduğu gösterilmiştir. Aile öyküsü vitiligoda %25-30 oranında bildirilmektedir (5). Bununla beraber vitiligo kalıtımı otozomal dominant veya resesif Mendel modelinde olmayıp multifaktöriyel ve poligenik tabanlıdır (7). Birinci derece akrabada vitiligo bulunması vitiligo görülme riskini 7-10 kat arttırmaktadır. Monozigotik ikizlerde

bir kardeşte vitiligo olması durumunda diğer kardeşte hastalığın görülme oranı %23'tür. Bu da çevresel faktörlerin de hastalık oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir (11). HLA-A2,-DR4,-DR7 ve -DQB1*0303 benzeri insan lökosit antijeni (HLA) haplotipleri ile vitiligo gelişimi arasında ilişki tanımlanmıştır. Belirli HLA haplotipleri bulunan vitiligo hastaları ve ailelerinde otoimmün veya otoinflamatuvar sendromların sık olarak görülmesi vitiligo etyopatogenezindeki otoimmün teoriyi de desteklemektedir. Vitiligo gelişiminde yatkınlığa neden olduğu düşünülen diğer genler ise AIS1(FOXD3) (autoimmune susceptibility 1), AIS 2, AIS 3, CAT (catalase), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22), CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen 4), NALP1 (SLEV-1) (NACHT leucine rich repeat protein)(systemic lupus erythematosus vitiligo-related-1), AIRE (Autoimmune regulator gene)'dir (2).

2.4. Teoriler

2.4.1. Otoimmün teori

Vitiligo ve otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi ve derideki inflamatuvar değişiklikler otoimmün teorinin temelini oluşturmaktadır. Vitiligolu hastalarda Addison hastalığı, kronik kandidiyazis, kronik hipoparatiroidizm, tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalıklarının farklı kombinasyonlarda görüldüğü multipl glandüler yetersizlik sendromları, otoimmün tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, tip 1 diyabetes mellitus, Addison hastalığı ve otoimmun hipoparatiroidizm gibi otoimmün hastalıklara sık rastlanır (5). Vitiligolu olgularda hem hücresel hem

humoral immünyete bozukluklar tanımlanmıştır. Jeneralize hastalığı olanların %80'inde normal melanosit yüzeyine karşı antikor tespit edilmiştir.

SOX [(sex determining region Y)-box 9] 9 ve SOX 10 nöral krestten köken alan, hücre diferansiyasyonunda görevli transkripsiyon faktörleridir. Otoimmun poliglanduler sendrom 1'e dahil olan ve olmayan vitiligo hastalarında bu moleküllere karşı otoantikor gelişimi saptanmıştır (12).

Vitiligoda melanosite karşı antikor gelişimi konusunda çok sayıda araştırma yapılmış olup (13,14) hücre yüzey pigment antijenine, intraselüler hücre antijenine ve normal doku antijenlerine karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda antikor düzeyi ile hastalık aktivitesinin korele olduğu öne sürülmüştür. VIT 40/75/90 sık görülen yüzey antijenleridir. VIT 90 yalnızca pigment hücrelerinde görülürken VIT 40 ve VIT 75 hem pigment hücrelerinde hem diğer doku antijenlerinde görülür (13). Tirozinaz ve tirozinaz ilişkili protein 1 ve 2 (TRP-1, TRP-2) melanin sentezinde anahtar enzimlerdir ve melanozomlarda yerleşik halde bulunurlar. Vitiligo hastalarında bu antijenlere karşı değişen oranda antikor oluşumu görülmüştür (15). Melanosite spesifik olmayan bu antikorlarla tetiklenen immün hasara, melanositlerin keratinosit ve fibroblasta göre daha duyarlı oldukları öne sürülmüştür (14).

Vitiligoda normal görünümlü perilezyonel deride de melanositlerde değişiklikler, bazal hücre vakuolizasyonu, lenfositik infiltrat ve üst dermiste melanofajlar görülür. Epidermotrofik T hücrelerinde CD8/CD4 oranı artmıştır (16).

Vitiligoda IL 17-A ve IL-1b düzeyinin de lezyon kenarında artmış olduğu saptanmıştır (17). Vitiligo hastalarının periferik kanında Melan-A/MART 1 (melanosit yüzey reseptörü) spesifik CD8 T hücrelerinin sıklığında artış tespit edilmiştir ve sayılarının hastalık şiddetiyle korele olduğu belirtilmiştir (18).

2.4.2. Nöronal teori

Nöral teori sinir uçlarından salgılanan nörokimyasal mediyatörlerin pigment hücrelerini tahrip ettiği temeline dayanmaktadır. Melanosit ve sinir hücrelerinin her ikisinin de nöral krestten köken alması, vitiligonun sinir dağılımını takip eden segmental tutulumunun görülebilmesi, lezyonlarda adrenerjik aktiviteyi gösteren terleme ve vazokonstriksiyon artışı, sinir yapısında değişiklik olması, vitiligonun ciddi emosyonel travma veya stresle aniden ortaya çıkabilmesi hastalığın bu teoriyi destekleyen özellikleridir (8).

Vitiligoda lezyon ortasında ve periferinde otonomik sinir hücrelerinde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler, dermal Schwann hücrelerinin büyük bir kısmında bazal membranda kalınlaşma gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında minör aksonal hasar olduğu belirtilmiştir. Tirozin hem epinefrin hem de melanin sentezinde bir substrat olarak görev yapmaktadır. Epinefrin ratlara enjekte edildiğinde depigmentasyona neden olmaktadır. Epinefrin ve melanin prekürsörleri arasındaki kimyasal benzerlikler nedeniyle epinefrin oluşumu sırasında sinir uçlarından salınan çeşitli ara ürünler melanositleri hasarlayıcı etkiye sahip olabilir. Depigmente alanlardaki keratinositlerde beta adrenerjik

reseptörlerle ilişkili kalsiyum transportunda defekt bulunmuştur. Bu nedenle bu hücreler presinaptik sinir sonlanmasından bağımsız olarak katekolamin sentezleyebilirler. Bu hastalarda epidermal ve plazma norepinefrin düzeyleri artmıştır (7). Katekolamin düzeylerinin artışının *i)* direkt sitotoksik etki ile, *ii)* lokal vazokonstriktif etkileri sonucu oluşan hipoksi ile, *iii)* katekolaminlerin hızla okside olmasıyla artan H_2O_2 gibi serbest radikallerin sitotoksik etkileriyle hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir (2).

Vitiligoda melanositler ile dermal sinir uçları arasındaki direkt temas saptandıktan sonra sinir uçlarından salınan nöropeptitler üzerine yoğunlaşmış, nöropeptit Y'ye karşı belirgin reaktivite ve bu nöromediyatör miktarında artış saptanmıştır. Bu artışın da melanosit hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (7).

2.4.3. Otositotoksik teori

Bu teoriye göre fenol veya kinon gibi çevresel toksik metabolitler veya vücuttaki melanin sentez yollarından biriken bazı metabolitler yatkın bireylerde melanosit hasarına neden olmaktadır. Melanin sentezinin tirozinaz basamağından sonra inhibe olması, melanositler içinde önemli miktarda serbest radikallerin ve toksik ara maddelerin birikmesine yol açmaktadır (2).

2.4.4. Oksidatif stres teorisi

Oksidatif stres teorisi vitiligolu hastalarda oksidan-antioksidan sistem dengesinin bozulduğuna ve oksidasyon ürünlerinin arttığına işaret etmektedir. Melanosit membranında serbest radikal koruyucusu olarak bulunan tiyoredoksin redüktaz vitiligolu derideki yüksek ekstraselüler kalsiyum düzeyi ile inhibe olmaktadır. Süperoksit radikallerinin birikmesiyle vakuolizasyon ve hücre ölümü gelişir (5). Bu değişikliklerin sonucunda oluşan H_2O_2 , katalaz aktivitesinde inhibisyona yol açar. Katalaz aktivitesinin azalması, epidermal radikal seviyesi oksidatif stres ile ilişkilidir. Bu bulgular vitiligolu hastalarda antioksidan sistemde bozukluk olduğunu göstermektedir (2). Bir çalışmada aktif vitiligolu hastaların epidermisinde ubikuinol, E vitamini, indirgenmiş glutatyon ve fosfolipidin poliansatüre yağ asitlerinin kontrol grubuna göre belirgin azalmış olduğu ve lipoperoksidatif olayların geliştiği; vitiligoda ubikuinon, vitamin E, selenyum ve metionin gibi antioksidan kullanımının faydalı olduğu öne sürülmüştür (19).

2.4.5. Melanositoraji teorisi

Melanositoraji teorisine göre melanositler deriye zayıf olarak bağlıdır. Bu nedenle minör friksiyon ve/veya diğer stres faktörleri ile üst kısımlara melanosit göçü ve takiben kaybı olmaktadır. Vitiligodaki Koebner fenomeninin de bu şekilde oluştuğu öne sürülmüştür. Vitiligo hastalarının lezyon olmayan normal derisinde yaklaşık 4 dakikalık hafif friksiyon ile 4-24 saat içinde melanosit ayrılması olduğu, melanositlerin ayrılarak suprabazal alanlara göç ettiği görülmüştür. Vitiligo hastalarının lezyonlu derilerinde melanositlerin fibronektine

adezyonunu inhibe eden bir ekstraselüler matriks molekülü olan “tenascin”ın arttığı ve melanositlerin kaybını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (2).

2.4.6. Azalmış melanosit sağ kalımı hipotezi

Keratinosit kökenli kök hücre faktörü, membran tirozin kinaz reseptörü c-kit'e bağlanarak melanosit büyüme ve sağ kalımını düzenlemektedir. Perilezyonel melanositlerde anlamlı derecede azalmış c-kit reseptör sayısı vitiligo patogenezinde katkıda bulunmaktadır (20).

2.4.7. Viral Hastalık teorisi

Sitomegalovirüs (CMV) DNA'sının vitiligolu hastaların biyopsi örneklerinde saptanması bazı vitiligo tiplerinde virüse bağlı melanosit hasarı olabileceğini düşündürmüştür. Hepatit C, HIV, EBV'nin de buna sebep olabileceği öne sürülmüştür.

Vitiligo etyopatogenezinin açıklamak üzere öne sürülen tüm bu teorilerden hiçbirisi tek başına yeterli bulunmamıştır. Son olarak tanımlanan konverjans teorisinde ise genetik faktörler, stres, toksik bileşiklerin birikimi, otoimmünite, bozulmuş melanosit proliferasyonu ve göçü gibi birçok mekanizmanın dahil olduğu bu sürecin hastalığa neden olduğu ileri sürülmektedir (21).

2.5. Vitiligonun eşlik ettiği hastalıklar ve sendromlar

Vitiligo birçok primer otoimmün hastalıkla birliktelik gösterebilir. Tiroid hastalıkları, diyabetes mellitus, pernisiyöz anemi, myastenia gravis vitiligolularda normal popülasyondan daha sık olarak saptanmıştır (5). Otoimmün tiroid hastalıklarıyla (hipotiroidizm, hipertiroidizm, Graves hastalığı, tiroidit) ilişkisi en iyi bilinenidir. Pediatrik vitiligo hastalarında %24 oranında tiroid hastalıklarının görüldüğü bildirilmiştir (22).

Bir çalışmada vitiligo hastalarında tiroid hastalığı sıklığı %18.5 olarak belirlenmiştir (23). Jeneralize vitiligolu özellikle de aile öyküsü olanlarda, segmental vitiligolu hastalara göre otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (24). Vitiligolu 226 hastayla yapılan kontrollü bir çalışmada vitiligo hastalarında antinükleer (%12.4), antimikrozomal (%7.1) ve anti düz kas antikor (%25.7) sıklığının kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu saptanmıştır (25).

Vitiligolu hastaların %20 kadarında iç kulaktaki stria vasküleriste bulunan ara hücrelerin (melanosit kökenli) fonksiyonel bozuluğu nedeniyle işitme kaybı bulunmaktadır (26). Aydoğan ve arkadaşlarının vitiligolu hastalarda odyometrik analiz yaptıkları bir çalışmada 57 vitiligolu hastadan 8'inde hastada hafif derecede sensorinöral hipoakuzi saptanmıştır. Bu çalışma, işitme sisteminin fonksiyonunun sürdürülmesinde melaninin rolüne işaret etmektedir (27).

Hastaların %40'ında koroidal anomaliler, çeşitli derecelerde fundus pigment düzensizlikleri, üveit ve iritisi kapsayan göz anormallikleri görülebilir. Hastalarda gece körlüğü semptomlarının varlığı retinal pigment epitelinin disfonksiyonunu göstermektedir (28).

Hastalarda poliozis, prematür saç beyazlaması, halo nevus ve alopesi areatanın normal popülasyona göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Lökotrişi kıl folikülünü çevreleyen epidermin depigmentasyonu ile ilişkili kılların beyazlaşmasıdır. Hastaların %9-45'inde depigmente maküllerin üzerinde izlenir. Saçlı deride lezyon olmadan da saçlarda lökotrişi oluşabilir. Yaygın beyaz saçlar kötü prognoz belirtisidir. Alopesi areata olguların %16'sında tespit edilmiştir (5).

Melanoma ile vitiligo arasında bir ilişki bulunmaktadır. Vitiligoya neden olan patolojik mekanizma aynı zamanda malign pigment hücrelerini de etkilediğinden metastatik melanomlu hastalarda vitiligo gelişmesi iyi prognozla ilişkilidir (29). Ancak diğer yandan da vitiligoda melanoma insidansının arttığına dair de veriler bulunmaktadır (30).

Vitiligo bazı sendromlarla da ilişkili olabilir. Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 de denen APECED (Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysplasia) sendromunda Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, ektodermal displazi, kronik mukokütanöz kandidiyazis ve ek olarak alopesi areata, vitiligo, malabsorbsiyon sendromu, gonadal yetmezlik, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, korneal distrofi çeşitli kombinasyonlar halinde görülebilir. Bir çalışmada APECED sendromlu 68 hastanın 13'ünde vitiligo olduğu saptanmıştır. Schmidt sendromu da denen otoimmün poliendokrin sendrom tip 2'de ise Addison hastalığı, hipotiroidizm, tip 1 diyabetes mellitus ve bazen vitiligo ve/veya hipogonadizm görülebilir (31). Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı üveit, aseptik menenjit, disakuzi, tinnitus, alopesi, poliozis ile karakterize T hücre aracılı nadir görülen sistemik bir hastalıktır. Vitiligo bu sendromda %8 ile %100

oranında görülür (32). Kabuki sendromu nadir görülen; gelişme geriliği, fasiyal dismorfik özellikler, doğuştan kalp defektleri, ekstremit ve iskelet anomalileri, kısa boyla karakterize bir malformasyondur. Hemolitik anemi, tiroidit ve vitiligo eşlik edebilir (33). Alezzandrini sendromu unilateral fasiyal vitiligo, poliozis, sağırılık ve retinal hasarlanma ile karakterize bir hastalıktır (2). Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizotlarla karakterize MELAS sendromunda santral sinir sistemi anormallikleri, işitme kaybı, diyabetes mellitus ve kardiyomiyopati görülebilir. Bir çalışmada MELAS hastalarında %11 oranında vitiligo tespit edilmiştir (34).

2.6. Klinik

Vitiligo tebeşir veya süt beyazı rengine de yuvarlak, oval veya lineer şekilli değişen çaplarda keskin sınırlı depigmente lezyonlarla karakterizedir. Genellikle simetrik ve iyi sınırlı olan lezyonlar merkezden çevreye doğru genişlemektedir. Vitiligo çok yaygın olduğunda ve çok az normal pigment kaldığında kalan normal pigmentasyon adalarının konkav şekilde sınırları bulunabilir. Bu durum normal deri üzerindeki ve ileri derecede açık renkli deri üzerindeki hiperpigmente maküllerden ayırmda önemli bir ipucudur. Aktif olarak repigmente olan lezyonda sınırlar tekrar konveks şekil alırlar. Bu alanlar deriye göç eden melanosit odaklarını temsil eder. Lezyonlar açık renk derili insanlarda çok belirgin değildir, ancak Wood ışığı altında inceleme yapıldığında ayırt edilebilir hale gelir. Vitiligoda lezyonlar genellikle asemptomatiktir ancak nadiren lezyonlu deride kaşıntı eşlik edebilir. Lezyonlar tüm vücutta görülebilirler ancak karakteristik

olarak yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi normalde hiperpigmente olan alanlara yerleşirler. El dorsumu, ayak, dirsek ve ayak bileği gibi çıkıntılı yerlerin etkilenmesinin tekrarlayan travmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde lezyonlar basınca ve sürtünmeye sıkça maruz kalan aksilla, genital, perianal bölgelerle ve omuz askısı, kemer, yaka gibi giysi kısımlarıyla temas eden bölgelerde daha sık görülürler. Skalpteki vitiligoda genellikle saçta beyaz ya da gri bir yama bulunur. Saçta total depigmentasyon veya dağınık beyaz saçlar izlenebilir. 30 yaşından önce izole erken saç beyazlaşmasının vitiligonun bir klinik tipini temsil ettiği öne sürülmüştür. Vitiligoda depigmente saçlarda spontan repigmentasyon görülmez (7).

2.7. Vitiligo klinik tipleri

Vitiligo tutulan alanların yaygınlığına ve lezyonların dağılımı esas alınarak lokalize, jeneralize, ve üniversal olmak üzere sınıflandırılır. Lokalize vitiligonun fokal, segmental, mukozal; jeneralize vitiligonun ise akrofasiyal, vulgaris ya da karma şeklinde alt tipleri vardır (2).

2.7.1. Lokalize vitiligo

2.7.1.1. Fokal vitiligo

Bir veya birkaç izole makül şeklindedir. Çocukluk çağında sık görülen bir form olan fokal vitiligo dermatomal yerleşimli değildir (2,7).

2.7.1.2. Segmental vitiligo

Segmental vitiligo dermatomal veya Blaschkoid yayılan tek taraflı maküllerle karakterizedir. Asimetrik olarak bir dermatomal alan tutulmakta ve hastalık başlangıçtaki hızlı yayılmanın ardından 2 yıl içinde stabilize olmaktadır (35). Trigeminal alan %50 sıklıkla en sık tutulum bölgesidir. Multipl alan tutulumu %13'den fazladır. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği olmayan ve ailesel özellik göstermeyen bu vitiligo tipi daha çok çocukları ve erkekleri etkilemekte, tutulum alanlarında terleme bozukluğu da saptanabilmektedir. Koebner fenomeni rastlanmaması bu formun önemli bir özelliğidir (7). Segmental vitiligoya genellikle lökotrişinin eşlik etmesi hastalığın konvansiyonel tedaviye direnç gösterebileceğine işaret etmektedir (36).

2.7.1.3. Mukozal vitiligo

Mukozal vitiligo dudakları veya başka bir mukozal yüzeyi tutabilir. İzole olarak mukozal vitiligo şeklinde görülebileceği gibi deri tutulumu ile birlikte de görülebilir. Vitiligoda mukozal tutulum hastalık progresyonuyla birliktelik gösterebilmekte ve kötü prognozla ilişkili olabilmektedir (37).

2.7.2. Jeneralize vitiligo

Vitiligonun en sık görülen tipidir. Büyük birkaç adetten küçük çok sayıda yaygın maküle kadar değişen lezyonlarla karakterizedir. Segmental vitiligoya göre daha geç yaşta ortaya çıkar, genellikle simetriktir, basınca duyarlı friksiyon ve/veya travma bölgelerinde görülür, tipik olarak alevlenmelerle gider ve ilerleyicidir. El, ayak dorsumundaki eklem yüzleri, dizler, dirsekler gibi ekstansör yüzlerde daha fazla yerleşir. Sıklıkla kişisel veya ailesel otoimmün hastalık

birlikteliği vardır. Vulgaris, akrofasiyal ve karma tip olmak üzere 3 alt tipi bulunmaktadır (2,7).

2.7.2.1. Vulgaris

En sık görülen jeneralize vitiligo alt tipidir. Daha çok el, el bileği, aksilla, kasık ve ağız, göz ve genital gibi vücut orifisleri tutulmaktadır.

2.7.2.2. Akrofasiyal

Akrofasiyal vitiligoda distal ekstremiteler ve fasiyal periorifisyel alanlar tutulmaktadır.

2.7.2.3. Karma

Segmental, akrofasiyal ve/veya vulgarisin çeşitli kombinasyonları durumudur (2,7).

2.7.3. Universal vitiligo

Normal pigmentli birkaç makül dışında tüm vücut yüzeyinin depigmentasyonu ile karakterizedir. Multipl endokrinopati ile birlikte en sık görülen vitiligo formudur (2,7).

2.8. Klinik varyantlar

Vitiligonun klinik varyantları lezyonların klinik görünümüne göre farklı isimlendirilir.

2.8.1. İnflamatuvar vitiligo

Depigmente maküllerin kenarında eritem ve yükselmiş sınırların gözlenmesiyle karakterizedir. Kaşıntı ve yanma hissi eşlik edebilir (2,7).

2.8.2. Punktat vitiligo

Nadir görülen bir klinik form olan vitiligo punktat küçük, birbirinden ayrı duran, konfeti benzeri amelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterizedir. 1-2 mm çapındaki maküller birkaç makülden yüzlerceye kadar dağınık yerleşimde görülebilir (2,7).

2.8.3. Trikrom vitiligo

Normal ve depigmente deri arasında değişen genişlikte bronzlaşmanın olduğunu geçiş zonu bulunmaktadır. Hann ve arkadaşları trikrom vitiligonun histolojik ve klinik olarak aktif vitiligo alanlarını temsil ettiği, ancak ilerlemediği, koyu deri tipinin trikrom vitiligo için yatkınlık oluşturduğunu bildirmişlerdir. Karakteristik trikrom rengin melanosit sayılarından çok melanin granüllerindeki değişikliklerin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür. Epidermiste langerhans hücrelerinin sayısında artış görülür (38).

2.8.4. Kuadrikrom vitiligo

Daha çok koyu deri tipinde görülen dört renkli vitiligo lezyonlarıdır. Marjinal ya da perifoliküler hiperpigmentasyon bulunması repigmentasyonun başladığını göstermektedir (39,40).

2.8.5. Pentakrom vitiligo

İlk olarak 1995 yılında Fargnoli ve Bologna tarafından tanımlanmıştır. Vitiligo makülünde beyaz, açık kahverengi, mavi-gri hiperpigmentasyon ve normal deri rengi olmak üzere beş renk içeren lezyonlardır. Pentakrom vitiligonun önemi bilinmemektedir, ancak yavaş repigmentasyon sürecinde geçici pigment değişikliklerini temsil ettiği öne sürülmektedir (39,40).

2.8.6. Mavi vitiligo

Postinflamatuvar hipermelanoz gösteren vitiligo lezyonuna karşılık gelmektedir. Epidermal melanositlerin kaybedildiği deride dermal melanofajların etkisiyle mavi-gri renk tonu görülür (41).

2.9. Tanı

Vitiligo tanısı öykü ve fizik muayene ile koyulmaktadır. Klasik olarak vitiligo lezyonları normal deri ile çevrili, konveks kenarlı beyaz makül veya yamalarla karakterizedir. Hipopigmente olarak başlayıp zamanla depigmente lezyon olarak karakteristik halini alır (7). Tipik olarak asemptomatik olmasına rağmen bazen kaşıntı da görülebilir. Vitiligoda lezyonlar sıklıkla hiperpigmente bölgeler olan yüz (periorifisyel alanlar), el dorsumu, meme başı, aksilla, umblikus, sakrum ve inguinal/anogenital bölgelerde görülmektedir. Ekstremitelerde ise vitiligo hastalığı el bilek, diz, dirsek, parmak ve el bilek fleksör yüzleri tercih etmektedir. Köbnerizasyon tipiktir (2). Özellikle açık renk derili hastalarda lezyonların daha belirgin görülebilmesi için Wood ışığı muayenesine ihtiyaç duyulur. Wood lambası 365 nm’de UVA ışığı yayan bir el cihazı olup depigmente ve hipopigmente lezyonların ayrımında kullanılmaktadır. Normal deri ile lezyonlu

deri arasındaki kontrast Wood ışığı ile artıyorsa lezyon amelanotik, kontrast artışı olmuyorsa lezyon hipomelanotiktir (42).

2.10 Ayırıcı tanı

Vitiligo hastalığını ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık bulunmaktadır (Tablo 1) (2).

Tablo1. Vitiligonun ayırıcı tanısı

Vitiligo ayırıcı tanısı	
Kimyasallarla indüklenen	Postinflamatuvar hipopigmentasyon
lökoderma	-atopik dermatit/alejik kontakt dermatit
-Fenoller ve deriveleri	-numuler dermatit
Enfeksiyonlar	-fototerapi-radyoterapiyle indüklenen
-layşmanyazis	hipopigmentasyon
-lepra	-pitriyazis alba
-onkoserkaryazis	-postravmatik hipopigmentasyon (skar)
-tinea versikolor	-psoriazis
-treponematozlar	-sistemik lupus eritematozus
Genetik sendromlar	-topikal veya sistemik ilaç ile indüklenen
-Ito hipomelanozu	depigmentasyon
-piebaldizm	Neoplastik
-tüberoz skleroz	-amelanotik melanom
-Vogt-Koyanagi-Harada	-halo nevus

sendromu	-melanom ile ilişkili lökoderma
-Waardenburg sendromu	-mikozis fungoides
	İdiyopatik
	-idiyopatik guttat hipomelanoz
	-liken sklerozus et atrofikus
	-liken striatus benzeri lökoderma
	-melazma*
	-ilerleyici maküler hipomelanoz
	Malformasyonlar
	-nevus anemikus
	-nevus depigmentozus/hipopigmentozus

* Daha açık renk ve koyu renk deri arasındaki kontrast nedeniyle oluşur.

Kimyasal lökoderma ve mesleksi vitiligo başlangıçta kontakt depigmentasyon şeklinde olup zamanla diğer bölgelere yayılabilir. Kimyasal lökoderma; boyalar, parfümler, deterjanlar, insektisidler, lastik kondomlar, lastik terlikler, siyah çorap ve ayakkabılar, dudak parlaticıları, diş macunları ve fenol deriveleri içeren antiseptiklerle temas sonrası oluşabilir (2). Mesleksi vitiligo plastik ve kauçuk endüstrisinde fenolik-katekolik derivelerle çalışanlarda görülür (43).

İdiyopatik guttat hipomelanoz melanosit sayısında azalmaya bağı gelişen sıklıkla ön kol ekstansör veya bacak ön yüzünde yerleşen 2-5 mm çaplarında oval, keskin sınırlı ve hafifçe deriden çökük porselen beyazı maküllerdir. Etyopatogenezi bilinmemekle birlikte fototerapi sonrası gelişen olgular bildirilmiştir (44).

Piebaldizm doğuştan var olan, otozomal dominant, orta hattı tutan ve alında beyaz perçemle (poliozis) karakterizedir. Lezyonun dağılım şekli tanıda yardımcıdır.

Pitriyazis alba genellikle atopik çocuklarda görülen sınırları belirsiz, üzeri hafif skuamlı, hafif beyaz maküllerdir.

Tinea versikolorun üzeri skuamlı olan lezyonlarından lam üzerine alınmış kazıntı materyalinin KOH (potasyum hidroksit) ile hazırlanmış preparatının mikroskopta incelenmesi ve Wood ışığı muayenesinde sarı floresans vermesiyle vitiligodan ayırt edilir.

Nevus depigmentozus genellikle doğuştandır, vitiligonun aksine sabit kalır ve amelanotik değil, hipomelanotiktir.

Nevus anemikusun fonksiyonel damar bozukluğuna bağı olarak geliştiğı düşünülmektedir. Lam ile baskı uygulandığında normal deri ile lezyonlu deri arasındaki renk farklılığının ortadan kaybolduğı görülür. Nevus anemikus Wood ışığı ile görünmez hale gelir (7,45).

Halo nevüs vitiligo başlangıcında ortaya çıkabilir. Halo nevüsün vitiligonun bir formu olduğı da düşünülmektedir. Klinik olarak tanısı kolay olup bazen nevüs çevresindeki halonun görülmesi için Wood ışığı gerekebilir.

İto'nun hipomelanozisi hipopigmente maküller, nörolojik ve kas-iskelet sistemi anormallikleri ile seyredebilir. Hipopigmente maküller Blaschko çizgileri üzerinde gövde ve ekstremitelerde bilateral veya asimetrik yerleşimli değişik büyüklük ve şekillerde gözlenir (7).

Postinflamatuvar hipomelanozis psoriasis, seboreik dermatit, atopik dermatit, liken skleroz, liken striatus, pitriyazis likenoides kronika gibi hastalık öyküsü olanlarda lezyon bölgelerinde melanozom transferinde blok sonucu gelişir. Postlezyonel hafif grimsi beyaz renkte ve sınırları belirsiz lezyonlar görülür (7,46).

Yenidoğanda doğumda üç ya da daha fazla hipopigmente makül varsa; tuberosklerozis tanısı göz önünde bulundurulmalı ve ekokardiyografi çekilmelidir. Nörokutanöz bir sendrom olan tuberosklerozu, vitiligonun tipik dağılım paterni ve saf beyaz rengi ile tuberosklerozdan ayırmak oldukça kolaydır (7).

Lepra'da melanositlerde basil invazyonu sonucu atrofi, DOPA'nın basillerce kullanılması sonucu postinflamatuvar lökoderma, anestezi, kılları dökülmüş maküller görülür. Ayırıcı tanısında en önemli bulgu hipoestezi bulunmasıdır. Kesin tanı basilin, lezyonlardan ve tutulan sinirlerden alınan biyopsi örneğinde tespiti ile konulur (46).

2.11. Vitiligoda presipite edici faktörler

Vitiligolu hastalar genellikle hastalıklarının başlangıcını spesifik bir yaşam olayına bağlayabilirler. Çoğu hastalığı iş kaybı, yakın bir aile bireyinin ölümü,

kaza ve ciddi bir hastalıkla ilişkilendirilebilir (7). Vitiligo genellikle ilkbahar ve yaz aylarında güneşe maruz kalan bölgelerde sinsice başlar. Güneş yanığı, gebelik, deri travması ve/veya emosyonel stres hastalığı tetikleyebilir. Vitiligonun travma bölgesinde oluşması Koebner fenomeni olarak adlandırılır. Bir çalışmada Koebner fenomeni ve aile öyküsü pozitifliği, segmental olmayan vitiligo ve mukozaların tutulumu hastalığın hızlı progresyonuyla ilişkili bulunmuştur (47).

2.12. Histopatoloji

Vitiligo tanısı çoğu zaman klinik olarak koyulabilse de histopatolojik inceleme bazen ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklardan ayırt etmek için gerekli olabilir. Vitiligo lezyonunda dermo-epidermal bileşkede melanosit hasarı vardır. Nadiren yüzeysel ve bir dereceye kadar likenoid tarzda mononükleer hücre infiltrasyonu izlenir. Vitiligo lezyonlarında Fontana Masson gümüş boyanma veya DOPA reaksiyonu araştırıldığında melanositlerin tamamen kaybolduğu görülür (48). HMB-45, Mel-5, NKI/beteb de aktif ve inaktif melanositleri saptamada faydalı boyalardır (2). Lezyon çevresindeki hipopigmente alanlarda az sayıda DOPA duyarlı melanositler ve bazal tabakada melanin granülleri vardır. Vitiligo lezyonunun çevresinde melanositler sıklıkla daha belirgindir ve uzun dendritik uzantılar melanin granülleri ile doludur. Vitiligolu bölgeye komşu normal görünen alanlarda dermo-epidermal bileşkede fokal odaklar halinde hafif mononükleer hücre infiltrasyonu ile beraber vakuoler değişiklik görülmektedir (48). Vitiligo lezyonlarının kenarından yapılan melanosit kültürlerinde sitoplazmik

dejenerasyonla birlikte vakuolizasyon, melanozom agregasyonları, otofajik vakuoller, yağlı dejenerasyon ve piknoz görülmüştür (49).

2.13. Tedavi

Vitiligo hastalığında çok çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakla beraber kür mümkün olmamaktadır. Vitiligo hastalarında verilen tedavilerin amacı hastalık progresyonunu durdurmak, pigmentasyonu sağlamak ve kozmetik olarak uygun bir sonuç elde etmektir (4). Hastalık uzun süreli tedavi gerektirir ve tedaviye yanıtı düşüktür. Bununla birlikte vitiligo tedavisinde çeşitli yöntemlerle elde edilen başarılı sonuçların hem hastalığa hem de hastanın psikolojik durumuna yarar sağlayabileceği unutulmamalıdır (50).

Vitiligoda tedaviye cevabı belirleyen en önemli faktörler hasta yaşı, lezyonların yerleşimi ve hastalık süresidir. Genç yaşta olmak, hastalığın yakın zamanda başlamış olması, koyu tenli olmak, yüz, boyun ve gövde lezyonlarına sahip olmak iyi prognostik faktörlerken, mukozal tutulum, ailede vitiligo hikayesi olması, köbnerizasyon, segmental olmayan vitiligo hastalık progresyonu ile ilişkili faktörlerdir. Ekstremit distalleri cerrahi olmayan tedavi modalitelerine son derecede dirençlidir (4).

Vitiligoda tedavi seçenekleri medikal tedaviler ve cerrahi tedaviler olmak üzere iki gruba ayrılır. (Tablo 2) (51).

Tablo 2. Vitiligoda tedavi seçenekleri

Medikal tedavi seçenekleri
•Kortikosteroidler • Fototerapi [UVA, DUVB, Geniş bantUVB, DUVB mikrofototerapi, 308 nm excimer laser] • Fotokemoterapi [PUVA, TUVA] • İmmünomodülatörler • Alternatif tedaviler • Depigmentasyon tedavisi
Cerrahi tedavi seçenekleri
• Minigraft • İnce dermo-epidermal greftler • Epidermal greftleme • Kültüre edilmemiş melanosit süspansiyonları • Melanosit içeren in-vitro kültüre epidermis solüsyonu ya da saf melanosit solüsyonu

2.13.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler vitiligo hastalarında ilk seçenek ve adjuvan olarak kullanılan tedavi modaliteleridir. Kortikosteroidler immün cevabı değiştirerek etki ederler (4). Özellikle aktif olarak ilerleyen vitiligo lezyonlarında kortikosteroidler inflamatuvar süreci baskılayarak etki göstermektedir. Kortikosteroidlerin vitiligoda melanosit bölünmesi ve göçü üzerine doğrudan etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Kortikosteroidlerle hem perifoliküler hem de perimarjinal repigmentasyon izlenebilmekte, en iyi sonuçlar erişkinlere kıyasla çocuklarda ve güneş gören bölgeler olan baş, boyun gibi alanlarda elde edilmektedir (52).

2.13.1.1. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler özellikle vücut yüzey alanının %10'dan azının etkilendiği lokalize hastalıkta ilk sırada tercih edilir. Yüz ve boyun yerleşimli

lezyonlar, koyu ten rengi olanlar ve yeni lezyonlar topikal kortikosteroidlerden daha çok faydalanırlar. Akral lezyonlar tedaviye zayıf yanıt verir (4). Topikal steroidler potenslerine göre 7 sınıfa ayrılmaktadır (Tablo 3) (53). Vitiligoda cerrahi olmayan tedavilerle ilgili bir meta-analizde topikal steroidlerle %33 oranında başarı sağlandığı belirtilmiştir (54). Çalışmalar, vitiligoda sınıf 1 ve 2 potense sahip topikal kortikosteroidlerin plaseboya üstün olduğunu göstermektedir. Lokalize vitiligoda ilk seçenek önerilmesi gereken tedavinin sınıf 3 potense sahip topikal kortikosteroidler olabileceği, sınıf 1 ve 2 potense sahip topikal kortikosteroidlerin ve intralezyonel kortikosteroidlerin atrofi riski nedeniyle dikkatli kullanılması gerekliliği vurgulanmaktadır (54). Kısa süreli kullanıldığında çocuk ve erişkinlerde güvenli ve etkili bulunmaktadır (53). Tutulan vücut yüzey alanı geniş olduğunda, derinin ince olduğu (örn. intertriginöz alanlar) bölgelere uygulandığında veya çocuklarda uzun süreli sınıf 1 ve 2 kortikosteroid kullanıldığında sistemik emilim ve bazen adrenal supresyon olabileceği dikkate alınmalıdır. Sınıf 1 veya 2 topikal kortikosteroidlerin lokal yan etkileri olan deri atrofisi, telenjektazi, hipertrikoz, akneiform erupsiyon ve stria iyi bilinmektedir (53,55). 2013 yılında yayımlanan, Avrupa Vitiligo Birliği (Vitiligo European Task Force) üyeleri tarafından oluşturulan vitiligo tedavi rehberinde vitiligoda topikal kortikosteroid kullanımı ile ilgili vurgulanan bir nokta, daha yeni sınıf 3 kortikosteroidler olan mometazon furoat ve metilprednizolon aseponatta bu yan etkilerin büyük oranda görülmediği, bu moleküllerin sınıf 1 kortikosteroidlerle benzer etkiye sahip olup yan etki açısından daha güvenli olduğu için tercih edilmesi gerektiğidir (56). Şu an için topikal

kortikosteroidlerin optimal tedavi süresi ve sürekli olmayan tedavilerin etkinliği bilinmemektedir. Potent bir kortikosteroidin 3 aylık sürekli uygulama dışında kullanımı önerilmez. Sürekli olmayan tedavi şeması ile ayda 15 gün, 6 ay süreyle uygulanabilir (55). Yüzdeki lezyonlar için aynı etkiye sahip, ancak yan etkisi az olan topikal kalsinörin inhibitörleri tercih edilebilir (56).

Sınıf 1 =süperpotent	Betametazon dipropiyonat 0.05% optimized vehicle Klobetazol propiyonat 0.05% Diflorazon diasetat 0.05% Fluosinonid 0.1% Flurandrenolid 4mg/cm ² Halobetazol propiyonat 0.05%
Sınıf 2 =potent	Amsinonid 0.1%(pomad) Betametazon dipropiyonat 0.05% Dezoksimetazon 0.25, 0.5% Diflorazon diasetat 0.05% (pomad) Fluosinonid 0.05% (pomad) Halsinonid 0.1% Mometazon furoat 0.1%
Sınıf 3 =potent (orta güçlüden daha güçlü)	Amsinonid 0.1%(krem) Betametazon dipropiyonat 0.05% (krem) Betametazon valerat 0.01% (pomad) Diflorazon diasetat 0.05% (krem) Fluosinonid 0.05% (krem) Flutikazon propiyonat 0.005% (pomad)
Sınıf 4 =orta güçlü	Betametazon valerat 0.12% (krem) Klokortolon pivalat 0.1% (krem) Dezoksimetazon 0.05% (krem) Fluosinolon asetonid 0.025%(pomad) Flurandrenolid 0.05% Hidrokortizon probutat 0.1% Hidrokortizon valerat 0.2% Mometazon furoat 0.1% (krem) Triamsinolon asetonid 0.1% (pomad)
Sınıf 5 =orta güçlüden daha zayıf	Betametazon dipropiyonat 0.05% (losyon) Betametazon valerat 0.1% (krem/losyon) Fluosinolon asetonid 0.025%(krem) Flurandrenolid 0.05% (losyon) Flutikazon propiyonat 0.05%(krem) Hidrokortizon bütirat 0.1% (krem) Hidrokortizon valerat 0.2% (krem) Prednikarbat 0.1% Triamsinolon asetonid 0.1% (losyon)
Sınıf 6 =hafif güçlü	Alklometazon dipropiyonat 0.05% Desonid 0.05%
Sınıf 7 =en az potent	Deksametazon, flumetazon, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizon içeren topikaller

Tablo 3. Topikal steroidlerin potenslerine göre sıralaması

2.13.1.2. İntralezyonel kortikosteroidler

Wang ve arkadaşlarının 2009-2013 yılları arasında 9 vitiligolu hastaya intralezyonel steroid uyguladıkları çalışmalarında, önceki çalışmalardan (57,58) farklı olarak, intralezyonel kortikosteroid uygulamasının vitiligoda etkili bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (59). Triamsinolon asetonid 4-6 hafta arayla 3 mg/ml konsantrasyonda 0.5 cm aralıklarla uygulanmış, ortalama 4 aylık tedavi sonrasında %80-90 repigmentasyon sağlanmıştır. Repigmentasyon ortalama 1 ay içerisinde başlamış, elde edilen repigmentasyon uzun süre devam etmiştir. Deri atrofisi hastaların birinde görülmüştür (59).

2.13.1.3. Sistemik kortikosteroidler

Vitiligonun tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin faydalarını öne süren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (60-62). Steroidler inflamasyon alanlarına lökositler ve monositlerin göçünü azaltan potent antiinflamatuvar ve immünmodülatör ajanlardır. Aynı zamanda lenfatik sistemin aktivitesini azaltarak immün sistemi baskılar, immünglobülin ve kompleman konsantrasyonunu azaltır (63).

Sistemik kortikosteroidler hem yüksek doz intravenöz pulse tedavi ile, hem de mini pulse rejimler ve günlük oral düşük dozlarında vitiligonun yayılmasını durdurmakta ve repigmentasyonu indüklemektedirler (61,62).

Sistemik steroidin UV ışının etkinliğini arttırdığı dikkati çekmektedir. Bu tedavinin hızla ilerleyen (aktif) ya da yeni başlamış vitiligoda ve diğer tedavilere

yanıt alınamamış yaygın vitiligolu olgularda tercih edilmesi önerilmekte; stabil vitiligoda uygulanması ise önerilmemektedir. Steroid tedavisi kararı verilirken bilinen yan etkileri ve riskleri her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (56).

2.13.2. Diğer immünsüpresifler ve biyolojik ajanlar

Sistemik steroidler dışındaki immünsüpresiflerle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (64-68).

Vitiligolu 33 hasta ile yapılan bir çalışmada siklofosfamid günde 100 mg dozunda kullanılmış ve hastaların 29'unda akral bölgeleri de içeren bir miktar repigmentasyon sağlanmıştır (64).

Vitiligolu 6 hastaya sistemik siklosporin 6mg/kg dozunda verilmiş, 5 hastada hiç repigmentasyon gözlenmemiş ya da çok az repigmentasyon gözlenmiştir (65).

Açık etiketli bir pilot çalışmada ilerleyici non-segmental vitiligosu bulunan 4 hastaya 12 hafta etanersept 50 mg/hafta, sonraki 4 hafta 25 mg/hafta dozunda uygulanmış, tedavi iyi tolere edilmesine rağmen hastaların hiçbirisinde repigmentasyon yanıtı gözlenmemiştir (66).

Ankilozan spondiliti de olan ilerleyici non-segmental vitiligolu bir hastada infliksimab tedavisinin 6. ayında vitiligo ilerleyişinin durduğu, repigmentasyonun başladığı görülmüştür (67). Non-segmental vitiligonun anti-TNF ajanlarla tetiklendiği de bildirilmiştir (68).

Düşük doz azatiyoprinin (maksimum 50 mg/gün) PUVA (psoralen ve UVA) ile kombinasyonu tek başına PUVA tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavinin 4. ayında kombine tedavi alan grupta repigmentasyon %58.4 bulunurken tek başına PUVA tedavisi alan grupta %24.8 bulunmuştur, bununla birlikte azatioprin tedavisinin vitiligoda etkinliğiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (69).

Sonuç olarak vitiligoda immünsüpresiflerin ya da biyolojik ajanların kullanılmasıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ve bu ajanların potansiyel yan etkileri nedeniyle yalnızca vitiligo için kullanılması önerilmemektedir (56).

2.13.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus gibi makrolaktam türevi ilaçlar topikal immünmodülatörler olarak bilinir. T hücre matürasyonu ve aktivasyonunu etkileyerek sitokin üretimini (örn. TNF- α) inhibe ederler. Kalsinörin inhibitörlerinin kortikosteroid yan etkilerine sahip olmamaları en önemli avantajlarıdır (56).

Jeneralize vitiligolu 23 hastayla yapılan bir çalışmada hastalar 24 hafta süreyle topikal takrolimus %0.1 pomad tedavisi almış; çalışmayı tamamlayan 19 hastanın 17'sinde (hastaların %89'u) değişen düzeylerde repigmentasyon, hastaların %68'inde ise baş ve/veya boyun lezyonlarında %75'den fazla repigmentasyon gözlenmiştir. Hastalarda tedavi öncesi, lezyonlu dokuda TNF- α , IL-10, IFN- γ gibi sitokin düzeylerinin yüksek iken tedavi sonrasında IL-10 ve IFN- γ düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemesi, TNF- α düzeyinin ise

anlamalı düzeyde azalması vitiligo patogenezinde sitokin imbalansının yer aldığını göstermektedir (70).

Topikal immünmodulatorlere bağılı eritem, kaşıntı, yanma ve irritasyon gibi yan etkiler bildirilse de en sık yan etki uygulama alanındaki yanma hissidir. Nadiren geçici olarak deri hiperpigmentasyonu görülebilir. Günde iki kez uygulamanın tek uygulamaya oranla daha etkili olduğu, ideal tedavi süresi bilinmemekle birlikte, tedavi süresinin 10-18 hafta olabileceği belirtilmektedir (56).

Topikal immünmodulatorler özellikle yüz ve boyun bölgesine ait lezyonlarda etkili olmakta, ekstremiteler yerleşimli lezyonların tedavisinde ise topikal immünmodulatorlerin oklüzyon şeklinde uygulanmaları faydalı olmaktadır (56,71). İki randomize kontrollü çalışmada vitiligolu çocuk hastalarda topikal takrolimus ve klobetazol propiyonat karşılaştırılmış ve her iki ilacın aynı oranda repigmentasyon sağladığı görülmüştür. Bu çalışmalarda takrolimusun kollajen sentezini etkilememesi, çocuklarda ve göz kapakları gibi derinin ince olduğu alanlarda güvenle kullanılması gibi avantajları vurgulanmaktadır (71,72).

Coşkun ve arkadaşlarının çalışmasında, 10 hastanın sağ-sol taraf vitiligo lezyonlarına pimekrolimus krem ve klobetazol krem uygulanmış ve repigmentasyonun sağlanmasında pimekrolimusun klobetazol kadar etkili olduğu bildirilmiştir (73). Stinco ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 24 haftalık tedavi sonunda topikal pimekrolimus ve topikal takrolimusun etkinlik açısından farklı olmadığı bildirilmiştir (74). Lotti ve arkadaşlarının çalışmasında ise topikal

takrolimus ile tedavi edilen vitiligolu hastaların tedaviye yanıt oranı (%61) topikal pimekrolimus ile tedavi edilen hastalardan (%54.6) yüksek bulunmuştur (75).

Topikal takrolimusun 308 nm excimer lazer tedavisiyle kombinasyonunun sinerjistik bir etkisi olabileceği ve tedavi yanıtının tek başına excimer ışık tedavisi veya topikal takrolimus tedavisinden daha iyi olduğu bildirilmiştir (76).

2.13.3. Vitamin D3 Analogları

1988 yılında Schallreuter ve Pittelkow tarafından depigmente deride kalsiyum homeostazında bir defekt olduğunun bildirilmesinden sonra vitamin D3 analogları olan kalsipotriol ve takalsitol vitiligonun topikal tedavisinde kullanılmışlardır. Tedavide en fazla kalsipotriol kullanılmıştır. Bu tedaviler, dar bant ultraviyole B (DUVB) veya PUVA ile kombinasyon şeklinde de tercih edilmiştir (51).

Kumaran ve arkadaşlarının çalışmasında kalsipotriyol ve betametazon dipropionatın vitiligo tedavisinde benzer etkinlikte olduğu, her iki ajanın kombine kullanımının ise etkinliğinin daha fazla olduğu belirtilmektedir. Kombine kullanımda repigmentasyon yanıtı daha erken gözlenmiş, yan etkilerin daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir (77).

Arca ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DUVB tedavisi ile DUVB+kalsipotriolü karşılaştırmış, 30 seans sonrasında sadece DUVB ile % 41.6 repigmentasyon sağlanırken DUVB+kalsipotriol ile % 45.1 repigmentasyon elde edilmiştir. DUVB tedavisinin kalsipotriol ile kombine edildiğinde tek başına DUVB'den daha etkili olduğu bildirilmiştir (78).

2.13.4. Nutrisyonel tedavi

Vitiligoda beslenmenin rolü daha çok gelişmekte olan ülkelerdeki malnütriye çocuklarda vitiligo sıklığının artmasıyla fark edilmiştir. Vitiligoda erken dönemde yeterli vitamin, eser elementler ve protein kaynağı ile konservatif tedavinin özellikle çocuklarda hastalığın seyrini etkileyebileceği düşünülmektedir (79).

Bakırın rolü

Bakırın vitiligo tedavisindeki yeri tartışmalıdır (79,80). Yapılan bir çalışmada vitiligolu hastalarının % 60'ında serum bakır düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (79). Tirozinaz enziminin kofaktörü olan bakır, enzimin çalışması için gerekli olduğundan melanogenezisde önemlidir (80).

Vitamin siyanokobalamin (B 12 vitamini) ve folik asitin rolü

Vitiligonun pernisiyöz anemi ile ilişkisi nedeniyle bu yönde araştırmalar yapılmıştır (79,81,82). Bir çalışmada 100 vitiligolu hastada güneşe maruziyetle beraber folik asit ve B12 vitamini takviyesinin hastaların yarısından fazlasında repigmentasyon sağladığı gözlemlenmiştir (81). Diğer bir çalışmada vitiligolu hastalarda folik asit düzeyinin normal değerlere göre azaldığı saptanmış ve folik asit, B12 vitamini replasmanı ile lezyonlarda fark edilebilir bir düzelme gözlenmiştir (82).

2.13.5. Diğer vitaminler, eser elementler, antioksidan moleküller

Çinko, manganez, nikel, kobalt, kalsiyum, demir, askorbik asit ve alfa-tokoferolün (E vitamini) vitiligodaki pigmentasyon sürecini etkilediği belirlenmiştir (79). Bir çalışmada memelilerde tirozinaz enziminin demir iyonları ile aktivasyonunun pigmentasyon sürecini değiştirebileceği bildirilmiştir (83).

Akyol ve arkadaşları vitiligoda E vitamini ve E vitamini-PUVA tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında E vitamininin klinik düzelme üzerine etkisi olmadığını, bununla birlikte E vitaminin PUVA ile ilişkili oksidatif stresi azalttığını gözlemlemişlerdir (84).

Oksidatif stresle vitiligo etyopatogenezinin ilişkisi nedeniyle vitiligo tedavisinde çeşitli antioksidan ürünler denenmiştir. Vitiligo tedavisinde kullanılan diğer antioksidan bileşikler C vitamini (85), ‘Cucumis melo katalaz/süperoksit dismutaz’ (86), ‘Polypodium Leucotomos’ ekstresi (87), ginkgo biloba (88), ubiquinon ve lipoik asittir (56).

Süperoksit dismutaz ve katalaz içeren Cucumis melo (kavun ekstresi) formülasyonu vitiligo tedavisinde günde iki defa kullanılmaktadır. Bu ürün günde en az 30 dakika güneş maruziyeti ile birlikte uygulandığında olguların çoğunda repigmentasyonun 1 ile 3 ay içinde başladığı bildirilmiştir. Bu ekstrenin deriden H₂O₂ uzaklaştırılmasını katalizleyerek etki ettiği bildirilmiştir (89).

Orta Amerika’da yetişen ve eğrelti otu ailesinde bir bitki olan ‘Polypodium Leucotomos’ ile ilgili çalışmalarda bu bitkinin antioksidatif ve immünmodülatör özellikleri olduğuna dikkat çekilmiş ve DUVB’nin indüklediği repigmentasyonu arttırabileceği ileri sürülmüştür (90).

Ginko biloba bitkisinin antiinflamatuvar, immünmodülatör ve antioksidan özellikleri olduğu gösterilmiş, bu bitki ekstresinin vitiligoda hastalığın ilerleyişini durdurabileceği ve tedavide faydalı olabileceği düşünülmüştür. Parsad ve arkadaşlarının yaptığı çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada 25 hastaya ginko biloba kapsül, 22 kontrol grubuna plasebo kapsül günde 3 kez 6 ay boyunca verilmiş ve tedavi sonucunda ginko biloba ekstresi alan hastalarda daha fazla oranlarda repigmentasyon saptanmıştır. Ginko biloba ekstresinin, hastalığın durdurulmasında etkili, güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (91).

Vitiligo tedavisinde nütrisyonel elementlerin değerlendirildiği bir çalışmada L-fenilalaninin veya E vitamininin fototerapi ile kombinasyonunun ve oral ginko bilobanın tedavide faydalı olabileceği ancak vitiligo ve nütrisyonel elementlerin ilişkisini belirleyecek daha fazla randomize kontrollü çalışmaya gereklilik olduğu belirtilmektedir (92).

2.13.6. Bazı diğer genel/adjuvan tedaviler

2.13.6.1. Levamizol

Levamisol antihelmitik bir ilaç olup immünmodülatör etkinliği sayesinde birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (93,94). Açık etiketli bir çalışmada vitiligoda levamisol tedavisinin etkili olduğu gösterilmiş, 4 aylık takipte de yeni lezyon gözlenmediği bildirilmiştir (93).

Agarwal ve arkadaşlarının çalışmasında ise levamisol vitiligo tedavisinde etkili bulunmamıştır (94). Yan etkileri az olan levamisol n stabil veya yavaş yayılan hastalıkta güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (93,94).

2.13.6.2. Metharmon F

Nagai ve arkadaşları non-segmental vitiligolu olgulara günde iki kez seks steroidleri ve tiroid hormonu karışımı (Metharmon F) uygulamış, çalışmada tedaviye başladıktan 2-3 ay sonra 15 hastadan 7'sinde memnun edici terapötik yanıt alınmıştır. Histopatolojik olarak lezyondaki melanosit sayısında ve keratinositler içindeki melanin granüllerinin yoğunluğunda artış gözlemlenmiştir (95).

2.13.6.3. Plasental ekstre (Melangenine)

İnsan plasentası melanositlerde mitozu ve melanogenezi uyaran biyoaktif moleküller açısından oldukça zengindir. Bu moleküller arasında endotelin-1 ve ACTH sayılabilir (96). Daha çok Küba'da kullanılan 1500-4000 Dalton insan plasental lipoprotein özünün, topikal olarak vitiligoda etkili olduğu ileri sürülmüştür. İlaç 'Melangenine' olarak isimlendirilmektedir ve UVA veya güneş ışığı ile birlikte kullanılmaktadır (5).

2.13.6.4. Topikal florourasil tedavisi

Topikal %5 florourasilin bazı vitiligolu hastalarda pigment uyarıcı etkileri bulunmaktadır. Depigmente alanlara dermabrazyon yapıldıktan sonra bölgeye %5 florourasil uygulanır ve daha sonra oklüzyon ile 1-10 gün kapatılır. Repigmentasyon dermabrazyondan sonraki 1 ay içinde görülebilir. Segmental

vitiligo %5 florourasil tedavisine cevap vermez. Bu tedavinin komplikasyonları yara iyileşmesinde gecikme, yara enfeksiyonu, skar ve köbnerizasyon riskidir (97).

2.13.6.5. Nitrojen Mustard

Nitrojen mustardın (Mekloreタミン) uygulama alanında hiperpigmentasyon yapıcı etkisi bilinmektedir. Bu etkiyi melanositler içindeki melanozomları artırarak yapar. Aslında bu etki geçici bir yan etki olarak kabul edilmektedir. Topikal metkloroetaminin yan etkileri arasında geçici hipopigmentasyon da vardır. UVB'nin fotokarsinojen özelliğini indüklenmesiyle bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, keratoakantom ve lentigo riski artmaktadır. Vitiligo tedavisinde nitrojen mustard ile ilgili yeteri kadar veri bulunmamaktadır (98).

2.13.7. Psikoterapi, psikiyatrik tedavi, yardımcı tedaviler

Vitiligonun yaşam kalitesine olumsuz etkileri vardır. Hastalığın doğası, tedavi seçenekleri, tedavi yanıtları, terapötik güçlüklerin açıklanması gereklidir. Hastalara hastalıklarının seyri, tedavisi, hastaların genel sağlığı ile hastalıklarının ilişkisi hakkında bilgi verilmelidir. Psikoterapi ve davranış tedavilerinin standart tedavilerle birlikte uygulanması tedavinin başarı oranını arttıracaktır. Vitiligolu hastaların sosyal yaşamlarında belirgin bir rahatlama sağlanacak ve hastaların özgüvenleri de artacaktır (42).

Papadopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında, vitiligolu olgularda 8 haftalık kognitif davranışsal tedavi yaşam kalitesini ve beden algı imajını iyileştirmiştir, hatta bu çalışmada hastalık progresyonunun etkilendiği de vurgulanmıştır (99).

2.13.8. Depigmentasyon Tedavisi

Depigmentasyon tedavisi, vitiligonun yaygınlığı vücut yüzey alanının %50'sinden fazla olduğunda ve tedaviye yanıt alınmadığında düşünülmelidir (5). Deri fototipi 5 ve 6 olan ve koyu pigmente deriyle beyaz deri arasındaki kontrastın belirgin olduğu hastalar depigmentasyon tedavisine aday olabilir. Deri fototipi 1 ve 2 olan adaylarda depigmentasyon tedavisinden kozmetik olarak daha iyi sonuçlar elde edebilir (100). Koebner fenomeninin pozitif olduğu hastalarda elde edilen depigmentasyon yanıtının daha kalıcı olduğu da bildirilmiştir (56,101). Tedavi başında hastalar depigmentasyon tedavisinin geri dönüşümsüz bir uygulama olduğu konusunda özellikle bilgilendirilmelidir. Depigmentasyon tedavisinde bir hidrokinon derivesi olan monobenzon etil ester (MBEH) kullanılmaktadır. Hidrokinondan farklı olarak MBEH genellikle geri dönüşümsüz depigmentasyona yol açar (56). MBEH'in etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte serbest oksijen radikalleri oluşturarak melanosit hasarına neden olduğu ileri sürülmektedir (5). MBEH %20'lik krem formunda ince bir tabaka halinde günde 2-3 kez uygulanır. Güneş, depigmentasyon tedavisinin etkinliğini azalttığı için etkili güneşten korunma önerilmelidir. Depigmentasyon genellikle tedavinin 1-4. ayında oluşur. 4 aylık tedavi ile yanıt yoksa tedavi sonlandırılmalıdır. İstenen düzeyde depigmentasyon elde edildiğinde ise MBEH depigmentasyonun devamı

için gereken sıklıkta kullanılmaya devam edilmelidir (genellikle haftada 2 kez) (56). Birlikte kullanılan retinoik asitin MBEH etkisini arttırdığı ve tedaviye direnç gelişimini önlediği düşünülmektedir (102). Tedavi sırasında geçici deri irritasyonu görülebilir. Pruritus, kuruluk, konjonktival melanozis, korneal pigment birikimi, saçlarda beyazlama bildirilen diğer yan etkilerdir (5). MBEH'in depigmentasyon tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onayı vardır. Son yıllarda MBEH'in şiddetli irritasyona neden olması ve toksisite gelişebilme potansiyeli nedeniyle universal vitiligoda farklı depigmentasyon ajanları kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında topikal 4-metoksifenol (4-methoxyphenol, 4MP) ve Q-anahtarlı ruby lazer (Q-switched ruby laser) (755 nm) vardır. Njoo ve arkadaşlarının çalışmasında 4-metoksifenol ve Q-anahtarlı ruby lazer kombine edilmiş, tedavi sonunda hastaların %69'unda tam depigmentasyon görülürken hastaların %44'ünde 2-18 ay sonra repigmentasyon izlenmiştir (101).

2.13.9. Cerrahi tedavi

Vitiligoda cerrahi tedaviyle sağlıklı pigmente otolog donör bölgeden lezyonlu alana melanosit transferi amaçlanmaktadır. Cerrahi dışı metodlarla memnun edici sonuçlar alınamayan hastalarda faydalı bir tedavi seçeneği olabilir. Bu tedavi seçeneği sabit, dirençli lezyonlar için saklanmalıdır. Vitiligo hastalarının az bir kısmı bu tedavi için uygundur. En iyi endikasyonlar özellikle lökotrişi ile birlikte olan stabilize segmental veya fokal vitiligodur. Non-segmental vitiligoda hastalığın 6 ay ila 2 yıl süreyle inaktif periyotta olduğu ve Koebner yanıtını öyküsünün olmadığı hastalara yapılması önerilir. Cerrahi için alt yaş sınırı ile

ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Operasyon genellikle lokal anestezi altında yapılır ancak geniş lezyonlarda genel anestezi de gerekli olabilir. Tüm metodlarda mutlak steril şartlar sağlanmalıdır. Cerrahi tedavinin non-segmental vitiligonun prognozunu değiştirmeyeceği vurgulanmalıdır. Non-segmental vitiligoda en iyi sonuç ve uzun dönem stabilite için cerrahi tedavi diğer medikal veya UV ışık tedavileriyle kombine edilmelidir. Vitiligoda cerrahi tedavi, melanositten zengin doku veya melanosit hücre süspansiyonu greft şeklinde nakledilebilir (4,5,56).

2.13.9.1. Bül grefti

Bül greft tekniği verici epidermal greft dokusu oluşturmak için kullanılır. Bül elde edilmesi bir enjektör ya da tüple 1-2 saat süreyle 200-500 mm Hg sabit negatif basınç uygulanarak veya sıvı nitrojenin 20-25 saniye uygulanması yoluyla alıcı ve verici bölgelerde elde edilebilir. Bu teknikle alıcı bölgeden elde edilen epidermal bül çatısı atılır, yerine verici bölgeden elde edilen epidermal bül çatısı transplante edilir. Yani alıcı bölge yüzeyi de grefti alacak şekilde dermabrazyona uğratılmalıdır. Repigmentasyon 1-2 haftada başlar ve tam pigmentasyon 1-3 ayda oluşur. Köbnerizasyon oluşmaz ve skar oluşma riski çok azdır. Transplant öncesi verici bölgesine topikal PUVA uygulanması, melanogenezi arttırarak alıcı bölgesinde repigmentasyonun sağlanmasına yardımcı olmaktadır (5).

Emme bül greftinin kozmetik sonuçları çok iyidir ve bazı hastalarda lökotrişide bile düzelme görölmüştür (103). Tam repigmentasyon hastaların %90 kadarında izlenir (104). Segmental ve non-segmental vitiligolu 45 hasta ile yapılan bir klinik çalışmada reepitalizasyon ortalama 2 haftada oluşurken, greft

yapılan alanda deri renginin normalleşmesi yaklaşık 6 aylık bir sürede gerçekleşmiştir. Segmental vitiligolu çoğu hastada pigment oluşumu uzun süre korunurken non-segmental vitiligolu bazı hastalarda bir miktar pigmentasyon kaybı gözlenmiştir. Repigmentasyon sağlanamamasının önemli bir nedeni vitiligolu derinin Koebner yanıtıdır (105).

2.13.9.2. Parsiyel kalınlıkta deri grefti

En önemli avantajı tek cerrahi prosedür ile geniş alanların kapatılabilmesidir. Verici bölgede anormal pigmentasyon ve skar oluşabileceği için greftler genellikle görünmeyen vücut alanlarından alınır. Anestezi gerekli bir uygulamadır (4). Özdemir ve arkadaşları çalışmalarında aynı hasta üzerinde parsiyel kalınlıkta deri greftinin emme bül greftinden daha başarılı olduğunu göstermişlerdir (106).

2.13.9.3. Punch greft

Punch greftleme ya da minipunch greftleme en sık kullanılan tekniklerden biridir. Multipl küçük punch greftler toplanarak alıcı bölgedeki aynı büyüklükte dermabrazyona uğratılmış ya da benzer punchla delinmiş alana yerleştirilir. Diğer greftleme tipleri gibi repigmentasyon implanttan çevreye doğru yayılır. Bu teknikle iyi repigmentasyon yanıtı ve kozmetik sonuçlar elde edilir (4). Malakar ve arkadaşları 1000 vitiligo hastasıyla yaptığı çalışmada bu tekniği değerlendirmiş, hastaların %74.5'inde %90-%100 repigmentasyon yanıtı oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Kaldırım taşı görünümü ve renk düzensizliği en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir (107). Stabil ve tedaviye dirençli

lezyonları olan 66 vitiligolu hastaya punch greft tedavisinin ardından DUVB tedavisinin uygulandığı bir çalışmada %86.36 oranında repigmentasyon düzeyleri elde edilmiştir. Punch greft tedavisinin DUVB tedavisiyle kombine edilmesinin faydalı olduğu bildirilmiştir. (108). PUVA tedavisi ve topikal steroidler de punch greft sonrası uygulandığında repigmentasyonu arttırmaktadır (109).

2.13.9.4. Otolog melanosit süspansiyon transplantasyonu

Normal deri bölgesinden emme veya sıvı nitrojen ile oluşan bülde veya shave ya da punch biyopsi ile elde edilen materyal kültüre edilerek melanositlerin genişlemesi sağlanır. Vazelinli gazlı bez üzerine kültüre edilmiş melanositler yerleştirilerek önceden epidermisi ayrılmış alıcı bölgesine aktarılır ve bu bölge elastik bandaj ile kapatılır. Kültüre otolog melanosit transplantasyonu ile repigmente alanın verici alana göre 10 kat daha büyük olması sağlanabilir (5). Bu tedaviyle elde edilen kozmetik sonuçlar oldukça iyidir. Bir çalışmada greft yapılan lezyonların %77'sinde %70'den fazla repigmentasyon görülürken plasebo grubunda repigmentasyon görülmemiştir (110).

Mulekar'ın 142 vitiligolu hastayla yaptığı çalışmada bu tedaviyle hastaların %56'sında %95'den fazla repigmentasyon sağlandığı ve 6 yıllık takipte repigmentasyonun korunduğunu bildirilmiştir (111). Cerrahi dışı tedavilerden alınan yanıtın tersine ayak bilekleri, bacaklar, eklem yerleri ve parmaklar bu tedaviye en iyi yanıt verirken yüz lezyonları tedaviye iyi yanıt vermez (4). Mulekar'ın çalışmasında bu tekniğin segmental vitiligoda fokal vitiligoya kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir. Segmental vitiligolu hastaların %84'ünde, fokal

vitiligolu hastaların %73'ünde %95'in üzerinde repigmentasyon yanıtı izlenmiştir (112).

2.13.10. Gün örtüleri

Vitiligolu alanlar güneşte kolay yanmakta ve bu epizodlardan sonra Koebner fenomeni ile aktif hastalık komşu alanlara yayılabilmektedir Yüksek koruma faktörlü gün örtüleri, UVB ve UVA ışınlarının uzun ve kısa dönem etkilerini azaltmak, köbnerizasyonu önlemek ve lezyonlu ve normal alanlar arasındaki renk kontrastını azaltmak için depigmente ve pigmente bölgeler dahil tüm güneş gören alanlara uygulanmalıdır (4,5,7).

2.13.11. Kamuflaj ve makyaj

Yüz, boyun ve eller gibi görünen bölgelere kozmetik amaçla lezyonu geçici olarak gizleyen kapatıcılar kullanılabilir. Bunlar sürekli uygulanabilir ve dış etkenlere karşı dirençlidirler. Dihidroksiaseton suya dirençli ve iyi bilinen bir kapatıcıdır. Lokalize vitiligo için uygulanması kolay ve iyi kozmetik sonuç sağlayan bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu ajanlar hastalara sosyal olarak rahatlama sağlar. Renk koyulaştırıcı losyonların da iyi bir görüntü sağladığı bildirilmiştir. Bu losyonlar deri fototipi 1-3 arasında olanlarda daha iyi sonuç vermektedir. Bu uygulamalarla ilgili en önemli dezavantajlar kuvvetli fiziksel egzersizlerde ve sık olarak sürtünmeye maruz kalan el sırtı gibi alanlarda boyaların çıkabilmesidir (42).

2.13.12. Fototerapi

Fototerapi deri hastalıklarında UV ışığının kullanılmasını ifade etmektedir. Fototerapi geniş bant UVB (290-320 nm), dar bant UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer, UVA-1 (340-400 nm), PUVA (320-400 nm) ve fotoferez uygulamalarını kapsamaktadır (113).

Yapay ışık kaynakları kullanılarak yapılan fototerapi 75 yıldan fazla süredir geleneksel olarak uygulanmaktadır. Goeckerman tarafından 1925 yılında psoriasis tedavisi için uygulanan ham kömür katranı ve takiben UV uygulaması yöntemi özellikle Amerika Birleşik Devletlerinde yarım yüzyıl boyunca psoriasis için standart tedavi olmuştur. 1970'lerde hafif eritem oluşturan dozlarda tek başına geniş bant UVB tedavisinin psoriasisli hastaları tek başına tedavi ettiği görülmüştür. Asıl büyük gelişme 1980'lerin ortalarında 311-313 nm dalga boyunda dar bant UVB emisyonundaki floresan lambaların keşfi ile olmuştur (113).

Vitiligo tedavisinde ilk olarak 1990 yılında Köster ve Wiskemann tarafından UVB fototerapisi kullanılmış olup (114), dar band UVB tedavisinin vitiligoda kullanımını ilk olarak 1997 yılında Westerhof ve Nieuweboer-Krobotova bildirmiştir (115).

Vitiligo tedavisinde hastalar yaş, tedaviye uyum, hastalığın yaygınlığı ve tutulum yeri gibi faktörler göz önüne alınarak UV tedavisi açısından değerlendirilmelidir. En az %75 oranında repigmentasyon sağlayabilmek için düzenli ve uzun süreli tedavi gerekmektedir. UV tedavisi için bu sürenin en az 1 yıl olduğu belirtilmiştir (116). UV tedavisi sırasında hastalara öncelikle normal derilerinin koyulaşarak vitiligo lezyonları ile kontrast oluşturacağı, tedavi

etkinliğinin, vitiligo lezyonlarında yerleşim yerine göre yaklaşık 20-50 seans sonra perifoliküler pigmentasyonla başlayacağı (yüz için yaklaşık 25, diğer bölgeler için 50 seans) ve giderek tüm lezyonu kaplayacağı anlatılmalıdır. Eğer bu süre içinde repigmentasyon başlamadıysa tedavi sonlandırılmalıdır. Tam bir repigmentasyon için 50-300 seans gerekir (117). Tedaviye yanıt tutulum yeri ile ilişkilidir. Yüz tedaviye en iyi yanıt veren bölge olmakla birlikte, gövde ve proksimal ekstremitelerde yanıt daha azdır. El ve ayaklarda ise tedavi yanıtı daha azdır. Bu bölgeler sıklıkla tedaviye dirençli yerlerdir. Benzer şekilde parmakların distali ve genital bölgede de nadiren yanıt alınır. Segmental vitiligo ise hangi bölgede olursa olsun fototerapiye genellikle yanıtıdır (118). Uzun süreli hastalık ile yeni başlayan hastalığın tedaviye yanıtı konusunda sonuçlar çelişkilidir (117). 2 yıldan kısa süreli vitiligonun UV yanıtının daha iyi olduğunun bildirilmesine karşın (119), El Mofty ve arkadaşlarının bir çalışmasında uzun süreli vitiligonun yeni başlayan hastalığa oranla tedaviye yanıtının daha iyi olabileceği de bildirilmiştir (120).

2.13.12.1. UVB Fototerapisi

UVB fototerapisi ekzojen fotoduyarlandırıcılar olmaksızın yapay UVB ışığının kullanımından oluşmaktadır. Işık endojen kromoforlar tarafından emilmekte ve bu UV absorbe eden biyomoleküllerle oluşan fotokimyasal reaksiyon ve bir dizi biyolojik olay, takiben terapötik etki ortaya çıkarmaktadır (121).

2.13.12.1.1. UVB fototerapisinin etki mekanizmaları

Antiproliferatif etki

Psoriatik hastaların keratinositlerdeki artmış metabolik aktivite ve hücre dönüşüm hızı nedeniyle, bu hücrelerin UVB'nin normal keratinositlere gösteremediği bir antiproliferatif etki altında kaldığı şeklindeki bu görüş özellikle psoriaziste UVB'nin etki mekanizmasını açıklamaktadır (122).

Apoptoz

UVB keratinosit ölümüne 3 farklı etki ile yol açmaktadır.

-Siklobutan primidin dimerleri şeklinde fotoürünler oluşturarak DNA hasarına yol açar.

-Ölüm reseptörlerinin uyarılmasına neden olur. Aralarında TNF ve CD95'in de bulunduğu, hücre yüzeyine yerleşmiş bu reseptörlerin uyarıldıklarında hücre içerisinde apoptozu tetikledikleri bilinmektedir.

-Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu uyarır. Süperoksit radikali, hidrojen peroksit gibi sitotoksik ve apoptotik etkileri olan serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (123).

Bu üç mekanizmayla UVB'nin neden olduğu apoptoz keratinositlerle sınırlı olmayıp lenfosit ve makrofajlar da dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde de gerçekleşmektedir (123,124).

İmmün sistemin baskılanması

Günümüzde UVB fototerapisinin etki mekanizmasını açıklamaya yönelik en çok veri UVB ışınlarının edinsel bağışıklık sistemini baskılaması ile ilgili olarak sunulmuştur. Bu günkü veriler ışığında UVB'ye bağlı olarak gelişen immun baskılanma ile ilgili en başta vurgulanması gereken özellik bu baskılanmanın genel bir bağışıklık eksikliği olmadığı, belli antijenlere karşı gelişen özgül bir immun baskılanma olduğudur. Fototerapi uygulanan kişilerde (deri dışındaki organlarda) hücresel ya da humoral immun sistemde baskılanma olmamaktadır (124). UVB'nin kompleman sistemi üzerine bazı etkileri bulunmaktadır. UVB maruziyeti ile keratinositlerden alterne yolla C3 üretiminin aktive edildiği, kompleman aktivasyonunun da immunsupresif sitokinlerin salınımını indüklediği bildirilmiştir (125). Güneş yanığı oluşumu sırasında proinflatuar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF salınımını arttıran UVB'nin aynı zamanda en önemli immun sistemi baskılayıcı sitokin olan IL-10'un salınımını da indüklediği hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir (126). Epidermisteki dendritik antijen sunucu hücreler olan langerhans hücreleri immun yanıt oluşumunda T lenfositleri uyarıcı görev yaparlar. UVB maruziyeti sonrasında hem Langerhans hücrelerinde artmış apoptoz hem de morfolojik ve immunofenotipik özelliklerde değişiklikler gösterilmiştir (127). Yine antikor oluşumu ile karakterli humoral immun yanıtın sorumlu hücreleri olan B lenfositlerin IL-10 salınımı yaparak yardımcı T lenfositleri engelleyici, yani hücresel immun yanıtı dolaylı olarak baskılayıcı etkilerinin UVB maruziyeti ile arttığı gösterilmiştir (124,127).

2.13.12.1.2 Dar bant UVB fototerapisi

DUVB jeneralize non-segmental vitiligoda endikedir. Tüm vücut uygulaması vücut yüzey alanının %15-20'sinden fazlasını etkileyen hastalıkta önerilmektedir. Total DUVB, destekleyici veriler sınırlı olsa da aktif yayılan vitiligoda da faydalı bir tedavi olarak kullanılmaktadır (56). Tek başına uygulandığında %41.6-100 oranında repigmentasyon elde edilmektedir (4). Fototerapinin başlangıcında kişinin UV duyarlılığının fototest ile değerlendirilmesi önerilir. Test esnasında bel bölgesi ve kalça gibi güneş görmeyen alanlar seçilir. 1 cm çapında 6 adet alana doz artışı yapılarak UVB verilir. Doz artışı eşit aralıklarla yapılır. Işık uygulanmasından 24 saat sonra saptanan minimal eritematöz reaksiyona yol açan en küçük akım minimal eritem dozudur (MED) (113). MED'in %50-70'i oranındaki bir dozla tedaviye başlanmalıdır. Genellikle haftanın ardışık olmayan 3 gününde DUVB tedavisi uygulanır. Doz artışı %10-15 olabileceği gibi %30'a kadar da arttırılabilmektedir. İster MED'ine göre, ister sabit dozda tedaviye başlanılsın doz artışı için temel kısıtlayıcı faktör eritemdir. Vitiligo lezyonlarında açık pembe renkli eritem istenir ve doz artışı bu eritemi koruyacak şekilde ayarlanmalıdır. Semptomatik eritemden kaçınılmalıdır. Amaç minimal fototoksisite ile maksimal yanıttır. Artmış fototoksisite Koebner fenomenine yol açarak terapötik yanıtı önleyebilir (117). Tedaviye 1 hafta ara verilmesi durumunda doz, son UVB dozunun %20'si, 2 hafta ara verilmesi durumunda ise son UVB dozunun %25-50'si azaltılmalıdır. Tedaviye 3 hafta ara verilirse tedavi yeni başlıyormuş gibi uygulama yapılmalıdır (113). Tedaviye repigmentasyon devam ettiği sürece ya da maksimum 1-2 yıl kadar devam edilmelidir (56). Njoo ve arkadaşları tedaviye yanıt veren hastalarda UVB fototerapisinin maksimum 24

ay süreyle devam edilmesini önermektedir. Bir yıl bittikten sonra, UVB'nin yıllık kümülatif dozunu azaltmak için 3 aylık dinlenme dönemi önerilmektedir (128). Çocuk hastalarda izin verilen maksimum süre 12 aydır. Sonradan eğer gerekirse sadece sınırlı alanlar ışına maruz bırakılmalıdır (129). Vitiligo hastalarında UVB fototerapisinde 6 ay sonra cevap gözlenmez ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir (128).

DUVB fototerapisi çocuklarda, gebelerde, laktasyonda, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda güvenli bir tedavi şeklidir (129).

Bhatnagar ve arkadaşları DUVB ile PUVA tedavisini karşılaştırmıştır. Çalışmada PUVA tedavisinde, daha az fototoksik olması nedeniyle oral 8-metoksi psoralen (MOP) yerine trimetil psoralen (TMP) kullanılmış, tedaviye dirençli yerler olan el ve ayaklardaki repigmentasyon değerlendirme dışı bırakılmış ve DUVB'nin (ortalama 6.3 ay tedavi sonrası) TMP-PUVA'ya (ortalama 5.6 ay tedavi) oranla daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Çalışmada pigmentasyon kazanan alanların normal deriyle renk uyumunun DUVB uygulananlarda daha iyi olduğu gözlenmiştir (130). Vitiligoda DUVB tedavisinin oral PUVA tedavisine üstünlüğünün bilinmesi nedeniyle çoğu tedavi merkezinde DUVB non-segmental vitiligoda ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (56).

Psoralenin UVB tedavisine etkisi de araştırılmıştır. Psoralen+DUVB ile sadece DUVB'nin vücudun sağ ve soluna uygulanarak karşılaştırıldığı bir çalışmada psoralenin DUVB tedavisinin etkinliğini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Psoralen+DUVB alanlarda daha fazla fototoksik yan etki gözlenmiştir (131).

Birçok randomize kontrollü çalışmada çeşitli topikal veya sistemik ürünler kullanılarak bunların DUVB tedavisine etkisi değerlendirilmiştir (132-139). DUVB'nin tek başına ve kombine olarak oral B12 vitamini ve folik asit, topikal kalsipotriol, topikal pimekrolimus, topikal takalsitol, topikal %0.1 takrolimus; alfa lipoik asit, vitamin C ve E, çoklu doymamış yağ asitleri gibi oral antioksidan kombinasyonu ve oral Polypodium leucotomos kullanılarak karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur (132-139).

Bir çalışmada vitiligoda oral polypodium leucotomos+DUVB tedavisi ve plasebo+DUVB tedavisi alan grup karşılaştırılmış, Polypodium leucotomos alanlarda özellikle baş-boyun bölgesinde repigmentasyonun kontrol grubundan daha belirgin olduğu saptanmıştır. Diğer bir dikkat çekici sonuç ise Polypodium leucotomos alan grupta deri fototipi 2-3 olanlarda daha fazla repigmentasyon olduğunun gözlenmesidir (132).

DUVB+topikal pimekrolimus ve DUVB+plasebo etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 haftalık tedavi sonrasında yüz lezyonlarında topikal pimekrolimus+DUVB tedavisi alan grupta repigmentasyon oranı %64.3 iken DUVB+plasebo tedavisi alan grupta repigmentasyon oranı %25.1 bulunmuştur. Yüz bölgesindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, vücudun diğer bölgelerindeki lezyonlarda iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (133).

Topikal takalsitol ile kombinasyon tedavisi alan hastalarda repigmentasyonun sadece UVB alan hastalara oranla daha fazla olduğu, repigmentasyonun daha erken başladığı (3 ay içinde), toplam dozun daha düşük olduğu ve tedaviye zor

yanıt veren yerler olduğu bilinen diz ve dirseklerde iyi sonuç alındığı bildirilmiştir (134).

Antioksidan ile kombinasyon tedavisinin DUVB'nin etkinliğini arttırdığı ve %75 üzeri repigmentasyon sağlamada tek başına UVB uygulamasına kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir (135).

DUVB'nin tek başına ve oral B12 vitamini ve folik asit kombinasyonu ile etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada DUVB'nin tedavide etkili olduğu ve kombinasyon tedavilerinin bu etkinliği arttırmadığı gözlenmiştir (136).

Arca ve arkadaşlarının bir çalışmasında, sağ ve sol taraflı simetrik vitiligo lezyonlarına tek başına DUVB ya da DUVB+topikal kalsipotriol uygulanmış, kombine tedavi uygulanan alanda repigmentasyon daha erken başlarken tedavi sonunda gruplar arasında klinik yanıt bakımından anlamlı fark görülmemiş, her iki tarafta da klinik yanıt mükemmel bulunmuştur (137).

Takrolimus (%0,1) ile kombine tedavinin denendiği iki çalışmadan biri prospektif tek taraflı kör bir çalışma olup, takrolimusun DUVB etkinliğini arttırdığı, repigmentasyonun kombine tedaviyle daha erken başladığı ve repigmentasyonun daha az kümülatif UVB dozu gerektirdiği kaydedilmiştir (138). Bir randomize kontrollü çalışmada hedefe yönelik DUVB ile birlikte topikal takrolimus tedavisi uygulanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da takrolimus ile kombine tedavinin tek başına DUVB'ye oranla daha etkili olabileceği bildirilmiştir (139).

2.13.12.1.3. Geniş bant UVB fototerapisi

Geniş bant UVB ile vitiligo tedavisine başlanırken fototest önerilmektedir. Sabit dozda başlanacak olursa DUVB dozunun 1/10'u kadar başlanmalıdır. Toplam doz bir yıl tedavi sonunda yaklaşık 30 J/cm²'dir (113). Geniş bant UVB'nin vitiligoda etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma sayısı çok azdır. DualightTM adlı bir cihaz kullanılarak hedefe yönelik geniş bant UVB ile DUVB etkinliğini karşılaştıran, sadece 10 hastada 20 lezyonun değerlendirildiği çalışmada repigmentasyon başarısı her iki grupta da benzer bulunmuştur (140).

2.13.12.2. UVA fotokemoterapisi

Çeşitli fotoduyarlandırıcılar sistemik veya topikal olarak kullanılarak UVA ile kombine edilebilmektedir. Sistemik olarak kullanılabilen fotoduyarlandırıcılar genelde furokumarinler olan psoralen, 8-MOP, 5-MOP ve TMP'dir. Bunların yanı sıra keilin veya fenilalanin de kullanılabilir (117). Psoralen ve UVA kombinasyonu olarak tanımlanan PUVA, dermatolojide modern anlamıyla fototerapinin ilk uygulama şekli olsa da, günümüzde etki mekanizması en az açıklanabilmiş fototerapi şeklidir. Psoriasis başta olmak üzere epidermiste aşırı proliferasyon ile seyreden dermatozlarda düzelme sağlama PUVA'nın öncelikle antiproliferatif özelliği olduğunu akla getirmiştir. Hücre hasarlanmasının keratinositlere sınırlı olmaması, PUVA'nın lenfosit ölümüne de yol açtığının gösterilmesi bu sağaltım yönteminin lenfoproliferatif dermatozlardaki etkinliğini

açıklamaya yardımcıdır. PUVA'nın immün baskılanma yaptığına dair deliller UVB ile ilgili sunulanlara kıyasla daha azdır. Yine de PUVA ile kontakt duyarlılığın indüksiyon fazının engellendiği gösterilmiş, çok yüksek psoralen ve UVA ile uygulanan PUVA'nın IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını engellediği bildirilmiştir (124). Psoralenlerin vitiligodaki moleküler etki biçimleri kesin olarak bilinmemektedir. PUVA, melanosit hipertrofisini uyarır ve vitiligo lezyonlarındaki arta kalan yedek foliküler melanositlerin proliferasyonlarını sağlar. Buna ek olarak lezyonun çevresindeki pigmentte sınırda da benzer değişiklikler ortaya çıkar. Repigmentasyon, uyarılmış melanositlerin proliferasyonu ve depigmente epidermise göçü sonucu oluşmaktadır (141).

Vitiligo tedavisinde oral 8-MOP ve TMP en çok kullanılan fotoduyarlandırıcılar olup, PUVA tedavisinde bu ajanların ardından yapay UVA ışını verilmektedir. Vitiligo hastalığında PUVA tedavisi haftada en az 2 gün verilmeli, ancak 3'ten fazla olmamalı ve ardışık gün uygulamalarından kaçınılmalıdır. Eğer 4-5 ay veya yaklaşık 30-40 seans sonunda yanıt yoksa PUVA tedavisi sonlandırılmalıdır. Vitiligo hastalarında PUVA ile bir tam tedavi kürü ortalama 150 seanstan oluşmakta ve tedavi uzunluğu ile ilgili çok iyimser yaklaşımlardan kaçınılması gerekmektedir (121).

2.13.12.2.1. Oral PUVA

Yaygın vitiligo, topikal psöralen kullanımının pratik olmadığı hastalarda oral PUVA tedavisi bir seçenek olabilmektedir. En sık kullanılan oral psöralen 0,4–0,6 mg/kg dozunda kullanılan 8-MOP'tur. Tedaviden 1,5–2 saat önce alınması önerilmektedir. Vitiligo hastaları için başlangıç UVA dozu 0,5–1 J/cm²'dir. Bu doz etkilenen derinin minimal asemptomatik eritemi olana kadar artırılmaktadır, ancak Koebner fenomeni riskini azaltmak için belirgin fototoksisiteden kaçınmak gerekmektedir (142). 5-MOP, 8-MOP'tan daha az fototoksik bir ajan olduğu için 5-MOP'un vitiligo tedavisinde daha uygun bir seçenek olduğu düşünülmektedir (143). Vitiligoda oral PUVA tedavisi haftada 2-3 kez şeklinde verilmektedir. Tedaviye yanıt oranları kişiden kişiye değişmektedir. Sistemik PUVA ile hastaların az bir kısmında tam repigmentasyon, çoğu hastada ise kozmetik olarak kabul edilebilir bir pigmentasyon elde edilebilmektedir. Vitiligoda toplam 50-300 PUVA tedavi seansı gerekmektedir. PUVA tedavisiyle vitiligoda repigmentasyon sıklıkla kıl foliküllerinin çevresinde ve/veya lezyonun periferinde başlamaktadır (144). Çalışmalarda vitiligoda PUVA tedavisine en iyi yanıt veren bölgenin yüz ve boyun bölgesi olduğu, ancak kıl dansitesi düşük olan el, ayak ve periungual bölge gibi alanların tedaviye dirençli olduğu görülmüştür (130,145). Bu durum vitiligoda PUVA ile ortaya çıkan pigmentasyonda kıl folikülünün dış kök kılıfına ait melanositlerin de görev aldığı hipotezini desteklemektedir (145). Düşük doz azatioprin (maksimum 50 mg/gün)+PUVA ve tek başına PUVA tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise azatioprin tedavisi alan grupta repigmentasyon yanıtının daha erken gözlemlendiği ve

ortalama repigmentasyonun da bu tedaviyi almayan gruba oranla 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir (69).

2.13.12.2.2. Topikal PUVA

Topikal PUVA tedavisi, vücudun %20'sinden az bölgesinde vitiligo lezyonları olduğunda kullanılabilir. Erişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda rahatlıkla kullanılabilir. Hastanın deri fototipine göre %0.01 ile %0.1 konsantrasyonlarda 8-MOP'un alkol veya sıvı vazelin içindeki seyreltilmiş çözeltisi kullanılır. Solusyon depigmente alana sürüldükten 30 dk sonra UVA uygulanır. Başlangıç UVA dozu deri fototipine göre 0.12 ile 0.25 J/cm² olup, haftalık artış 0.12 ile 0.25 J/cm² olmalıdır (113). Tedavi sonrasında solüsyon sabunlu su ile yıkanmalı, ardından geniş spektrumlu gün örtüleri kullanılmalıdır. Topikal fotokemoterapinin en önemli yan etkisi fototoksik reaksiyon ve bül oluşumudur. Tedavi süresince normal pigmente alanda perilezyonel hiperpigmentasyon oluşabilir, bu etki geçici olup tedavi sona erdiğinde kaybolur (5).

2.13.12.2.3. PUVAsoL

PUVAsoL doğal güneş ışığının psoralen ile kombine edilmesidir. Bu tedavide psoralen fototoksitesitesi ile tedavi prensipleri hakkında hastaların bilgilendirilmesi şarttır. Topikal psoralenler ve oral 8-MOP fototoksik etki potansiyelleri nedeniyle

doğal güneş ışığı ile kombine tedavide önerilmemekle beraber yakın takip ile kullanılabilirler. Oral olarak 5-MOP, TMP, oral ve topikal keilin doğal güneş ışığı ile birlikte kullanılabilir. Bu tedavide UVB'ye bağlı yanık oluşmasını engellemek için sadece UVB'ye karşı koruyucu güneş koruyucu verilmelidir (117).

2.13.12.2.4. Keilin ve UVA (KUVA)

Keilin kimyasal yapısı psoralenlere benzemekle ve benzer fotobiyolojik, fotokimyasal, fototerapötik özellik göstermekle beraber daha az fototoksik ve karsinogeniktir. KUVA'da keilin standart doz olarak kullanılan oral 100 mg'ı ile 2.5 saat sonra yeterli plazma seviyesi sağlanmaktadır. KUVA topikal olarak da uygulanabilmektedir. %5-10 konsantrasyonda etkili olduğu belirtilmiştir. Klinik olarak fototoksik reaksiyon oluşturmadığından daha yüksek dozlarda UVA ile tedaviye başlanabilmekte ve daha hızlı doz artışları yapılabilmektedir. Öte yandan oral keilin hastaların %30'unda transaminazları yükseltebilmektedir (5,117).

2.13.12.2. 4. L-Fenilalanin ve UVA (PAUVA)

L-fenilalanin sitotoksik antikorların bir inhibitörü olup, solar radyasyonla melanin sentezini uyarır ve melanositlerin sağlam deriden depigmente deriye doğru göçünü sağlar. Aynı zamanda melanin sentezinde bir prekürsördür. PAUVA'da oral L-fenilalanin dozu 50-200 mg/kg arası değişmektedir ve 0.5-1 saat sonrası UV uygulaması yapılmaktadır. Haftalık 3 seans tedavi gerekir. Yan

etkisi bilinmemektedir. Bir ksenobiyotik fotoduyarlandırıcı olması nedeniyle ilgi görmektedir (106).

2.13.12.3. Fototerapi yan etkileri

PUVA tedavisi alan hastalarda en sık görülen yan etkiler eritem, pruritus, halsizlik ve baş ağrısıdır. Transaminazların hafif düzeyde yüksekliği, hipertrikoz, aktinik keratoz ve lentigolar daha seyrek olarak görülür. Uygun olmayan dozlarda tedavi alanlarda veya psoralen kullanımından sonra güneşe maruz kalan hastalarda ikinci derece yanıklar gelişebilir. Hastalara psoralen kullanımından sonra 24 saat süreyle güneşten korunması gerektiği söylenmelidir (4). PUVA tedavisi melanom ve melanom dışı deri kanseri riskinde hafif artışa neden olmaktadır. Bir geniş kohort çalışmasında, ilk tedaviden 15 yıl sonra melanom insidansının yaklaşık 5 kat arttığı saptanmıştır (146). 3867 hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmada yalnızca DUVB tedavisi alan grupta bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ya da melanom görülme sıklığında artış görülmezken DUVB ve beraberinde PUVA tedavisi almış grupta bazal hücreli karsinom insidansı %0.69 olarak saptanmıştır ki bu yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş kontrol grubuna göre hafif yüksektir (147). Vitiligonun PUVA ile uzun dönem tedavisi kserozis, lentigo ve nadiren hipertrikoza neden olur. Skuamöz hücreli kanser gelişimi ise daha çok psoriasis hastalarında bildirilmiş olup, vitiligo hastalarının aldığı kümülatif PUVA dozunun daha az olması, ek immüsupresif veya sitotoksik ilaç ya da katran kullanımının olmaması, vitiligo hastalarının

düzenli güneş koruyucu kullanmalarının bunda rolü olabileceği ileri sürülmüştür (52).

UVB'nin en sık gözlenen yan etkisi eritemdir (117). Ayrıca DUVB tedavisi kaşıntı, yanma, deskumasyon, geçici hiperpigmentasyon, bül oluşumu, ülserasyon ve kserozise neden olabilir. Bu tedaviyle melanom ya da melanom dışı deri kanseri riskinde artış olmadığı düşünülmektedir. Tüm fototerapötik modaliteler uzun kullanım sonrası erken foto-yaşlanmayı indüklemektedir. Bu yan etki yüksek UVA dozları kullanılması nedeniyle daha çok keilin, L-fenilalanin ve sistemik psoralenle yapılan tedavilerde daha önemlidir. Yaşam boyunca önerilen maksimum PUVA maruziyeti 1000 J/cm^2 veya 200 tedavi seansı ile sınırlandırılmalıdır, ancak DUVB için kesin bir sınırlama yoktur (4).

2.13.12.4. Mikrofototerapi

Fototerapi dermatolojide oldukça sık başvuru alan, önemli terapötik modalitelerden birisidir. Son iki dekatta fototerapi alanında önemli teknolojik gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelerin başında hedefe yönelik fototerapi, konsantre fototerapi, odaklanmış fototerapi, mikrofototerapi şeklinde isimlendirilen, doğrudan lezyona yani hedefe yönelik ışık enerjisi veren cihazlar gelmektedir (148). Bu tedavinin vitiligo, psoriasis ve atopik dermatitte kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır, ancak mikozis fungoides (lokalize yama), prurigo nodularis, lokalize skleroderma, genital liken sklerozis, granuoma anulare gibi diğer bir çok dermatolojik hastalıkta da kullanıldığı bildirilmiştir (149). İlk kez 1997 yılında psoriasis tedavisinde kullanılmış, 2001 yılında ise Baltas ve arkadaşları tarafından vitiligoda ilk kez başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir (150).

Konvansiyonel fototerapi cihazları tüm vücut kabinleri, el ve ayak cihazları, skalp cihazları şeklindedir. Fakat bu cihazların lezyon olmayan bölgeleri de etkilemesi, uzun tedavi seanslarına ihtiyaç duyması, kliniklere çok sayıda ve sık ziyaret gerektirmeleri, genital bölge, oral mukoza gibi spesifik anatomik bölgeleri tedavi etmede zorlukları, çocuklarda tedavi vermenin zorlukları ve cihazların büyüklükleri nedeniyle ofislerde geniş yer kaplamaları gibi dezavantajları bulunmaktadır. Mikrofototerapi yöntemlerinde ise sadece lezyonun ışığa maruz kalması, enerjinin hızlı bir şekilde dağılması ve yüksek dozlarda selektif olarak lezyonu etkilemesi tedavi süresinin kısılmasına, kliniklere olan ziyaret sayısının azalmasına, hasta uyumunun artmasına yardımcı olmaktadır. Mikrofototerapi yöntemleriyle lezyonsuz alanların korunuyor olması, bu alanlara ait eritem gibi akut yan etkilerin ve uzun dönem kanser riskinin azalmasına olanak vermektedir. Bu yöntem cihazın kolay hareket ettirilebilen el probu ile skalp, burun, genital bölge, oral mukoza gibi tedavisi zor alanlara ulaşabilmekte, çocuk hastalarda kolay uygulanabilmektedir (3,148,149).

Hedefe yönelik fototerapide klasik fototerapi yöntemleriyle verilebilenden çok daha yüksek UV dozları kısa süre içinde sadece tedavi edilmek istenen lezyona ulaştırılabilmektedir. Farklı emisyon spektrumuna sahip çeşitli hedefe yönelik fototerapi sistemleri bulunmaktadır. Bunlar 4 grupta incelenebilir (3).

1- Hedefe yönelik dar bant UVB fototerapisi

Bu fototerapi yönteminde klasik DUVB aletine benzer şekilde pik irradyansı 314 nm’de ölçülen ancak yüksek enerjili UV ışını, kısa süre içinde, fiberoptik bir kablo aracılığıyla 2.56 cm çapında bir uca iletilir ve böylece sadece lezyonlu deri tedavi edilmiş olur. Farklı ticari isimleri bulunmaktadır. (BClear, Theralight™)

2-Hedefe yönelik geniş bant UVB fototerapisi

Geniş bant UVB tedavisini sadece hedef lezyona ulaştırabilen bir UVB aletidir (DuaLight™). (3).

Asawanonda ve arkadaşlarının 14 lokalize plak tip psoriasisli hasta ile yaptığı çalışmada, bu tedavi yönteminin lokalize psoriasis için etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (151).

3- UVB/UVA1 yüksek enerjili ışık sistemi (MultiClear™)

Bu cihaz UVB (296-315 nm), UVA1 (360-370 nm) ve mavi ışık (405-420 nm) spektrumunda olmak üzere 3 farklı dalga boyunda ışın verebilir (3).

4-308 nm monokromatik excimer ışık sistemleri

2.13.12.4.1. 308 nm monokromatik excimer ışık sistemleri

Excimer kelimesi İngilizce ‘excited’ ve ‘dimer’ kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır. Esasında bu sistemi ‘excited complex’ (uyarılmış kompleks) olarak adlandırmak daha doğru bir yaklaşımdır. Excimer cihazları bir asal gaz ve bir

reaktif gazın (halojen) etkileşimi ile oluşan uyarılmış kompleksin ayrışması sırasında açığa çıkan enerjinin UV radyasyonu olarak yayılmasını sağlar. Excimer cihazının etki spektrumu da kullanılan gazlara bağlıdır. Dermatolojide ksenon ve klorid (XeCl) gazları kullanılarak 308 nm dalga boyunda monokromatik ışık açığa çıkaran sistemler kullanılmaktadır (149). Lazer ve lazer dışı teknoloji olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Lazer aleti doğrudan lezyonlu deriyi hedef alan monokromatik koheran bir ışık kaynağıdır. Lazer sistemlerinde fiberoptik bir kablo ucundaki atım alanı çapı, kullanılan modele göre 14 ile 30 mm arasında değişmektedir (Xtrac, Photomedex, Wavelight). Avantajı yüksek etkinliği, dezavantajı ise atım alanının merkezindeki enerji yoğunluğunun periferden yaklaşık 1.3-1.8 kat fazla olmasıdır. Bu nedenle merkezde ve dairesel atım alanı olan aletlerde ise çıkan alanlarda çift doz nedeniyle bül oluşumu gibi yan etkiler görülebilir. İnkoheran ışık veren lazer dışı monokromatik excimer ışık aleti (lamba) (Excilite) ise ışık kaynağından 15 cm'lik standart bir mesafede, 50 miliwatt/cm²'lik bir güç yoğunluğuna sahip olup maksimum 512 cm²'lik bir irradyasyon alanına sahiptir. Bu irradyasyon alanı geniş yüzeylerin lazere göre daha hızlı tedavi edilmesine olanak sağlar. Lazer dışı monokromatik excimer ışık aletinin lazere benzer şekilde küçük alanların tedavisi için uygun olabilecek fiberoptik, 8 mm çapında bir aparatı da bulunmaktadır (3).

2.13.12.4.2. 308 nm excimer lamba ve lazerin karşılaştırılması

Vitiligoda 308 nm excimer lamba ve lazer tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı 2 randomize kontrollü çalışmada tedavi etkinlikleri arasında fark bulunmamıştır (152,153). Qiong Shi ve arkadaşlarının çalışmasında 14 vitiligolu hastanın 48 simetrik lezyonuna haftada 3 seans, toplam 20 seans olacak şekilde aynı dozda karşılıklı olarak (sağ-sol) 308 nm excimer lamba ve lazer tedavisi uygulanmış, tedaviler arasında etkinlikleri bakımından anlamlı fark olmadığını gösterilmiştir (152). Le Duff ve arkadaşlarının çalışmasında 17 hastanın 104 simetrik lezyonuna haftada 2 seans, toplam 24 seans 308 nm excimer lamba ve lazer tedavisi uygulanmış, yine iki taraf arasında repigmentasyon oranları açısından fark görülmemiştir (153). Bununla birlikte aynı doz uygulanmasına rağmen lambanın lazere göre daha fazla eritem oluşturduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi iki hipotezle açıklanmaktadır. Lazerin aksine lamba mutlak olarak monokromatik spektrumda ışın yaymamaktadır. (306-310 nm arasında ışın saçmakta ancak 308 nm’de pik yapmaktadır.) 300 nm’ye yakın dalga boylarının daha fazla eritem oluşturucu etkisinin olduğu ancak lamba ile yayılan ışınların çoğunun 308 nm dalga boyunda olup çok az bir kısmının 306 ve 307 nm dalga boyunda olduğu, dolayısıyla bunun eritemi açıklamada yeterli olmadığı bildirilmiştir. Diğer bir açıklama lazer ve lambanın farklı fiziksel özellikleri olmasına dayanmaktadır. 308 nm excimer lazer atımlı (200 Hertz), koheran ışın yayarken, lamba sabit, inkoheran ışın yayar. Ayrıca lambanın aynı akımı dağıtması gereken süre lazere göre daha fazladır. Sonuç olarak 308 nm lazer ve 308 nm lamba tedavileri repigmentasyonu sağlamada etkileri açısından eşit bulunmuştur. Kabaca iki cihaz da aynı dalga boyunda ışık samaktadır ancak

fiziksel özellikler ve maliyet açısından farklılık göstermektedirler. 308 nm lamba cihazının daha küçük ve daha ucuz olması nedeniyle daha kullanışlı olduğu düşünülmektedir (153).

2.13.12.4.3. Monokromatik excimer ışık tedavisinin etki mekanizması

Monokromatik excimer ışık sistemlerinin vitiligodaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. DUVB'ye benzer şekilde, repigmentasyonu ve hastalık stabilizasyonunu immunsupresyon ve immünmodülasyon üzerinden etki göstererek sağladığı düşünülmektedir. UVB ile ilgili bilgilere dayanılarak belli dalga boylarındaki radyasyon, derideki keratinositler, melanositler, fibroblastlar, lenfositler ve dendritik hücreleri hedefleyerek çeşitli etkiler oluşturmaktadır. Apoptoz tetiklenerek T hücre kaybı, azalmış antijen sunumu, inflamatuvar mediyatör ve sitokin salınımında düzensizlik görülür (149,154). Monokromatik excimer ışık tedavisi T hücre apoptozunu indüklemeye hem DUVB hem de geniş bant UVB'ye göre daha üstündür ki bu da klinik etkinliğin bir ölçütü olabilir (149,155).

Monokromatik excimer ışık sistemleri, keratinositlerden melanosit fonksiyonunda görev alan endotelin 1 salınımını artırır. Ayrıca DUVB'ye benzer şekilde perifoliküler DOPA'dan fakir amelanotik melanositlerin melanin üretimini indükler (149,155).

2.13.12.4.4. Excilite $\mu^{\text{®}}$ cihazı

Excilite $\mu^{\text{®}}$ cihazı, UVB spektrumunda 308 nm dalga boyunda monokromatik, inkoheran ışık saçan bir cihazdır. Emisyon dalgası sabittir ve tedavinin yapıldığı alan boyunca homojendir. 5x6 cm'lik dikdörtgen şeklindeki büyük başlıkla en fazla 30 cm²'lik alanı tarayabilmektedir. En küçük başlık çapı 1 cm olan 0.8 cm²'lik yuvarlak başlıktır. Güç yoğunluğu 50 miliwatt/cm²'dir. Emisyon 1-90 sn aralığında yapılabilmektedir. Lezyon etrafındaki sağlıklı deri güneş koruyucu veya bez parçası ile korunmalıdır (156).

2.13.12.4.5. Vitiligoda monokromatik excimer lazer/lamba tedavisi

Vitiligoda excimer lazer/ışık tedavisiyle ilgili bu güne kadar bildirilen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Tablo 4) (76,119,150,157-176). 2001 yılında Baltas ve arkadaşları tarafından excimer lazer tedavisinin vitiligoda kullanıldığının bildirilmesinin ardından (150), Spencer ve arkadaşlarının 2002 yılında bildirdikleri çalışmalarında, 12 hastanın 23 vitiligo lezyonu tedavi edilmiş, haftada 3 seans, toplam 4 haftalık tedaviyle lezyonların %82'sinde değişik oranlarda repigmentasyon gözlendiği bildirilmiştir (157).

Genel olarak hem çocuk hem erişkin hastalarda, 1'den 6'ya kadar tüm deri tiplerinde tek başına excimer lazer/lamba tedavisine ya da excimer lazerin diğer tedavilerle kombine edildiği tedavi modalitelerine yanıt alınmaktadır (76,119,150,157-179). Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre; tedavi sıklığı haftada 2 ya da 3 kez olurken, tedavi süreleri de 4 ile 36 hafta arasında değişmektedir (157-163). En iyi yanıt yüz lezyonlarında alınırken, boyun, aksilla ve gövde de tedaviye iyi yanıt vermektedir. Eller, ayaklar, parmaklar ve diğer

kemik çıkıntılarının olduğu alanlarda tedaviye iyi yanıt alınamamaktadır (119,159,162,171,174). Ancak bu dirençli bölgelerde daha yüksek kümülatif dozlar tolere edilebilmektedir (160). Tedaviye yanıt veren hastaların tedavi sonrasında da iyilik hali devam edebilmektedir. Bazı hastalarda repigmentasyonun takipte de devam ettiği gözlenmektedir (162).

Tablo 4. Vitiligoda excimer ışık tedavileri ile ilgili yapılan çalışmalar

Çalışma -yılı	Çalışma türü	Kullanılan cihaz	Hasta sayısı	Tedavi sıklığı (haftada)	Tedavi süresi (hafta)	Ortalama kümülatif doz (J/cm ²)	Sonuçlar
Baltas ve ark. ¹⁵⁰ - 2001	Olgu bildirisi	Excimer lazer	1	2-3	24	70.8	Tama yakın repigmentasyon
Spencer ve ark. ¹⁵⁷ - 2002	Girişimsel çalışma	Excimer lazer	12	3	4		Lezyonların %82'sinde kısmen repigmentasyon
Leone ve ark. ¹⁵⁸ - 2002	Kontrollü olmayan pilot çalışma	Excimer lamba	37	2	12	32	Hastaların %32'sinde mükemmel repigmentasyon,%57'sinde iyi repigmentasyon
Passeron ve ark. ⁷⁶ - 2004	Prospektif, randomize, hasta içi kontrollü çalışma	Excimer lazer	14	2	12	Takrolimusla kombine grupta (1.9-17.4) Monoterapide 3.3-20.2)	Kombine grupta %22 iyi, %70 mükemmel repigmentasyon; monoterapide %10 iyi, %20 mükemmel repigmentasyon
Ostovari ve ark. ¹⁵⁹ - 2004	Prospektif, hasta içi kontrollü çalışma	Excimer lazer	35	2	12	9.8	%26.9 mükemmel repigmentasyon yanıtı, %88.5 tedavi yanıtı
Taneja ve ark. ¹⁶⁰ - 2003	Prospektif	Excimer lazer	15	2	≤30	Yüz-9.3 Aksilla-18.4 El,ayak-73.1	Yüzde hastaların %60'ında mükemmel repigmentasyon, aksillada hastaların%33'ünde mükemmel repigmentasyon
Kawalek ve ark. ¹⁶¹ - 2004	Çift taraflı kör, hasta içi plasebo kontrollü çalışma	Excimer lazer	6	3	8-10		Takrolimusla kombine grupta %50 mükemmel repigmentasyon, plasebo ile kombine grupta %20 repigmentasyon
Hadi ve ark. ¹⁶² - 2004	Retrospektif	Excimer lazer	32	2	15		Lezyonların %52.8'inde mükemmel yanıt
Esposito ve ark. ¹⁶³ - 2004	Kontrollü olmayan pilot çalışma	Excimer lazer	24	2	36		Hastaların % 29'unda mükemmel yanıt

Choi ve ark. ¹⁶⁴ - 2004	Prospektif çalışma	Excimer lazer	69	2	15		Tüm lezyonların %15.7'sinde mükemmel yanıt
Hong ve ark. ¹⁶⁵ - 2005	Hasta içi kontrollü	Excimer lazer DUVB	8	2	10	Yüz:3.96 Gövde: 6.8 Ekstremiteler:4.1 El-ayak:17.3 Parmaklar: 23.3	Lazer tedavisinde lezyonların %30'unda orta, %17'sinde iyi repigmentasyon, DUVB'den etkili
Hofer ve ark. ¹⁶⁶ - 2006	Kontrollü, prospektif	Excimer lazer	24	3	6-10		Hastaların %67'sinde kısmen repigmentasyon, lezyonların %25'inde mükemmel repigmentasyon
Hadi ve ark. ¹⁶⁷ - 2006	Retrospektif	Excimer lazer	97	2	30		Lezyonların %25.5'inde tamamen iyileşme, %50.6'sında mükemmel tedavi yanıtı
Xiang ve ark. ¹⁶⁸ - 2007	Kontrollü olmayan pilot çalışma	Excimer lamba	77	1	24		Lezyonların %30.4'ünde mükemmel repigmentasyon
Casacci ve ark. ¹⁶⁹ - 2007	Hasta içi kontrollü	Excimer lamba DUVB	21	2	24	Excimer lamba: 38.97 DUVB: 59.43	Excimer lamba ile elde edilen ortalama repigmentasyon, DUVB'den fazla
Sassi ve ark. ¹⁷⁰ - 2008	Paralel grup randomize kontrollü çalışma	Excimer lazer	76	2	12	Monoterapi: 8.8 Hidrokortizon 17 bütiratla kombine:	Monoterapi grubu: %16.6 mükemmel repigmentasyon, kombine grupta %42.8 mükemmel yanıt
Al-Otaibi ve ark. ¹⁷¹ - 2009	Kontrollü prospektif çalışma	Excimer lazer	29	2	13		Hastaların %20.7'sinde mükemmel repigmentasyon
Zhang ve ark. ¹¹⁹ - 2010	Açık prospektif	Excimer lazer	36	2	15	10.92±8.18	Lezyonların %61.4'ünde mükemmel yanıt
Le Duff ve ark. ¹⁵³ - 2010	Prospektif, monosentrik, randomize, tek hasta kontrollü	Excimer lazer	17	2	12		Lezyonların %42'sinde kısmen repigmentasyon
Mouzakis ve ark. ¹⁷² - 2011	Olgu serisi	Excimer lazer	3	2	10-20		Tüm hastalarda >%75 repigmentasyon
Do ve ark. ¹⁷³ - 2011	Retrospektif	Excimer lazer	80	2	20.6	36.9	Hastaların %23.8'inde mükemmel repigmentasyon, %20'sinde iyi repigmentasyon yanıtı
Cho ve ark. ¹⁷⁴ - 2011	Retrospektif	Excimer lazer	30	2	13	18.6	Lezyonların %50'sinde mükemmel tedavi yanıtı
Nistico ve ark. ¹⁷⁵ - 2012	Prospektif randomize kontrollü	Excimer lamba	53	2	12	Excimer ışık+E vitamini grubunda: 19.3 Excimer ışık+E vitamini+takrolimus grubunda 21.7	Takrolimusla kombine tedavi alan grupta %70 iyi-mükemmel tedavi yanıtı, Diğer excimer ışık grubunda %55 iyi-mükemmel tedavi yanıtı
Matin ve ark. ¹⁷⁶ - 2014	Retrospektif	Excimer lazer	150	3	10		Excimer lazerle topikal takrolimus kombinasyonunda

							repigmentasyon oranı tek başına excimer lazerden yüksek
--	--	--	--	--	--	--	---

Leone ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmalarında, çalışmamızda kullanılan cihaz olan Excilite® kullanılmıştır. Toplam 37 hastaya 3 ay süreyle haftada 2 seans uygulanan tedavi sonrasında hastaların %57'sinde %50'nin üzerinde repigmentasyon, %32'sinde %75'den fazla repigmentasyon saptanmıştır. 35 hastada repigmentasyonun ilk 8 seansta başladığı bildirilmiştir. Yüz, boyun ve gövdede yerleşen lezyonların tedaviye daha iyi cevap verdiği, ellerin ise tedaviye daha az yanıt verdiği bildirilmiştir (158).

308 nm excimer lazer ve DUVB'nin dalga boyları fotobiyolojik olarak çok yakın olması nedeniyle terapötik etkilerinin benzer olduğu düşünülmektedir. 308 nm excimer lazer ve DUVB tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (165,169).

Casacci ve arkadaşlarının 2003-2005 yılları arasında yaptıkları çalışmalarında ise vitiligoda Excilite® cihazı ile DUVB'nin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Simetrik lezyonları olan 21 hastaya, vücudun bir yarısına DUVB diğer yarısına Excilite® tedavisi uygulanmış, 6 aylık tedavi sonunda Excilite® tedavisiyle elde edilen ortalama repigmentasyon oranının DUVB'den daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, DUVB tedavisine kıyasla monokromatik excimer ışık tedavisinde repigmentasyonun daha kısa sürede başladığı, bunun da hasta motivasyonunu ve uyumunu sağlayarak tedavide önemli bir yeri olabileceği bildirilmiştir. Tedavi edilen vitiligo yamalarında ulaşılan ortalama kümülatif UV

dozu monokromatik excimer ışık tedavisinde (38.97 J/cm^2), DUVB'ye göre (59.43 J/cm^2) daha düşük bulunmuştur (169).

Hong ve arkadaşlarının çalışmasında da DUVB ve excimer lazer tedavisinin etkinliği kıyaslanmış, excimer lazer tedavisi DUVB tedavisine kıyasla daha hızlı ve daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmada DUVB'yi de kapsayan konvansiyonel fototerapiye yanıt alınamış hastalarda excimer lazer tedavisine 20 seansta yanıt alınmıştır (165).

UVB'nin inflamatuvar dermatozlardaki majör etki mekanizması epidermisi infiltre eden T lenfositlerdeki sitotoksik etkidir, buradaki hücre ölüm mekanizmasının programlanmış hücre ölümü olan apopitoz olabileceği düşünülmektedir (165,169,177). Novak ve arkadaşlarının çalışmasında T hücrelerine in vitro olarak excimer lazer ve DUVB uygulanmış, aynı dozda excimer lazerin DUVB'ye kıyasla daha fazla sayıda hücrede apopitoza neden olduğu gözlenmiştir. Excimer lazerin kıl foliküllerinde muhafaza edilmiş melanosit proliferasyonu ve göçünü uyarmada da daha etkili olduğu düşünülmektedir (177). Excimer lazer tedavisiyle T hücre apopitozunun DUVB'ye kıyasla daha fazla indüklenmesi klinik etkisinin daha fazla olmasını desteklemektedir (165,169,177).

Excimer lazer tedavisi topikal steroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, vitamin D analogları ve cerrahi tedavi gibi diğer vitiligo tedavileriyle kombine edilebilmektedir (76,170,172,175,176).

Soliman ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligoda excimer ışık monoterapisi ile excimer ışık ve topikal antioksidan bir jel olan Vitiskin® kombinasyonunun etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi alan grupta iyileşme oranları monoterapi grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (178).

Jang ve arkadaşlarının çalışmasında 5'i segmental, 9'u fokal vitiligolu 14 hastaya 12 hafta süreyle haftada 2 seans excimer lazer tedavisi ve beraberinde 0.3 mg/kg/gün oral prednizolon (ilk 4-8 hafta) ve topikal takrolimus %0.01 pomad tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada fokal ve segmental tip vitiligoda tedavi etkinliği açısından fark bulunmamıştır (179).

Vitiligoda excimer lazer tedavisiyle topikal kalsipotriol kombinasyonunun etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (172,180). Mouzakis ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviye dirençli vitiligosu olan 3 hastaya haftada 2 seans excimer lazer ve günde 2 kez topikal kalsipotriol uygulanmış, hastaların ikisinde 20 seans veya daha önce %75'den fazla repigmentasyon gözlenmiştir (172). Goldinger ve arkadaşlarının çalışmasında ise vitiligolu 10 hastanın simetrik lezyonlarına tek başına excimer lazer ya da excimer lazer+topikal kalsipotriol uygulanmış, 24 seans sonra iki tedavi arasında repigmentasyon oranları farklı bulunmamıştır (180).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde vücut yüzey alanının %20'den azının tutulduğu lokalize vitiligolu hastaların tedavisinde 308-nm excimer lamba (Excilite μ°) cihazı güncel bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Vitiligo tedavisinde mikrofototerapi monoterapi olarak veya topikal tedavilerle birlikte kullanılmaktadır. Bizim çalışmamıza 308 nm excimer lamba ve mikrofototerapiye ek olarak topikal klobetazol 17-propiyonat %0.05 pomad veya takrolimus %0.1 pomad ile tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda, Eylül 2013-Eylül 2014 tarihleri arasında kliniğimizde lokalize vitiligo nedeniyle mikrofototerapi başlanarak 24 seansı tamamlamış hastaların tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma öncesinde GÜTF etik kurul onayı alınmıştır. (08/12/2014 -543)

Çalışmamızda etkinliği değerlendirilen CE sertifikasına (European Conformity) sahip Excilite μ° mikrofototerapi aleti 308 nm'de zirve ışıması olan excimer ışık veren lazer dışı bir cihazdır (Resim 1). Cihazın ışıma alanı 0.8 cm²'den 30cm²'ye kadar değişebilmektedir. Cihazın ekranında bulunan entegre dijital zamanlayıcı ile tedavi süresi ayarlanabilmektedir. 1 sn'de vereceği UV dozu 50 mJ/cm², 2 sn'de 100 mJ/cm², maksimum değer olan 90 sn'de 4500 mJ/cm² şeklindedir. Klinik yanıt ve hastada ortaya çıkan yan etkilere bağlı olarak devam eden seanslarda tedavi süresi arttırılabilmektedir.



Resim 1. Kliniğimizdeki excimer lamba cihazı

Kliniğimizde uygulanan standart tedavi programı haftada 2 seans (pazartesi-perşembe veya salı- cuma günleri) şeklindedir. Hastanın mikrofototerapiye ek olarak takrolimus %0.1 pomad veya klobetazol 17-propiyonat %0.05 pomad gibi topikal bir tedavi alıp almayacağı da tedaviyi planlayan poliklinik doktoru tarafından belirlenmektedir. Mikrofototerapi ile birlikte topikal tedavi alan hastalar mikrofototerapi aldıkları günler haricinde topikal tedaviyi doktor tarafından gösterilen şekilde günde 2 kez uygulamaktadırlar. Bununla birlikte topikal steroid tedavisi alan hastaların, yan etkilerin önlenmesi için her 3 haftalık kullanımdan sonra tedaviye 1 hafta ara vermeleri sağlanmıştır. Kliniğimizde yan etki potansiyeli nedeniyle hiçbir hastada yüz bölgesine klobetazol 17-propiyonat uygulanmamaktadır.

Tedavi öncesinde minimal eritem dozunun belirlenmesi amacıyla güneş görmeyen bir vücut bölgesine cihazın özel başlığıyla uygulanan ardışık UV dozlarının derideki etkisi 24 saat sonra değerlendirilerek MED değeri belirlenmektedir. Kliniğimizde uyguladığımız tedavi şemasına göre tedaviye MED'in yarı dozu ile başlanmakta, hafif eritem oluşuncaya kadar her seansta MED'in yarısı kadar doz artışı yapılmaktadır. 24 saatten uzun süren eritem varlığında doz aynen devam edilmekte, semptomatik eritem (ağrı, yanma) ya da bül oluştuğunda tedavi 1-2 kez atlanmakta, tedavi tekrar başladığında ise son dozun %20'si kadar azaltılmaktadır. Tedavi boyunca hasta UV soğurucu gözlük kullanmaktadır. Gözlenen yan etkiler hasta takip kartlarına kaydedilmektedir.

Kliniğimizde hastaların tedavi öncesi ve 24 seans sonrasında tedavi yanıtını göstermek amacıyla rutin olarak lezyon fotoğrafları, modeli Nikon D3000+18-55 mm DX, çözünürlüğü 10.2 megapixel olan dijital fotoğraf makinesi ile çekilmekte ve arşivlenmektedir.

3.1. Çalışmamızda yer alan hastaların özellikleri

Çalışmamızdaki hastalar GÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurarak mikrofototerapi yapılmak üzere fototerapi ünitesine yönlendirilmiş, tedavi ile ilgili olarak bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onamları alınmış ve tedaviye en az 24 seans boyunca devam etmiş 18-65 yaş arası lokalize vitiligolu hastalardır. Özgeçmişlerinde melanom veya başka bir deri kanseri öyküsü bulunan, kseroderma pigmentozum, polimorf ışık erüpsiyonu, solar ürtiker, kronik aktinik dermatit, lupus eritematozus, porfiriya kutan tarda gibi fotodermatozlardan biri veya birden fazlasına sahip olanlar, gebe veya emziren kadınlar, tedaviden en

az 4 hafta öncesine kadar başka bir fototerapi almış olan ya da tedaviyle birlikte herhangi bir immünsüpresif tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Hasta seçimi

Eylül 2013 –Eylül 2014 tarihleri arasında kliniğimizde mikrofoterapi yapılan tüm hastaların listesine ulaşıldı, 24 seansı tamamlamış hastalar yalnızca mikrofoterapi almış olanlar, mikrofoterapi+klobetazol 17-propionat tedavisi almış olanlar, mikrofoterapi+topikal takrolimus %0.1 tedavisi almış olanlar olmak üzere üç grup olarak ele alındı. Üç grubun tedavi öncesi ve sonrası resimleri dijital morfometrik analizle karşılaştırılarak tedavi etkinliğinin belirlenmesi planlandığı için vücut bölgeleri *yüz, gövde, el-ayak, ekstremit*e olmak üzere gruplandırıldı. Yüzde lezyon olan hastalarda klobetazol 17-propionat kullanılmadığı için bu hasta grubundan Excilite $\mu^{\text{®}}$ ve Excilite $\mu^{\text{®}}$ +takrolimus %0.1 olarak iki tedavi grubu oluşturuldu. Gövde, el-ayak, ekstremit hasta gruplarında ise Excilite $\mu^{\text{®}}$, Excilite $\mu^{\text{®}}$ +takrolimus %0.1 pomad ve Excilite $\mu^{\text{®}}$ +klobetazol 17-propionat %0.05 pomad şeklinde 3 tedavi grubu oluşturuldu. Sonuçta yüzde iki; gövde, el-ayak, ekstremit hasta gruplarında üç tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmeleri yapıldı. Yüz hastaları yüz gruplarına dahil edildikten sonra her hastada farklı vücut bölgelerinde kombinasyonlar olabileceği için her hasta randomize olarak tedavi aldığı vücut bölgelerinden birinin grubuna dahil edildi.

3.3. Çalışma planı

Çalışmamızda kliniğimiz arşivinden hasta bilgileri ve tedavi şemasının kaydedildiği fototerapi kartlarından şu bilgiler temin edildi;

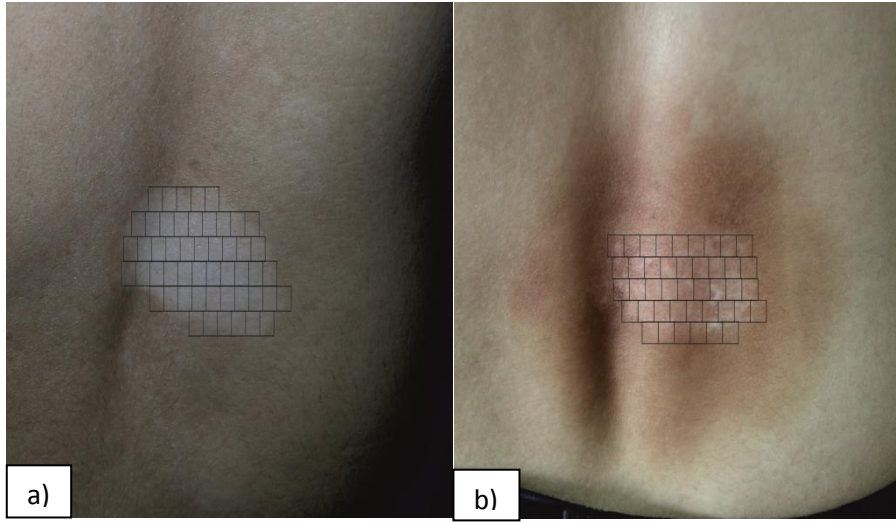
- 1- Yaş
- 2- Cinsiyet
- 3- Deri fototipi
- 4- Hastalık süresi
- 5- Otoimmün hastalık (tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, alopesi areata)
- 6- Ailede vitiligo öyküsü
- 7- Kümülatif UV dozu
- 8- Yan etkiler

Kliniğimiz resim arşivinden de tedavi öncesi ve 24 seans sonrasında çekilen resimler temin edilerek, fotoğrafların Corel Draw X7 bilgisayar programı yardımıyla ölçeklendirilip iyileşme oranlarının saptanması ve tedavi gruplarının kıyaslanması amaçlandı.

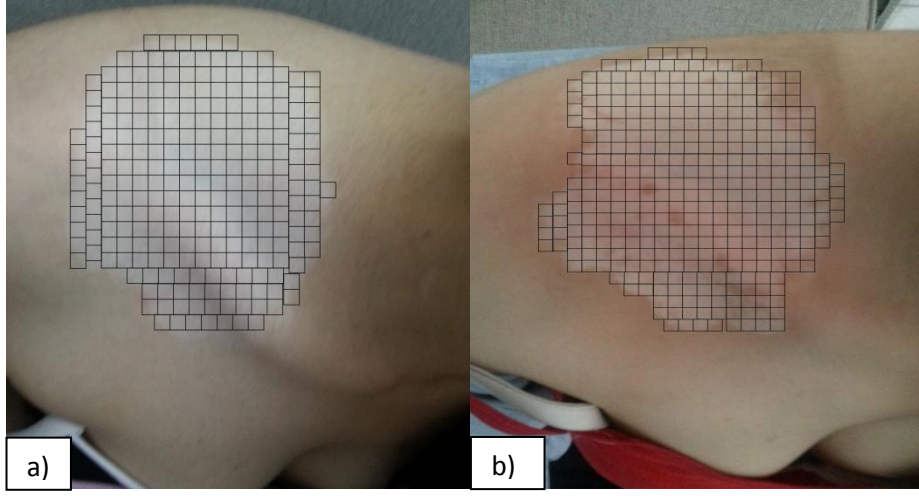
3.3. Resim analizi

Hastaların aynı açı ve uzaklıktan çekilmiş resimleri seçildikten sonra tedavi öncesi ve sonrası resimler gerektiğinde bilgisayar ekranında yaklaştırılıp uzaklaştırılarak lezyon boyutlarının eşitlenmesi sağlandı. Tedavi öncesi ve sonrası resimler Corel Draw X7 bilgisayar programı yardımı ile çekilen resimler karelendirilerek [her bir kare=25 birimkare], lezyonlardaki düzelme morfolometrik analiz kullanılarak kaydedildi. Kullanılan yöntemin hassasiyetini arttırmak amacıyla tedavi öncesi lezyona yerleştirilen aynı kareler tedavi sonrasına da

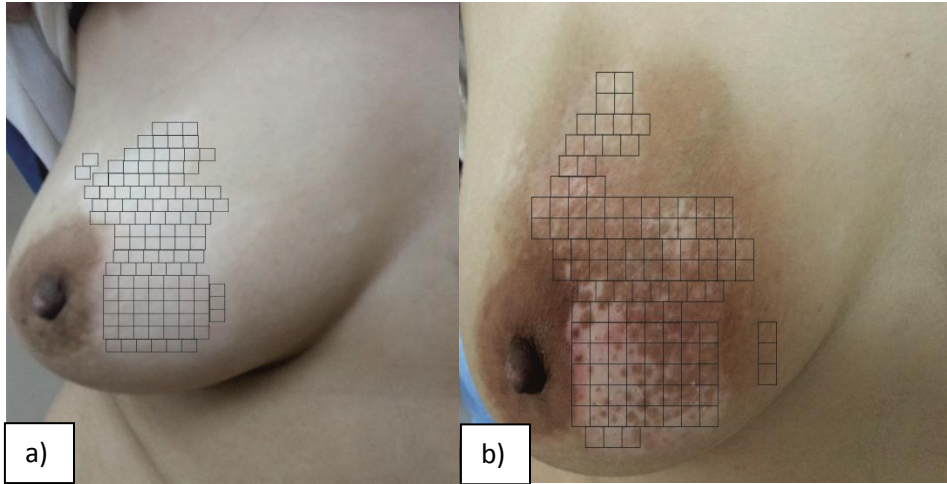
yerleştirildi. İyileşen kareler tedavi sonrası resimden silindi ve kalan kareler sayıldı. İçi tam dolu olmayan karelerdeki lezyon ise geometrik hesaplamalarla değerlendirildi: örneğin karenin beşte ikisi dolu ise $25 \times 2/5 = 10$ birimkare) Bu program yardımıyla lezyonların iyileşme yüzdeleri hesaplandı. Örneğin tedavi öncesi 275 birimkare, tedavi sonrası 95 birimkare olan bir hastada iyileşme yüzdesi %65 olarak hesaplandı. Hastalarımızın resimlerinden örnekler Resimler 2-8’de gösterilmiştir.



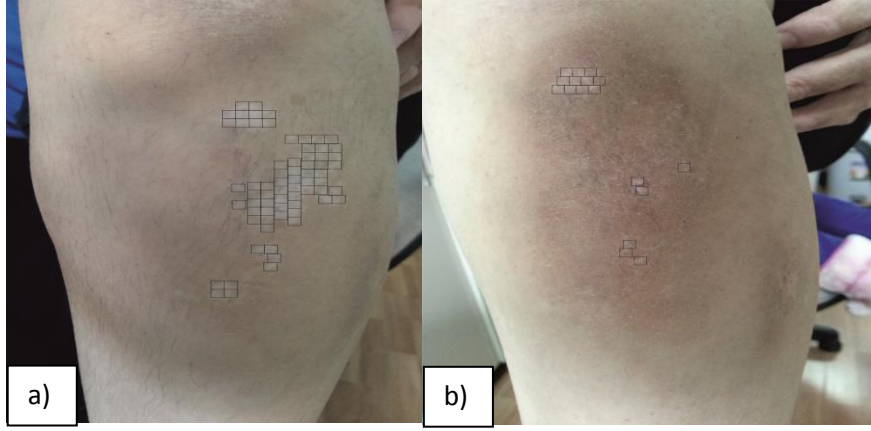
Resim 2. a) Tedavi öncesi-1100 birimkare b) Tedavi sonrası-300 birimkare
İyileşme oranı: %73



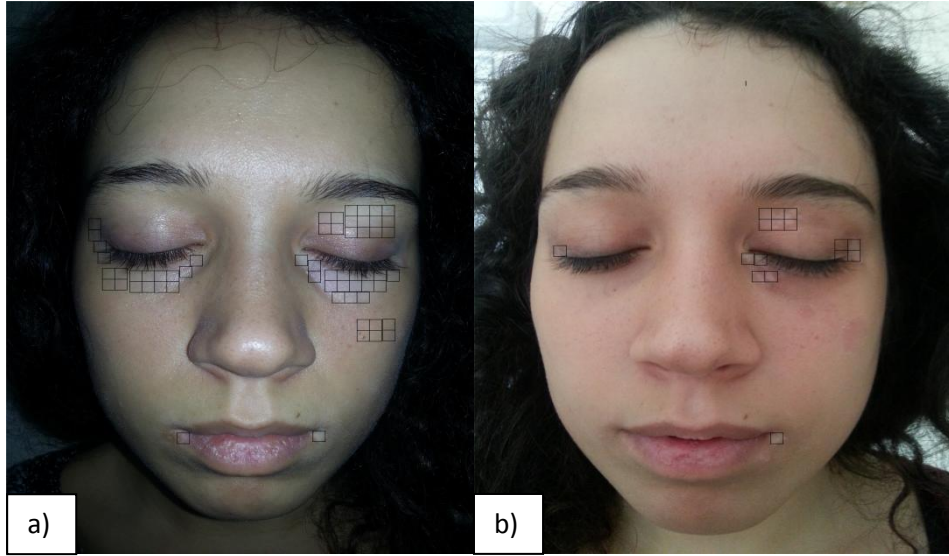
Resim 3. a) Tedavi öncesi-6350 birimkare b) Tedavi sonrası-5300 birimkare
İyileşme oranı: %17



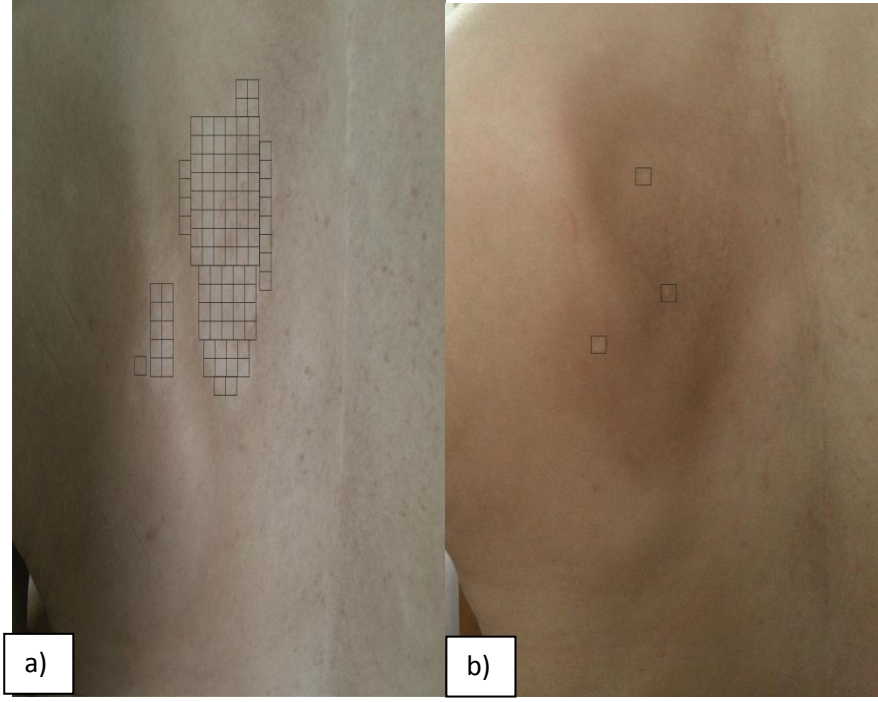
Resim 4. a) Tedavi öncesi-3025 birimkare b) Tedavi sonrası-360 birimkare
İyileşme oranı: %88



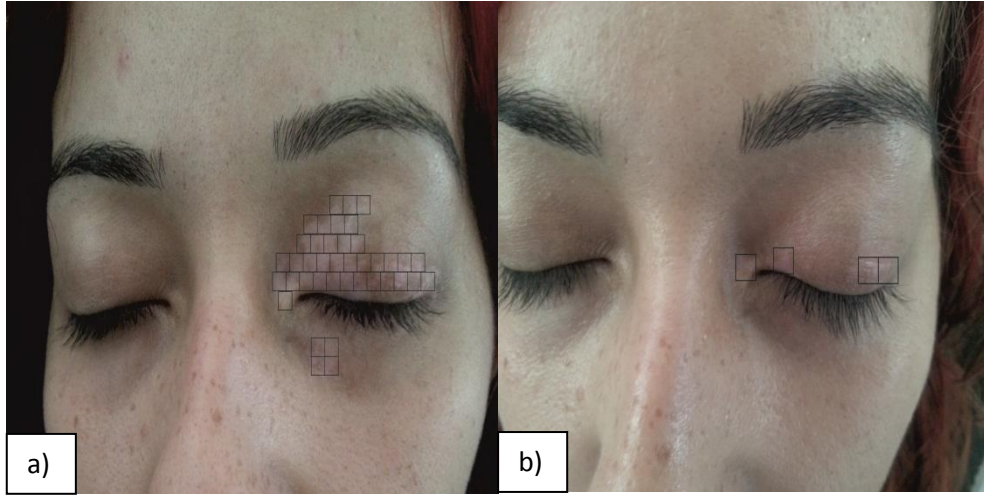
Resim 5. a) Tedavi öncesi-925 birimkare b) Tedavi sonrası-225 birimkare
İyileşme oranı: %76



Resim 6. a) Tedavi öncesi-1145 birimkare b) Tedavi sonrası-400 birimkare
İyileşme oranı: %65



Resim 7. a) Tedavi öncesi-500 birimkare b) Tedavi sonrası-25 birimkare
İyileşme oranı: %95



Resim 8. a) Tedavi öncesi-650 birimkare b) Tedavi sonrası-55 birimkare
İyileşme oranı: %92

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve oranı şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testiyle değerlendirildi.

İyileşme yüzdeleri yönünden tedavi grupları arasındaki farkın diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ olarak saptanan tüm değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t istatistikleri hesaplandı.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için bu çalışmada Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

4- BULGULAR

4.1 Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri

4.1.1. Olgularımızın demografik özellikleri

Hastalar excimer lamba monoterapisi alan grup (excimer lamba grubu) (n=30), excimer lamba+topikal takrolimus %0.1 pomad tedavisi alan grup (excimer lamba+takrolimus grubu) (n=29), excimer lamba+topikal klobetazol 17-propiyonat %0.05 pomad tedavisi alan grup (excimer lamba+kortikosteroid grubu) (n=23), olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo-5’de gösterilmiştir.

Excimer lamba grubunda yaş ortalaması 32.8, excimer lamba+takrolimus grubunda 30.6, excimer lamba+kortikosteroid grubunda 32.9’dur. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,507$).

Excimer lamba grubunda 11 erkek, 19 kadın; excimer lamba+takrolimus grubunda 8 erkek, 21 kadın; excimer lamba+kortikosteroid grubunda 7 erkek, 16 kadın hasta bulunmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,746$).

4.1.2. Olgularımızın klinik özellikleri

Excimer lamba grubunda deri fototipi 3 olan hasta sayısı n=22, deri fototipi 4 olan hasta sayısı n=3, deri fototipi 2 olan hasta sayısı n=5; excimer lamba+takrolimus grubunda deri fototipi 3 olan hasta sayısı n=26, deri fototipi 4 olan hasta sayısı n=3; excimer lamba+kortikosteroid grubunda deri fototipi 3 olan hasta sayısı n=17, deri fototipi 4 olan hasta sayısı n=3, deri fototipi 2 olan hasta sayısı n=3'tü. Gruplar arasında deri fototipi dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,098$).

Hastalık süreleri; excimer lamba grubunda 2-276 ay, excimer lamba+kortikosteroid grubunda 6-360 ay, excimer lamba+takrolimus grubunda 3-192 ay şeklinde dağılım göstermekteydi, bununla birlikte gruplar arasında medyan hastalık süreleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,295$).

Gruplar otoimmün hastalık açısından değerlendirildiğinde excimer lamba grubunda hastaların %30'unda ($n=9$), excimer lamba+takrolimus ve excimer lamba+kortikosteroid gruplarında hastaların sırasıyla %27.8 ve %34.8'inde ($n=8$) otoimmün hastalık bulunmaktaydı. Tiroid hastalığı, hastaların %23'ünde ($n=19$) bulunmaktaydı. Pernisiyöz anemi hastaların %8.5'inde ($n=7$) saptandı. Gruplar arasında otoimmün hastalık görülme sıklıkları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,853$). Excimer lamba grubunda 6 hastada (%20) otoimmün tiroid hastalığı, 3 hastada (%10) pernisiyöz anemi görülürken, excimer lamba+takrolimus grubunda 6 hastada (%20.6) otoimmün tiroid hastalığı, 1 hastada (%3.4) pernisiyöz anemi, 1 hastada (%3.4) alopesi areata; excimer lamba+kortikosteroid grubunda 7 hastada (%30.4) otoimmün tiroid hastalığı, 3 hastada (%13) pernisiyöz anemi bulunmaktaydı.

Hastaların %15.9'unda (n=13) ailede vitiligo öyküsü bulunmaktaydı. Excimer lamba grubunda hastaların %16.7'sinde (n=5), excimer lamba+takrolimus grubunda hastaların %13.8'inde (n=4), excimer lamba+kortikosteroid grubunda hastaların %17.4'ünde (n=4), ailede vitiligo öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında aile öyküsü yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,928).

Hastaların %85'i (n=70) daha önceden en az bir tedavi almıştı. Gruplar arasında daha önce tedavi alma sıklıkları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,499).

Kaydedilen yan etkiler semptomatik eritem ve bül oluşumuydu. Hastaların %14.6'sında (n=12) semptomatik eritem ve/veya bül oluşumu görüldü. Gruplar arasında yan etki görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,247).

Tablo 5. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Excimer lamba (n=30)	Excimer lamba+takrolimus (n=29)	Excimer lamba+ kortikosteroid (n=23)	p-değeri
Yaş (yıl)	32,8±8,6	30,6±7,8	32,9±8,0	0,507†
Cinsiyet				0,746‡
<i>Erkek</i>	11 (%36,7)	8 (%27,6)	7 (%30,4)	
<i>Kadın</i>	19 (%63,3)	21 (%72,4)	16 (%69,6)	
Deri fototipi				0,098¶
"2"	5 (%16,7)	-	3 (%13,0)	
"3"	22 (%73,3)	26 (%89,7)	17 (%74,0)	
"4"	3 (%10,0)	3 (%10,3)	3 (%13,0)	
Hastalık süresi (ay)	36 (2-276)	48 (3-192)	84 (6-360)	0,295\$
Otoimmün hastalık				
Var	9 (%30,0)	8 (%27,6)	8 (%34,8)	0,853‡
Yok	21(%70,0)	21 (%72,4)	17 (%65,2)	
Aile öyküsü				
Var	5 (%16,7)	4 (%13,8)	4 (%17,4)	0,928¶
Yok	25(%83,3)	25(%86,2)	19 (%82,6)	
Tedavi öyküsü				
Var	27 (%90,0)	23 (%79,3)	20 (%87,0)	0,499¶
Yok	3 (%10,0)	6 (%20,7)	3(%13,0)	
Yan etki				
Var	7(%23,3)	3 (%10,3)	2 (%8,7)	0,247¶
Yok	23 (%76,6)	26 (%89,7)	21 (%91,3)	

† Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), ‡ Pearson'un Ki-Kare testi, ¶ Olabilirlik Oran testi, \$ Kruskal Wallis testi.

Olgularımız lezyon lokalizasyonuna göre el-ayak, ekstremitte, gövde, yüz olmak üzere gruplandırıldılar. Excimer lamba+kortikosteroid grubunda yüz lezyonu olan hasta bulunmamaktadır. Grupların lezyon lokalizasyonlarına göre değerlendirilmesi Tablo 6 ve Şekil 1’de gösterilmiştir.

El-ayak lezyonu olan hasta sayısı; excimer lamba grubunda 7, excimer lamba+takrolimus grubu ve excimer lamba+kortikosteroid grubunda 8’di. Gruplar arasında el-ayak lezyonu olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,654$).

Ekstremitte lezyonu olan hasta sayısı; excimer lamba grubunda 4, excimer lamba+takrolimus grubunda 5 ve excimer lamba+kortikosteroid grubunda 7’ydi. Gruplar arasında ekstremitte lezyonu olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,276$).

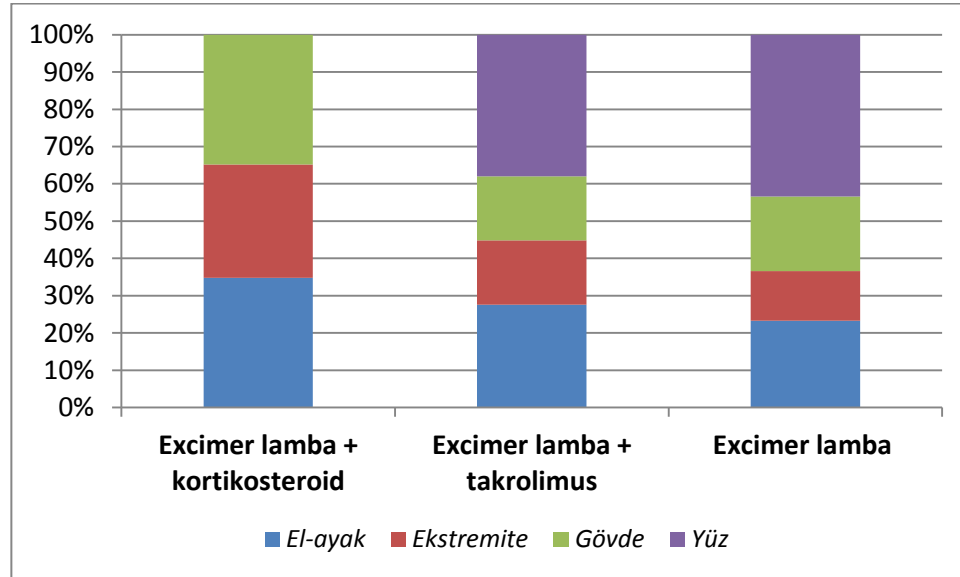
Gövde lezyonu olan hasta sayısı; excimer lamba grubunda 6, excimer lamba+takrolimus grubunda 5, excimer lamba+kortikosteroid grubunda 8’di. Gruplar arasında gövde lezyonu olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,289$).

Excimer lamba grubunda yüz lezyonu olan hasta sayısı 13 iken, excimer lamba+takrolimus grubunda arasında yüz lezyonu olan hasta sayısı 11’di. Gruplar arasında yüz lezyonu olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,673$).

Tablo 6. Olguların lezyon lokalizasyonlarına göre dağılımı

	Excimer lamba (n=30)	Excimer lamba+takrolimus (n=29)	Excimer lamba+ Kortikosteroid (n=23)	p-değeri †
El-ayak	7 (%23,3)	8 (%27,6)	8 (%34,8)	0,654
Ekstremitte	4 (%13,3)	5 (%17,2)	7 (%30,4)	0,276
Gövde	6 (%20,0)	5 (%17,2)	8 (%34,8)	0,289
Yüz	13 (%43,3)	11 (%37,9)	-	0,673

† Pearson'un Ki-Kare testi.



Şekil1. Tedavi gruplarında lezyon lokalizasyonlarının dağılımı

4.2 İyileşme oranları

4.2.1. Gruplara göre iyileşme oranları

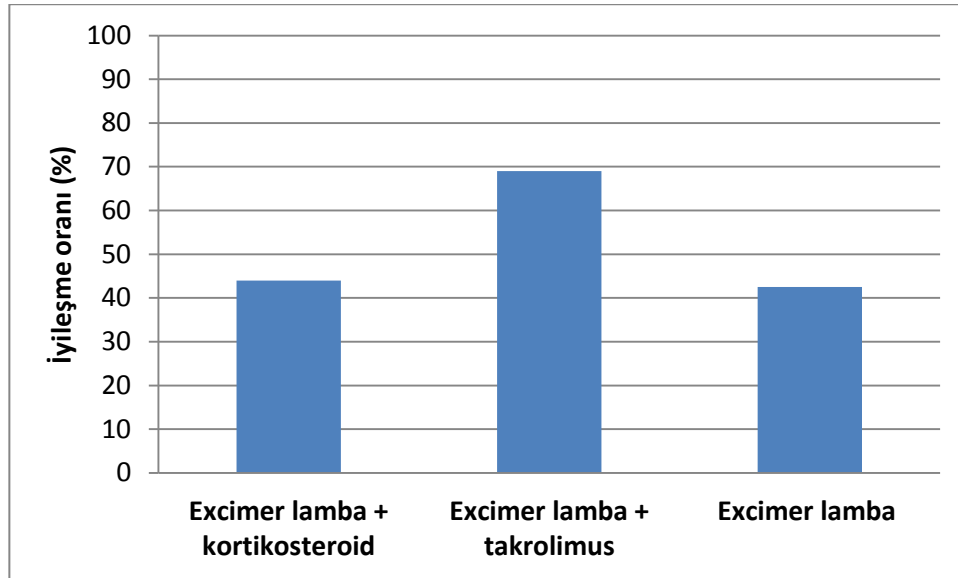
Medyan iyileşme oranı excimer lamba grubunda %42.5, excimer lamba+takrolimus grubunda %69, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %44'dü. Excimer lamba+takrolimus grubunun iyileşme oranı diğer iki gruptan iyileşme oranı bakımından daha yüksekti (p=0,032 ve p=0,008). Excimer lamba

ve excimer lamba+kortikosteroid grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,726$). Gruplara göre olguların iyileşme oranları Tablo 7 ve Şekil 2’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplara göre olguların iyileşme oranları

Gruplar	İyileşme oranı (%)
Excimer lamba	42,5 (2-99) ^b
Excimer lamba+takrolimus	69 (6-100) ^{a,b}
Excimer lamba+kortikosteroid	44 (4-100) ^a
p-değeri	0,042[†]

[†] Kruskal Wallis testi, a: Excimer lamba+kortikosteroid grubu ile excimer lamba+takrolimus grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,032$), b: Excimer lamba ve excimer lamba+takrolimus grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,008$).



Şekil 2. Gruplara göre olguların iyileşme oranları

4.2.2. Lezyon lokalizasyonlarına göre iyileşme oranları

Lezyon lokalizasyonlarına göre iyileşme oranları Tablo 8 ve Şekil 3’de gösterilmiştir.

4.2.2.1 Lezyon lokalizasyonlarına göre iyileşme oranlarının grup içinde değerlendirilmesi

Excimer lamba grubunda medyan iyileşme oranları el-ayak lezyonu olan hastalarda %15, ekstremitte lezyonu olan hastalarda %19, gövde lezyonu olan hastalarda %53.5, yüz lezyonu olan hastalarda %57’ydi. Bu grupta el-ayağa göre sırasıyla; gövde ve yüzde ($p=0,004$ ve $p<0,001$), ekstremitteye göre sırasıyla; gövde ve yüzde iyileşme düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$ ve $p<0,001$).

Excimer lamba+takrolimus grubunda medyan iyileşme oranları el-ayak lezyonu olan hastalarda %32.5, ekstremitte lezyonu olan hastalarda %62, gövde lezyonu olan hastalarda %95, yüz lezyonu olan hastalarda %88’di. Bu değerlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde el-ayağa göre sırasıyla; gövde ve yüzde ($p<0,001$ ve $p<0,001$), ekstremitteye göre sırasıyla; gövde ve yüzde iyileşme düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$ ve $p<0,001$).

Excimer lamba+kortikosteroid grubunda medyan iyileşme oranları el-ayak lezyonu olan hastalarda %36.5, ekstremitte lezyonu olan hastalarda %45, gövde lezyonu olan hastalarda %58.5’di. Bu lokalizasyonlarda medyan iyileşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,312$).

4.2.2.1 Lezyon lokalizasyonlarına göre iyileşme oranlarının gruplar arasında değerlendirilmesi

El-ayak lezyonu olan hastalarda medyan iyileşme oranları; excimer lamba grubunda %15, excimer lamba+takrolimus grubunda %32.5, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %36.5'ti. El-ayak lezyonu olan hastalarda gruplar arasında medyan iyileşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,730$).

Ekstremit lezyonu olan hastalarda medyan iyileşme oranları; excimer lamba grubunda %19, excimer lamba+takrolimus grubunda %62, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %45'ti. Ekstremit lezyonu olan hastalarda gruplar arasında medyan iyileşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,086$).

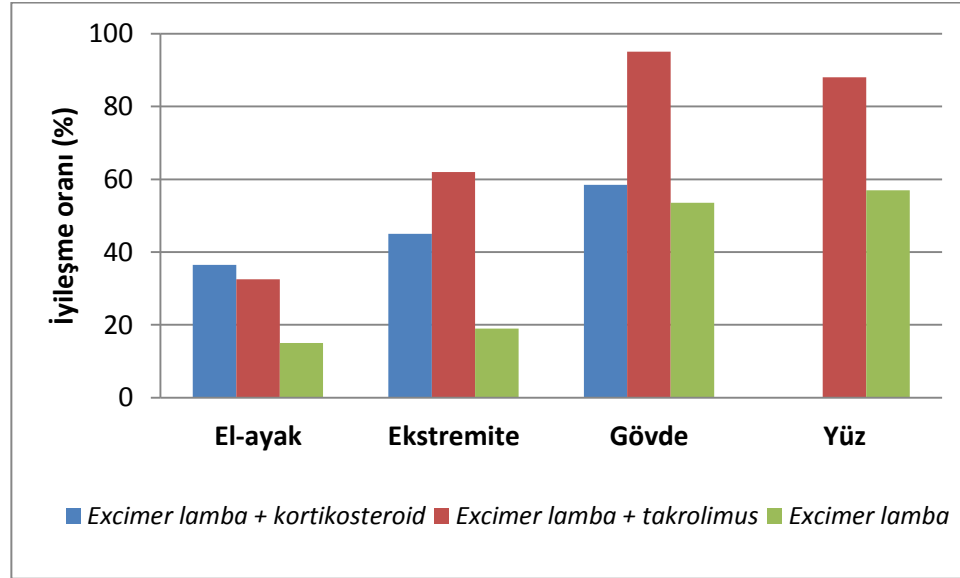
Gövde lezyonu olan hastalarda medyan iyileşme oranları; excimer lamba grubunda %53.5, excimer lamba+takrolimus grubunda %95, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %58.5'ti. Gövde lezyonu olan hastalarda gruplar arasında medyan iyileşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,123$).

Yüz lezyonu olan hastalarda medyan iyileşme oranları; excimer lamba grubunda %57, excimer lamba+takrolimus grubunda ise %88'di. Excimer lamba+takrolimus grubunda medyan iyileşme oranı excimer lamba grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$).

Tablo 8. Lokalizasyonlara ve gruplara göre olguların iyileşme oranları (%).

	Excimer lamba	Excimer lamba+takrolimus	Excimer lamba+kortikosteroid	p-değeri †
El-ayak	15 (2-59) ^{a,b}	32,5 (6-43) ^{a,b}	36,5 (4-80)	0,730¶
Ekstremitte	19 (6-32) ^{c,d}	62 (29-86) ^{c,d}	45 (15-100)	0,086¶
Gövde	53,5 (20-89) ^{a,c}	95 (56-97) ^{a,c}	58,5 (18-100)	0,123¶
Yüz	57 (18-99) ^{b,d}	88 (63-100) ^{b,d}	-	0,008\$
p-değeri ‡	0,013¶	<0,001¶	0,312¶	

† Lokalizasyonlara göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Gruplar içerisinde lokalizasyonlar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ Kruskal Wallis testi, \$ Mann Whitney U testi, a: El-ayak ile gövde arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$), b: El-ayak ile yüz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), c: Ekstremitte ile gövde arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$), d: Ekstremitte ile yüz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).



Şekil 3. Lokalizasyonlara ve gruplara göre olguların iyileşme oranları

4.3 Tedavi gruplarının kümülatif UV dozları açısından değerlendirilmesi

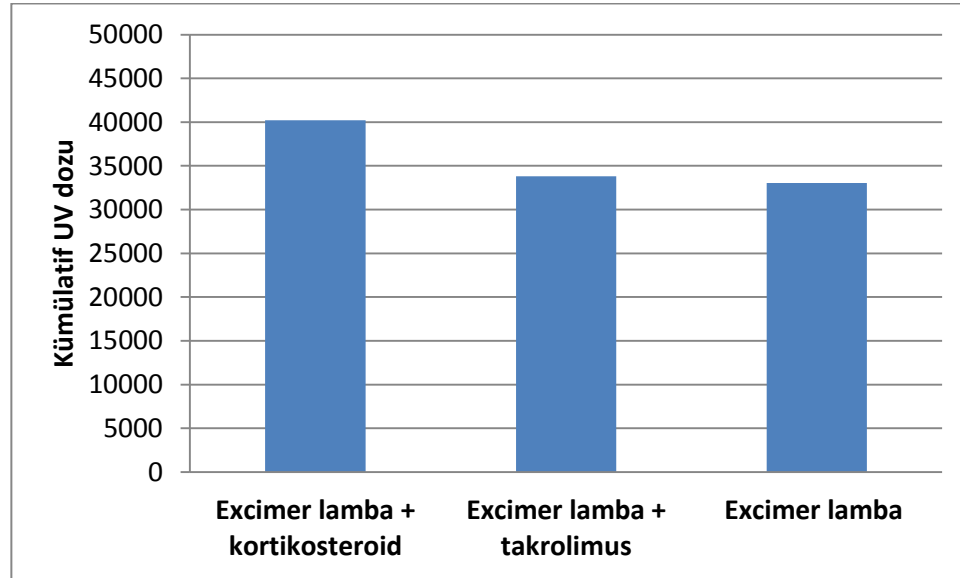
Kümülatif UV dozları excimer lamba grubunda 33050 mJ/cm^2 , excimer lamba+takrolimus grubunda 33800 mJ/cm^2 , excimer lamba+kortikosteroid grubunda 40200 mJ/cm^2 ydi. Excimer lamba ve excimer lamba+takrolimus

gruplarının kümülatif UV dozu excimer lamba+kortikosteroid grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Kümülatif UV dozu bakımından excimer lamba ve excimer lamba+takrolimus grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,730$). Gruplara göre kümülatif UV dozları Tablo 9 ve Şekil 4’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Tedavi gruplarının kümülatif UV dozları

Gruplar	Kümülatif UV dozu (mJ/cm ²)
Excimer lamba+kortikosteroid	40200 (22600-47550) ^{a,b}
Excimer lamba+takrolimus	33800 (14500-44500) ^a
Excimer lamba	33050 (13200-44300) ^b
p-değeri	<0,001†

† Kruskal Wallis testi, a: Excimer lamba+kortikosteroid grubu ile excimer lamba+takrolimus grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Excimer lamba+kortikosteroid grubu ile excimer lamba grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).



Şekil 4. Tedavi gruplarının kümülatif UV dozları

4.4 Yaş, hastalık süresi ve diğer parametrelerin iyileşme oranlarına etkisi

Yaş, hastalık süresi ve klinik parametrelerin iyileşme oranlarına etkisi Tablo 10'da gösterilmektedir.

Çalışmamızdaki toplam 26 erkek hastanın medyan iyileşme oranı %41.5 iken geriye kalan 56 kadın hastanın medyan iyileşme oranı %56.5'ti. Cinsiyet ile iyileşme yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmedi ($p=0,293$).

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 18-49 yaş aralığındaydı. Yaş ile iyileşme yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,257$ ve $p=0,020$).

Hastalarımızın hastalık süresi 2 ay ile 360 ay arasında değişmekteydi. Hastalık süresi ile iyileşme yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,266$ ve $p=0,016$).

Hastalarımızın kümülatif UV dozları 13200 mJ/cm^2 ile 47550 mJ/cm^2 aralığında değişmekteydi. Kümülatif UV dozu ile iyileşme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,487$ ve $p=0,020$).

Yaş, hastalık süresi ve kümülatif UV dozu ile iyileşme oranı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Demografik ve klinik özelliklere göre iyileşme oranları

Değişkenler	n	İyileşme oranı (%)	p-değeri
Cinsiyet			0,293†
<i>Erkek</i>	26	41,5 (2-100)	
<i>Kadın</i>	56	56,5 (2-100)	
Deri fototipi			0,968‡
"2"	8	45 (2-100)	
"3"	65	45 (2-100)	
"4"	9	57 (6-98)	
Bölge			<0,001‡
<i>El-ayak</i>	23	32 (2-80) ^{a,b}	
<i>Ekstremit</i>	16	42 (6-100) ^c	
<i>Gövde</i>	19	69 (18-100) ^a	
<i>Yüz</i>	24	82 (18-100) ^{b,c}	
Tedavi öyküsü			0,203†
<i>Yok</i>	12	65 (18-100)	
<i>Var</i>	70	45 (2-100)	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi, a: El-ayak ile gövde arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: El-ayak ile yüz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c: Ekstremit ile yüz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,004$).

Tablo 11. Yaş, hastalık süresi ve kümülatif UV dozu ile iyileşme oranı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

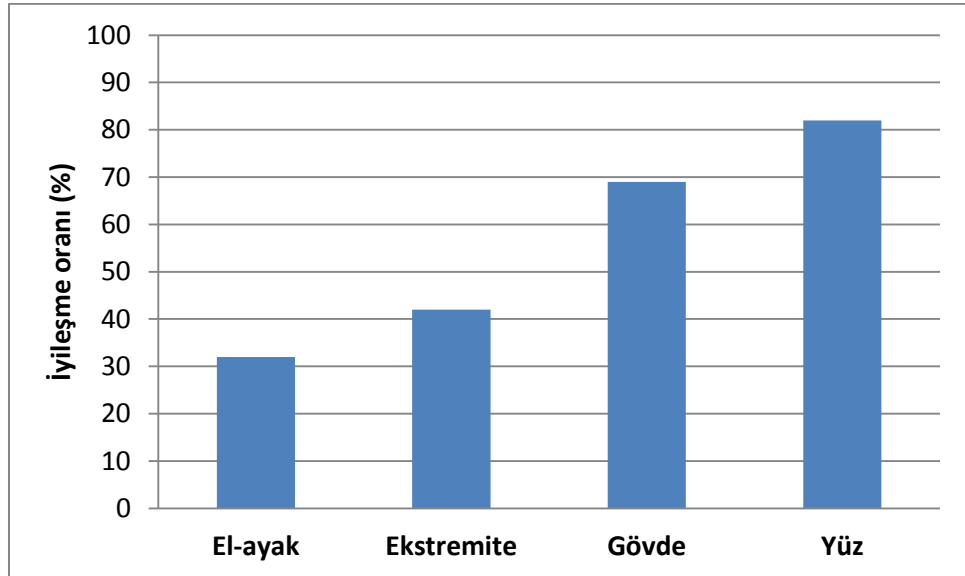
Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Yaş	-0,257	0,020
Hastalık süresi	-0,266	0,016
Kümülatif UV dozu	-0,487	<0,001

† Spearman'ın Korelasyon testi.

Hastalarımızın deri fototiplerine göre iyileşme oranları değerlendirildiğinde; deri fototipi 2 olan toplam 8 hastanın medyan iyileşme oranı %45, deri fototipi 3 olan toplam 65 hastanın medyan iyileşme oranı yine %45, deri fototipi 4 olan

toplam 9 hastanın medyan iyileşme yüzdesi %57'di. Deri fototipleri arasında medyan iyileşme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,968$).

Tüm gruplar ele alınarak lezyonların lokalizasyonlara göre iyileşme oranlarına bakıldığında el-ayakta lezyonu bulunan hastaların ($n=23$) iyileşme oranı %32, ekstremitelerde lezyonu bulunan hastaların ($n=16$) iyileşme oranı %42, gövdede lezyonu bulunan hastaların ($n=19$) iyileşme oranı %69, yüzde lezyonu bulunan hastaların ($n=24$) iyileşme oranı %82'di. Lezyon lokalizasyonları arasında medyan iyileşme oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup el-ayakta lokalize olan olgulara göre sırasıyla; gövde ve yüzde ($p<0,001$ ve $p<0,001$), ekstremitelerde lokalize olan olgulara göre yüzde lokalize olan olgularda iyileşme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). Lokalizasyonlara göre iyileşme oranları Şekil 5'de verilmiştir.



Şekil 5. Lokalizasyonlara göre iyileşme oranları

Hastalarımızın önceki tedavi öyküleri incelendiğinde hastaların %85'i (n=70) daha önce en az bir tedavi (topikal tedaviler, sistemik tedaviler, excimer lazer/lamba dışı fototerapi) almışken %15'i (n=12) daha önce herhangi bir tedavi almamıştı. Daha önce tedavi almış hastaların medyan iyileşme oranı %45 iken hiçbir tedavi almamış hastaların medyan iyileşme oranı %65'di. Tedavi öyküsü ile iyileşme yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmadı (p=0,203).

4.5. Yaş, hastalık süresi, kümülatif UV dozu ve lokalizasyon gibi etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında tedavi gruplarının iyileşme oranı üzerindeki etkilerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi

Etki karıştırıcı faktörlere göre (yaş, hastalık süresi, kümülatif UV dozu ve lokalizasyon) düzeltme yapıldığında excimer lamba+kortikosteroid ve excimer lamba+takrolimus gruplarının excimer lamba grubuna göre iyileştiricilik düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek seyretmeye devam etmekteydi (p=0,048 ve p=0,005). El-ayağa göre sırasıyla; yüz, gövde ve ekstremitelerde lokalizasyonu olan olguların daha fazla oranda iyileşme gösterdiği saptanmıştır (p<0,01).

Tablo 12. Etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında tedavi gruplarının iyileşme oranı üzerindeki etkilerinin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle incelenmesi

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t-istatistiği	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Excimer lamba+kortikosteroid grubu	0,501	0,004	0,997	2,010	0,048
Excimer lamba+takrolimus grubu	0,616	0,195	1,038	2,913	0,005
Yaş	0,004	-0,025	0,033	0,301	0,764
Hastalık süresi	-0,001	-0,004	0,003	-0,533	0,596
Kümülatif UV dozu *	-0,011	-0,043	0,021	-0,691	0,492
Ekstremit	0,723	0,199	1,248	2,748	0,008
Gövde	1,035	0,477	1,592	3,699	<0,001
Yüz	1,278	0,611	1,945	3,819	<0,001

* UV dozundaki her 1000 milijoule'lük artışın etkisi

4.6. Yüz hastaları göz ardı edildiğinde tedavi gruplarımızın medyan kümülatif UV dozu ve iyileşme oranları açısından karşılaştırılması

Excimer lamba+kortikosteroid grubunda yüz lezyonu olan hastalar bulunmadığından bu hastalar göz ardı edilerek tedavi gruplarımızın karşılaştırılması amaçlandı. Bu durumda excimer lamba grubunda 17 hasta, excimer lamba+kortikosteroid grubunda 23 hasta, excimer lamba+takrolimus grubunda 18 hasta bulunmaktaydı.

Excimer lamba grubunda medyan kümülatif UV dozu 36300 mJ/cm², excimer lamba+takrolimus grubunda 34750 mJ/cm², excimer lamba+kortikosteroid grubunda 40200 mJ/cm² ydi. Yüz hastaları göz ardı edildiğinde excimer lamba ve excimer lamba+takrolimus gruplarının medyan kümülatif UV dozları excimer lamba+kortikosteroid grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü

(p=0,004 ve p=0,026). Excimer lamba ve excimer lamba+takrolimus grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,545).

Yüz hastaları göz ardı edildiğinde medyan iyileşme oranları excimer lamba grubunda %32, excimer lamba+takrolimus grubunda %49, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %44'tü. Gruplar arasında medyan iyileşme yüzdeleri ise istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,179). Yüz hastaları göz ardı edildiğinde gruplara göre olguların iyileşme oranları ve kümülatif UV dozları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Yüz hastaları göz ardı edildiğinde gruplara göre olguların iyileşme oranları ve kümülatif UV dozları

Gruplar	Kümülatif UV dozu (mJ/cm ²)	İyileşme (%)
Excimer lamba	36300 (21050-44300) ^b	32 (2-89)
Excimer lamba+takrolimus	34750 (22250-44500) ^a	49 (6-97)
Excimer lamba+kortikosteroid	40200 (22600-47550) ^{a,b}	44 (4-100)
p-değeri †	0,037	0,179

† Kruskal Wallis testi, a: Excimer lamba+kortikosteroid ile excimer lamba+takrolimus grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,004), b: Excimer lamba ile excimer lamba+kortikosteroid grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,026).

5- TARTIŞMA

Vitiligo toplumun yaklaşık %0.5-1'ini etkileyen etyolojisi bilinmeyen akkiz bir depigmentasyon hastalığıdır. Vitiligo tedavisinde topikal ve sistemik immünsüpresifler, topikal immünmodülatörler, cerrahi tedaviler ve fototerapi kullanılmaktadır. Uzun tedavi süreleri gerektiren bu tedaviler ile de minimal düzeyde memnun edici sonuç alınmaktadır (4). Topikal tedavide topikal kortikosteroidler, takrolimus, pimekrolimus gibi immunmodülatörler ve kalsipotrien kullanılmaktadır (52). Topikal kortikosteroidlerin sağladığı repigmentasyon için uzun süre gereklidir (52,181). Bir çalışmada 10 aylık tedavi sonunda hastaların %50'den azında %75'den fazla repigmentasyon gözlenmiştir (181). Takrolimus ve kalsipotrieni de içeren diğer topikal tedavilerde de benzer sonuçlar alınmaktadır (70,77).

Vitiligoda fototerapi seçenekleri oral ve topikal PUVA, geniş bant UVB, DUVB ve excimer lazerdir. PUVA tedavisi uzun yıllar vitiligoda en temel tedavi olarak kullanılmıştır, DUVB fototoksik yan etkilerinin daha az görülmesi nedeniyle ilk olarak 1997 yılında Westerhof ve Nieuweboer-Krobotova tarafından bildirilmesinin ardından itibaren vitiligo tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (115). Bununla birlikte her iki tedavi seçeneğinde de sonuç alınması için gereken süre aylar hatta yılları bulabilir (130,182). Hastaların %60'ında PUVA tedavisine ortalama 84.2 seans sonra kısmi yanıt alınabilir (130). DUVB tedavisine ise 4 haftada kısmi yanıt alınabilirken 12 haftalık tedavi sonrasında repigmentasyon oranı %50'den azdır (139,183).

308 nm excimer lazer ise ilk olarak 2001 yılında Baltas ve arkadaşları tarafından vitiligoda kullanılmış (150), takip eden yıllarda vitiligo tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Çalışmalarda hastaların %15-50'sinde %75'den fazla repigmentasyon elde edildiği bildirilmektedir (157-170,184).

Vitiligo'da 308 nm excimer ışık tedavisi ile ilgili çalışmaların meta analitik değerlendirmesinde; 308 nm excimer lazer-lamba tedavisinin diğer fototerapi rejimlerine kıyasla daha etkili olduğu, daha yüksek tedavi dozlarında ve daha az yan etkiyle tedaviye olanak tanıdığı, repigmentasyonun daha hızlı geliştiği, tedavi süresinin kısalarak kümülatif UV dozunun azaldığına işaret edilmektedir. 308 nm excimer lazerin monokromatik olması nedeniyle teorik olarak excimer lambadan üstün olabileceği düşünülürken 308 nm excimer lazer tedavisiyle 308 nm excimer lamba tedavisinin eşit etkinlikte olduğu sonucuna ulaşıldığı bildirilmiştir. Excimer lazer tedavisinin DUVB'den daha etkili olduğu da bu çalışmada bildirilen diğer bir sonuçtur. Çalışmalarda görülen başlıca yan etkiler eritem, yanma, kaşıntı, bül oluşumu, deskuamasyon, ağrı ve perilezyonel hiperpigmentasyondur. Yan etkilerin tipleri, sayısı ve şiddeti 308 nm excimer lazer ve lamba tedavisinde benzer bulunmuştur. Tüm yan etkiler iyi tolere edilmiştir, şiddetli bir yan etki saptanmamıştır (185).

Çalışmamızda 82 vitiligolu hastada 308 nm excimer lamba (Excilite $\mu^{\text{®}}$) tedavisinin ve bu tedaviye topikal klobetazol 17-propiyonat %0.05 veya takrolimus %0.1 pomadın eklenmesinin terapötik etkileri retrospektif olarak araştırılmıştır. Bu amaçla 308 nm excimer lamba monoterapisi alan 30 hasta,

excimer lamba+topikal takrolimus %0.1 tedavisi alan 29 hasta, excimer lamba+topikal klobetazol 17-propiyonat %0.05 tedavisi alan 23 hasta çalışmamıza alınmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde tedavi gruplarımızda kadın sayısının (n=56), erkek sayısından (n=26) fazla olduğu, ancak gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Vitiligo kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülmesine rağmen kadınların kozmetik kaygılar nedeniyle tedavi almak için daha istekli olduğu daha önce de bildirilmiştir (2). Çalışmamızda kadın hasta sayısının fazla olması da aynı şekilde açıklanabilir.

Yaş ortalamaları monoterapi grubunda 32.8, excimer lamba+takrolimus grubunda 30.6, excimer lamba+kortikosteroid grubunda 32.9'du. Vitiligonun görülme sıklığının kadınlarda ilk dekatta, erkeklerde beşinci dekatta pik yaptığı, olguların yarısında 20 yaşından önce başladığı bilinmektedir (7).

Çalışmamızda yer alan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde tüm gruplarda en sık görülen deri fototipi 3'dü (excimer lamba grubunda n=22, excimer lamba+takrolimus grubunda n=26, excimer lamba+kortikosteroid grubunda n=17). Az sayıda hastanın deri fototipi 2 (n=8) veya 4'dü (n=9). Gruplar arasında deri fototipi dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,098). Vitiligo her deri fototipinde görülmektedir, ancak koyu tenli kişilerde deri rengiyle oluşan kontrastın daha fazla olması nedeniyle daha kolay farkedilmektedir (2,7).

Hastalık süreleri 2 ay ile 360 ay arasında, heterojen bir dağılım göstermekteydi. Excimer lamba+kortikosteroid grubunda ortalama hastalık süresi 84 ay, excimer lamba+takrolimus grubunda 48 ay, monoterapi grubunda 36 aydı. Gruplar arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemişti ($p=0,295$). Hastalarımızın %85'i ($n=70$) bu hastalık süresi içerisinde en az bir tedavi (topikal, sistemik tedavi ve/veya fototerapi) almış, ancak fayda görmemişti. Tedavi öyküsü açısından gruplar arasında fark bulunmamaktaydı ($p=0,499$). Vitiligolu hastaların kortikosteroidler, fototerapi, fotokemoterapi, immünmodülatörler, depigmentasyon ve cerrahi tedavi gibi tedavilere dirençli olabileceği bilinmektedir. Memnun edici sonuçlar azdır (51).

Hastalarımızın %30.4'ünde otoimmün hastalık bulunmaktaydı ($n=27$). En sık görülen otoimmün hastalık tiroid hastalığı olup hastaların %23'ünde ($n=19$) bulunmaktaydı. Pediatrik vitiligo hastalarında yapılan bir çalışmada otoimmün tiroid hastalığı görülme sıklığı %24 iken bir diğer çalışmada bu oran %18.5 bulunmuştur (22,23). Çalışmamızdaki hastalarda otoimmün tiroid hastalığı görülme sıklığı bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. İkinci sıklıkta görülen otoimmün hastalık pernisiyöz anemiydi ($n=7$). Vitiligoya sıklıkla eşlik eden otoimmün hastalıklardan birinin de pernisiyöz anemi olduğu bilinmektedir (2,5).

Hastalarımızın %15.9'unda ($n=13$) ailede vitiligo öyküsü bulunmaktaydı. Aile öyküsü literatürde %25-30 oranında bildirilmektedir (5,7). Hastalarımızda aile öyküsü daha az oranda bulunuyordu. Bu sonucun çalışmamızda aile öyküsünün daha sık görüldüğü jeneralize vitiligolu hastaların bulunmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Hasta gruplarımız arasında yaş, cinsiyet, deri fototipi, hastalık süresi, tedavi öyküsü, otoimmün hastalık, aile öyküsü özellikleri açısından istatistiksel olarak fark olmaması etkinliğini ölçtüğümüz tedavileri daha doğru olarak değerlendirmemize olanak sağlamıştır.

Vitiligo hastalarında yapılan çalışmalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan standardize edilmiş bir metod bulunmamaktadır. Literatürde bu metodların incelendiği bir çalışmada kullanılan teknikler subjektif, semi-objektif, objektif olarak gruplara ayrılmıştır. Subjektif metodlar dermatolog tarafından yapılan klinik değerlendirmeyi ve Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru (Vitiligo Disease Activity Score) (VIDA)'nu içermektedir. Yarı-objektif metodlar ise vitiligo alan şiddet indeksi (Vitiligo Area Scoring Index) (VASİ) ve Nokta-Sayma Metodu'nu, objektif metodlar yazılım/bilgisayar programı bazlı görüntü analizi, tristimulus kolorimetri, spektrofotometri ve konfokal lazer mikroskopi yöntemlerini içermektedir. Vitiligoda repigmentasyonun yavaş gelişmesi ve ancak aylar sonra gözle görülür bir değişikliğin olması nedeniyle hassas bir değerlendirme yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır (186).

Günümüzde tedavi yanıtını değerlendirmede en çok kullanılan metotlardan biri olan global değerlendirme skalası (Global Assessment Scale) (GAS) repigmentasyon yüzdesini 4 ya da 5 sıralı skora dayanmaktadır. (0=repigmentasyon yok, skor=0; >0, ≤ 25%=hafif repigmentasyon, skor=1; >25, ≤50%=orta repigmentasyon, skor=2; >50, ≤75%=iyi repigmentasyon, skor=3; >75%=mükemmel repigmentasyon, skor=4) (187). Tedavi öncesi ve sonrası

çekilen resimlerin subjektif olarak yorumlanmasına dayanan bu skarlama yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir (162-169, 171,174-176).

Çalışmamızda kullandığımız değerlendirme yöntemi, objektif değerlendirme metotlarından morfometrik tabanlı bir görüntüleme analizidir. Bu amaçla Corel draw bilgisayar programı ile resim üzerinde lezyon 25 birimkarelik küçük karelere ayrılmış, iyileşme yüzdeleri kareler sayılarak belirlenmiştir. Literatürde repigmentasyonun morfometrik analizle belirlendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (71,170,181).

Sanclemente ve arkadaşları vitiligoda topikal %0.05 betametazonla topikal katalaz/süperoksit dismutaz tedavisinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında tedavi yanıtını ölçme amacıyla bizim çalışmamızda olduğu gibi Corel Draw® programı ile dijital morfometrik görüntüleme analizini kullanmışlardır. Tedavi öncesi ve sonrası çekilen resimlerdeki maküller, bizim çalışmamızda olduğu gibi ızgara şeklinde küçük karelere ayrılmış, repigmente olan kareler sayılarak iyileşme yüzdesi hesaplanmıştır. Çalışmada dijital morfometrik analiz ile birlikte dijital kolorimetrik analiz de yapılmış, dijital morfometrik analizin (Corel Draw®) daha objektif sonuçlar verdiği bildirilmiştir (181).

Çalışmamızda Excilite $\mu^{\text{®}}$ cihazı kullanılmış, tedavi haftada 2 seans (Pazartesi-Perşembe ya da Salı-Cuma günleri) uygulanmış, 24 seans sonundaki iyileşme oranları değerlendirilmiştir. Literatürde, vitiligo tedavisinde Excilite $\mu^{\text{®}}$ ya da excimer lazer kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (76,158-160, 162,165,166,168,170,174,175,178,179). Bu çalışmalarda tedavi

sıklığı genellikle haftada 2 seans olmakla beraber (76, 158-160,162-165,167,169-175), haftada 3 seans (157,161,166,176) ya da 1 seans olan çalışmalar (168) da bulunmaktadır. Tedavi süresi 4 hafta (157) ile 36 hafta (163) arasında değişmektedir. Bizim hastalarımıza uygulanan tedavi şemasına göre tedaviye MED'in yarı dozu ile başlanmış, hafif eritem oluşuncaya kadar her seansta MED'in yarısı kadar doz artışı yapılmıştır. Literatürdeki 308 nm excimer lazer/lamba ile yapılan çalışmalarda genellikle tedaviye saptanan MED değerine göre, bazı çalışmalarda ise sabit dozlarla (örn. 100mj, 200 mj) tedaviye başlandığı, tolere edildiği sürece her seansta MED'in belli bir oranında ya da sabit dozda (örn. 50 mj, 100 mj) artış yapıldığı saptanmaktadır (76,158-160, 162,165,166,168,170,174,175,178,179). Excimer lazer/lamba ile ilgili çalışmalar, bu çalışmalardaki tedaviye başlangıç dozları, seanslara göre doz artış düzeni ve tedavi sıklığı ile tedavi süreleri şu şekildedir:

Leone ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada 37 hastaya 12 hafta süreyle haftada 2 kez mikrofototerapi uygulanmış, çalışmada bizim kullandığımız cihaz olan Excilite® Deka kullanılmıştır. Tedavi öncesi MED belirlenmiş, MED'in %70 dozunda tedavi başlanarak 1-4. seanslar arasında %40, 4-8. seanslar arasında %30, 8 ve sonraki seanslar arasında %20 doz artışı yapılarak tedaviye devam edilmiştir. Lezyonlarda minimal asemptomatik eritem oluştuğunda doz sabit tutulmuştur. Semptomatik eritem (ağrı, yanma) ya da bül oluştuğunda ise tedavi 1 ya da 2 kez atlanmış ve tedavi tekrar başladığında son dozun %20'si kadar azaltılmıştır (158).

Casacci ve arkadaşlarının 2003-2005 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızda kullandığımız Excilite® cihazı ile DUVB'nin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Simetrik lezyonları olan 21 vitiligolu hastanın vücudun bir yarısındaki lezyonlara DUVB diğer yarısındaki lezyonlara ise 308 nm monokromatik excimer ışık tedavisi yapılmıştır. MED'in %70 dozunda tedavi başlanarak 1-4. seanslar arasında %40, 4-8. seanslar arasında %30, 8 ve sonraki seanslar arasında %20 doz artışı yapılarak tedaviye devam edilmiştir. Semptomatik eritem (ağrı, yanma) ya da bül oluştuğunda ise tedavi 1 ya da 2 kez atlanmış ve tedavi tekrar başladığında son dozun %20'si kadar azaltılmıştır. Bu çalışmada tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi 24 haftadır (169).

Nistico ve arkadaşlarının 2012 yılında vitiligoda 308 nm excimer ışık (Excilite μ°) monoterapisi ile excimer ışık ve %0.1 takrolimus kombinasyonun etkinliğini kıyaslamak üzere yaptıkları çalışmalarında fototerapi alan gruba tedavi öncesi MED testi yapılmıştır. MED'in %75'i dozda başlanarak her seansta doz 0.25-0.75 J/cm² arttırılmıştır. Tedavi süresince belirgin eritem oluştuğunda diğer seansta doz %25 azaltılmıştır. Bu çalışmada sıklığı haftada 2 seans olup, tedavi süresi 12 haftadır (175).

Sassi ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan çalışmalarında vitiligoda 308 nm excimer lazer tedavisi ile topikal steroid kombinasyonun etkinliği araştırılmış, excimer lazer tedavisine bizim çalışmamızda olduğu gibi MED dozunun yarı değeri ile başlanarak her seansta tolere edildiği sürece her seansta doz MED'in yarısı kadar arttırılmıştır. Tedavi süresi 12 hafta olup tedavi sıklığı haftada 2 seanstır (170).

Soliman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitiligoda excimer ışık monoterapisi ile excimer ışık ve Vitiskin® kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da başlangıç dozları kontrol için bırakılan vitiligo makülünün üzerinde MED belirlenerek ayarlanmıştır. Her seansta doz eritem yoksa 50 mJ/cm² kadar arttırılmıştır. Tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi 12 haftadır (178).

Jang ve arkadaşlarının çalışmasında excimer lazer tedavisine 100-200 mJ/cm² sabit dozda başlanmış, doz her seansta 50 mJ/cm² arttırılmıştır. Çalışmada tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi 12 haftadır (179).

Passeron ve arkadaşlarının çalışmasında excimer lazer tedavi başlangıç dozu MED'den 50 mJ/cm² düşük olup her 2 seansta 50 mJ/cm² kadar doz artışı yapılmıştır. Tedavi sıklığı haftada 2 seans olup tedavi süresi 24 seanstır (76).

Cho ve arkadaşlarının çalışmasında 30 vitiligolu çocuk hastada 308 nm excimer lazer tedavisine vücut bölgesine göre değişmekle beraber 50-220 mJ/cm² (boyunda 50, extremitelerde 220 mJ/cm²) ile başlanmış, eritem yoksa ya da bir günden az sürüyorsa her seansta doz 20 mJ/cm² arttırılmış, eritem 1-2 gün sürüyorsa 10 mJ/cm² arttırılmıştır. Tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi 2 ay ile 1.8 yıl arasında değişmektedir. Ortalama tedavi süresi baş-boyunda 7.7 ay, ekstremitelerde 9.7 aydır (174).

Ostavari ve arkadaşlarının 308 nm excimer lazer ile uyguladıkları tedavide başlangıç dozu olarak vitiligolu derinin MED'inin 50 mJ/cm² eksiği uygulanmış, iki seansta doz 50 mJ/cm² arttırılmıştır. Tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi 24 seanstır (159).

Taneja ve arkadaşlarının çalışmasında 308 nm excimer lazer cihazı ile 100 mJ/cm² sabit dozda başlanarak her seansta eritem yoksa %20, 8 saatten az süren eritem varlığında %10 doz artışı yapılmış, 8 saatten uzun süren eritem varlığında doz artışı yapılmamıştır. Tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi maksimum 30 haftadır (160).

Hadi ve arkadaşlarının çalışmasında 32 hastanın 55 lezyonu 308 nm excimer lazer ile tedavi edilmiştir. Tedaviye MED (100 mJ/cm²) ile başlanarak her seansta MED'in yarısı (yaklaşık 50 mJ/cm²) doz artımı yapılmıştır. Tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi 30 haftadır (162).

Hong ve arkadaşlarının DUVB ve excimer lazer tedavisinin etkinliğini kıyaslamak için yaptıkları çalışmada başlangıç dozu periorbital bölge için 100 , yüz, saçlı deri, kulak, boyun, aksilla için 150, kol, bacak, gövde için 200, el bileği için 250, dirsek için 300, diz için 350, el ve ayak için 400, el ve ayak parmakları için 600 mJ/cm² olarak belirlenmiştir. Doz artışı tedaviden sonra eritem oluşmamışsa 100 mJ/cm², 24 saatten kısa süren eritem oluşmuşsa 50 mJ/cm², 24 saatten uzun süren eritem varlığında doz artışı yapılmamıştır. Tedavi sıklığı haftada 2 seans, tedavi süresi maksimum 20 seanstır (165).

Bizim çalışmamızdaki hastalara excimer lamba tedavisi haftada 2 seans şeklinde uygulanmıştı. Tedavi sıklığının tedaviye etkisi ile ilgili bildirilen çalışmalar bulunmaktadır (166,168). Hofer ve arkadaşlarının 2005 yılında yayımlanan çalışmasında vitiligoda 308 nm excimer lazer tedavisinin optimal tedavi sıklığı araştırılmış, tedavi; 14 hastanın 3 ayı lezyonuna haftada 1, haftada 2

ve haftada 3 seans 12 hafta süreyle uygulanmıştır. Haftada 3 kez uygulamada repigmentasyon en hızlı başlamasına rağmen tedavi sonundaki repigmentasyonun toplam tedavi sayısına bağlı olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak repigmentasyon başlangıcının tedavi sayısı ile ilişkili olduğu, tedavi sıklığının tedavi sonucunu etkilemediği bildirilmiştir (166). Xiang ve arkadaşlarının çalışmasında ise hasta uyumunu arttırmak için 77 hastaya 6 ay süreyle haftada 1 seans monokromatik excimer ışık tedavisi uygulanmış, tedavi sonunda hastaların %30.4'ünde %75 üzerinde repigmentasyon gözlenmiştir. Haftada bir uygulamanın tedavi sonucunu değiştirmedeği, bununla birlikte hastaların tedaviye uyumunu arttırabileceği bildirilmiştir (168).

Çalışmamızda yalnızca excimer lamba tedavisi alan hastaların 24 seans sonundaki ortalama iyileşme oranı %42.5'di. Bu grupta en düşük iyileşme oranı %2 (n=3), en yüksek iyileşme oranı %99'du (n=1). Hastaların %23'ünde (n=7) iyileşme oranı %2-25 aralığında; %36.6'sında (n=11) iyileşme oranı >25, ≤50 (%); %20'sinde (n=6) iyileşme oranı >50, ≤75 (%); %20'sinde (n=6) iyileşme oranı >75 (%) bulundu. Bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürde bildirilen diğer çalışmalarda da vitiligoda excimer lazer/lamba tedavisinin etkili olduğu görülmektedir (76,158-160,162,165,166,168,170,174,175,178,179).

Leone ve arkadaşlarının çalışmasında 37 hasta excimer lamba ile tedavi edilmiş 24 seans sonra hastaların %57'sinde iyi repigmentasyon (repigmentasyon skoru 3=%51-75 arası repigmentasyon), %32'sinde mükemmel repigmentasyon (repigmentasyon skoru 4= >%75 repigmentasyon) saptanmıştır (158).

Hadi ve arkadaşlarının çalışmasında 32 hastanın 55 lezyonu 308 nm excimer lazer ile tedavi edilmiştir. Toplam 30 seans sonunda lezyonların %52.4'ünde $\geq$ %75 repigmentasyon, %67.3'ünde $\geq$ %50 repigmentasyon izlenmiştir (167).

Cho ve arkadaşlarının çalışmasında 30 hastaya, haftada 2 seans, toplam 2 ay ila 1.8 yıl 308 nm excimer lazer tedavisi uygulanmış, tedavi sonunda 17 hastada (%56.7) %50'den fazla repigmentasyon izlenmiştir. 5 hastada (%16.7) mükemmel repigmentasyon ($>$ %75) görülmüştür (174).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında 44 vitiligo yamasına 4 ay süreyle önce haftada iki, yeterli repigmentasyon sağlandıktan sonra haftada bir 308 nm excimer lazer tedavisi uygulanmış, 10 tedavi sonrası lezyonların %31.9'unda $\geq$ 50% repigmentasyon, 20 seans sonunda lezyonların %59.1'inde $\geq$ 50% repigmentasyon gözlenmiştir. 30 seans sonunda ise lezyonların %61.4'ünde $>$ 75% repigmentasyon gözlenirken %70.5'inde $\geq$ 50% repigmentasyon gözlenmiştir (119).

Çalışmamızda excimer lamba tedavisine ek olarak topikal takrolimus %0.01 pomad veya topikal klobetazol 17-propiyonat %0.05 pomad tedavileri de alan iki grup bulunmaktaydı. Excimer lamba+takrolimus grubunda iyileşme oranı %69, excimer lamba+kortikosteroid grubunda ise %44'dü. Excimer lamba+takrolimus grubunda, hem monoterapi grubuna, hem de excimer lamba+kortikosteroid grubuna kıyasla iyileşme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,032$ ve $p=0,008$). Excimer lamba ve excimer lamba+kortikosteroid grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,726$). Excimer

lamba+kortikosteroid grubunda diğer tedavi gruplarından farklı olarak yüz lezyonu olan hasta bulunmadığı için gruplar yüz hastaları göz ardı edilerek de karşılaştırıldı. Geriye kalan hastalarda ortalama iyileşme oranları excimer lamba grubunda (n=17) %32, excimer lamba+takrolimus grubunda (n=18) %49, excimer lamba+kortikosteroid grubunda (n=23) %44 olup bu oranlar istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,179). Tedavi gruplarımızı klinik olarak değerlendirdiğimizde kombinasyon tedavilerinin monoterapiye üstün olduğu dikkat çekicidir. Nitekim etki karıştırıcı faktörlere göre (yaş, hastalık süresi, kümülatif UV dozu ve lokalizasyon) düzeltme yapıldığında excimer lamba+kortikosteroid ve excimer lamba+takrolimus gruplarının excimer lamba grubuna göre iyileştiricilik düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p=0,048 ve p=0,005).

Literatürde excimer lamba/lazer tedavisinin topikal takrolimus veya kortikosteroidle kombinasyonunun tedaviye etkisini araştıran bir çok çalışma bulunmaktadır, bu çalışmaların tamamında tedaviye eklenen bu topikal tedavilerin tedaviye olumlu katkısının olabileceği bildirilmiştir (76,161,170,175,176). Takrolimus, proinflamatuvar sitokinler olan IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, interferon γ , TNF α , granülosit-makrofaj koloni stimulan faktörü kodlayan transkripsiyon genlerinde downregülasyona neden olarak T hücre aktivasyonunu baskılar ve immun sistem modülasyonu sağlayarak etki gösterir. Topikal takrolimusun excimer ışık tedavisiyle birlikte kullanımının sinerjistik etkileşiminin melanosit mitogenezi, melanosit migrasyonu ve melanogenez sürecinde görev alan yolakların aktivasyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (188).

Vitiligoda topikal takrolimus ve excimer lazer kombinasyonun sinerjistik etkiyle tedavi yanıtını arttırabileceği ilk kez Kawalek ve arkadaşları tarafından 2004 yılında bildirilmiştir (161). Yapılan çalışmada 6 hastanın simetrik yerleşimli 20 lezyonuna 308 nm excimer lazer tedavisi haftada 3 seans uygulanmış, beraberinde ise vücudun rastgele bir yarısındakine takrolimus %0,1 pomad, karşı yarısındakine ise plasebo merhem günde 2 kez sürülmesi sağlanmıştır. Bu çift-kör çalışma sonunda %75 üzeri repigmentasyon, excimer lazerin topikal takrolimusla kombine edildiği lezyonların %50'sinde görülürken, yalnızca excimer lazer tedavisi alan lezyonların %20'sinde görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kombinasyon grubunda tedavi yanıtının da daha erken olduğu gözlenmiştir (161).

Passeron ve arkadaşlarının 2004 yılında simetrik lezyonları bulunan vitiligolu 14 hasta ile yaptıkları prospektif, randomize kontrollü çalışmada 308 nm excimer lazer tedavisi 2 seans/hafta toplam 24 seans uygulanmıştır. Her hasta için 4-10 hedef lezyon belirlenerek vücudun bir yarısındaki 2-5 lezyona excimer lazer+takrolimus (günde 2 kez) ya da yalnızca excimer lazer tedavisi uygulanmış, diğer yarısındaki 2-5 lezyon da kontrol için tedavisiz bırakılmıştır. Toplamda 43 lezyon tedaviye alınmıştır. Kombine tedavi alan lezyonların %75'inde %75'in üzerinde repigmentasyon görülürken, bu oran monoterapi alan lezyonlarda %20'de kalmıştır. UV'ye dirençli bölgeler olan kemik çıkıntıları ve ekstremitelerde kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstün olduğu bildirilmiştir. UV'ye hassas bölgelerde ise iki tedavi arasında anlamlı fark görülmemiştir (76).

Matin ve arkadaşlarının 2012-2013 yılları arasında 150 vitiligolu hastayla yaptıkları retrospektif bir çalışmada, bir grup haftada 3 kez hem 308 nm excimer lazer hem de topikal takrolimus %0.1 tedavisi almış, diğer grup yalnızca excimer lazer tedavisi almıştır. Hasta grupları yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu, hastalık süresi açısından benzer özellik taşıırken, 30 seans sonunda takrolimusla kombine tedavi alan grupta repigmentasyon oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (176).

Nistico ve arkadaşlarının vitiligoda 308 nm excimer ışık monoterapisi ile excimer ışık ve takrolimus pomad %0.1 kombinasyonun etkinliğini kıyaslamak üzere yaptıkları randomize kontrollü prospektif bir çalışmada 53 hastaya tedavi uygulanmıştır. Hastalar rastgele 3 gruba ayrılmış, bir gruba monokromatik excimer ışık+E vitamini (400UI/günde 2 kez) tedavisi uygulanırken, diğer bir gruba monokromatik excimer ışık+takrolimus pomad+E vitamini (400UI/günde 2 kez) uygulanmış, kontrol grubuna da yalnızca E vitamini (400UI/günde 2 kez) tedavisi uygulanmıştır. Excimer ışık+takrolimus tedavisi alan grupta iyi-mükemmel tedavi yanıtı (%50'den fazla repigmentasyon) %70 oranında görülürken yalnızca excimer ışık tedavisi alan grupta bu oran %55 oranında görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada excimer tedavisinin topikal kalsinörin inhibitörüyle kombinasyonunun hasta uyumunu arttırarak da tedaviye olumlu katkısının olabileceği vurgulanmıştır. Takrolimusla kombine tedavi, hastalarca iyi tolere edilmiştir. Aynı zamanda tedaviye daha iyi yanıt veren bu hastalarda beden algısında iyileşme, yaşam kalitesinde artma, iyimser düşünme de gözlenmiştir (175).

Literatürde excimer lazer/lamba tedavisiyle topikal kortikosteroid kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırıldığı tek çalışma Sassi ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan çalışmalarıdır. Bu çalışmada vitiligoda 308 nm excimer lazer tedavisi ile topikal steroid kombinasyonunun, dirençli vitiligo lezyonlarında sinerjistik etkiye neden olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Yapılan randomize kontrollü çalışmada daha önce uygulanan topikal steroid veya DUVB tedavisine yanıt vermemiş baş ve boyunda lezyonları bulunan hastalara randomizasyon ile 308 nm excimer lazer veya 308 nm excimer lazer+topikal hidrokortizon-17 bütirat tedavisi uygulanmıştır. Topikal hidrokortizon 17-bütiratın tedavi boyunca her 3 hafta günde 2 kez kullanılmasının ardından bizim çalışmamızda olduğu gibi 1 haftalık steroid kullanımının olmadığı periyot olması sağlanmıştır. 24 seans sonra ortalama repigmentasyon yüzdesi excimer lazer monoterapisi alan grupta %20.5 olarak saptanırken excimer lazer ve topikal steroid kombinasyonu tedavisini alan grupta %40 olarak saptanmıştır. Kombine tedavi alan grupta iyileşme yüzdesinin monoterapi alan gruba göre iyileşme yüzdesinin daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (170).

Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi excimer ışık tedavisinin hem topikal takrolimus %0.1, hem de klobetazol propiyonat %0.05 ile kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda en yüksek iyileşme oranları excimer lamba+takrolimus grubunda görüldü. Klinik olarak; excimer lamba+kortikosteroid tedavisi alan grupta iyileşme oranları excimer lamba+takrolimus tedavisi alan gruptan daha az, excimer lamba monoterapisi alan gruptan ise daha fazlaydı. Çalışmamızda, takrolimus

ve klobetazol 17-propiyonat kombinasyonlarından hangisinin etkisinin daha fazla olabileceğinin de bulunması amaçlanmıştır. Lepe ve arkadaşlarının çalışmasında excimer ışık tedavisi olmadan yalnızca topikal klobetazol %0.05 ile topikal takrolimus %0.1 takrolimusun etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Her hastanın simetrik lezyonlarının birisine takrolimus, karşı tarafa ise klobetazol propiyonat 2 ay süreyle uygulanmıştır. Bu çalışmada aksilla, bacaklar ve karın lezyonlarında klobetazolün, yüz lezyonlarında ise takrolimusun daha avantajlı olduğu belirtilmektedir (71). Bizim çalışmamızda klobetazol 17-propiyonatin yan etki potansiyeli nedeniyle excimer lamba+kortikosteroid grubunda yüz lezyonu olan hasta bulunmamaktaydı. Yüz hastaları göz ardı edildiğinde iyileşme oranları excimer lamba+takrolimus grubunda %49, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %44'tü. Grupların özellikleri incelendiğinde excimer lamba+kortikosteroid grubunda hastalık sürelerinin (6-360 ay, ortalama 84 ay) excimer+takrolimus grubuna göre (3-192 ay, ortalama 48 ay) daha fazla olduğu, yine daha önce alınan tedavi öyküsünün de excimer+kortikosteroid grubunda (%87) excimer+takrolimus grubundan (%79) fazlaydı. Yüz hastaları göz ardı edildiğinde excimer+kortikosteroid grubu ve excimer+takrolimus grubunun iyileşme oranları arasında anlamlı fark görülme de excimer+kortikosteroid grubundaki hastaların bahsedilen klinik özellikleri nedeniyle tedaviye daha dirençli olabileceği, bunun da sonucu etkileyebileceği de göz ardı edilmemelidir. Sonuç olarak excimer lamba tedavisine yüzde topikal takrolimus, diğer bölgelerde takrolimus veya topikal

klobetazol 17-propiyonat eklenmesinin tedaviye olumlu etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ulaşılan kümülatif UV dozları excimer lamba grubunda 33050 mJ/cm², excimer lamba+takrolimus grubunda 33800 mJ/cm², excimer lamba+kortikosteroid grubunda 40200 mJ/cm²'ydi. Excimer lamba+kortikosteroid grubunun kümülatif UV dozu, monoterapi ve excimer lamba+takrolimus gruplarının kümülatif UV dozuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Excimer lazer/lamba tedavisinde ulaşılan kümülatif UV dozu, seans sayısına, tedavi bölgesine ve uygulanan tedaviye bağlıdır. Seans sayısı arttıkça kümülatif UV dozu artacaktır (119,158,159). Ulaşılan ortalama kümülatif UV dozu; Leone ve arkadaşlarının çalışmasında 24 seans sonunda 32 J/cm² (158), Ostavari ve arkadaşlarının çalışmasında 9.8 J/cm² olmuştur (159).

Çalışmamızda en yüksek kümülatif UV dozuna topikal klobetazol 17-propiyonat tedavisi alan grupta ulaşıldı. Sassi ve arkadaşlarının çalışması da elde edilen bu veriyi destekler niteliktedir. Bu çalışmada kümülatif UV dozu yalnızca excimer lazer tedavisi alan grupta 3 ila 18,1 J/cm² iken kombine tedavi alan grupta 3,5 ila 20,1 J/cm² arasında bulunmuştur. Topikal steroidin UV ilişkili eritem reaksiyonlarını azaltarak yan etkilerin de daha iyi tolere edilmesini sağlaması nedeniyle bu tedavilerde daha yüksek kümülatif dozlara ulaşıldığı bildirilmiştir (170). Çalışmamızda takrolimus tedavisi alan grupta kümülatif UV dozunun monoterapiye göre yüksekliği anlamlı bulunmamış olsa da Nistico ve

arkadaşları çalışmalarında excimer lazere topikal takrolimus eklenmesinin de bir immunomodölatör mekanizmayla kümülatif UV dozu artışı sağladığını bildirmişlerdir (175).

Kümülatif UV dozu tedavi bölgelerine göre de değişiklik göstermektedir. UV'ye daha duyarlı olan yüz bölgesinde kümülatif UV dozu en düşük, el-ayak bölgesinde en yüksektir (119,160,165). Çalışmamızda excimer lamba+kortikosteroid grubunda yüz lezyonu olan hasta bulunmadığından yüz hastaları göz ardı edilerek de gruplarımız karşılaştırıldı. Bu durumda da excimer lamba+kortikosteroid grubunun kümülatif UV dozu, monoterapi ve excimer lamba+takrolimus gruplarının kümülatif UV dozuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$ ve $p=0,026$). Taneja ve arkadaşlarının çalışmasında 15 vitiligolu hastaya tedavi süresi maksimum 30 hafta olacak şekilde haftada 2 seans excimer lazer tedavisi yapılmış, el- ayaklar için ortalama kümülatif doz 73.1 J/cm^2 bulunurken, aksilla için 18.4 J/cm^2 , yüz için 9.3 J/cm^2 bulunmuştur (160). Hong ve arkadaşlarının çalışmasında ise kümülatif UV dozları yüz için ortalama 3.96 J/cm^2 , gövde için 6.84 J/cm^2 , ekstremiteler için 17.3 J/cm^2 , el-ayak için 23.3 J/cm^2 , bulunmuştur (165).

Çalışmamızda kümülatif UV dozu ile iyileşme oranı arasında ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,487$ ve $p=0,020$). Repigmentasyon oranları ile kümülatif tedavi dozu arasında ilişki saptanmadığı Cho ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (174).

Monoterapi grubunda ortalama iyileşme oranları el-ayak lezyonu olan hastalarda %15, ekstremitte lezyonu olan hastalarda %19, gövde lezyonu olan hastalarda %53.5, yüz lezyonu olan hastalarda %57'di. Bu grupta el-ayağa göre sırasıyla; gövde ve yüzde ($p=0,004$ ve $p<0,001$), ekstremitteye göre sırasıyla; gövde ve yüzde iyileşme düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$ ve $p<0,001$). Çalışmamızda olduğu gibi, Hadi ve arkadaşlarının çalışmasında da en iyi tedavi yanıtı yüz lezyonlarında izlenmiştir. 30 seans sonunda yüz lezyonlarının %71.5'inde $\geq\%75$ repigmentasyon, %76.2'sinde $>\%50$ repigmentasyon izlenmiş; boyun, ekstremiteler, gövde, genital bölgede orta derrecede tedavi yanıtı elde edilmiştir. Gövde lezyonlarının %40'ında, ekstremitte lezyonlarının %46.5'inde $>\%75$ repigmentasyon elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki gibi el ayak lezyonları tedaviye en az yanıt veren bölgeler olarak belirlenmiştir (167). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama 30 seans excimer lazer uygulamasıyla $>\%75$ repigmentasyon yanıtı; yüz/boyun lezyonlarının %63'ünde, gövde lezyonlarının %88.9'unda, ekstremitte lezyonlarının %25'inde görülürken, $>\%50$, $<\%75$ repigmentasyon yanıtı yüz/boyun ve gövde lezyonlarının %11.1'inde gözlenmiş, ekstremitte lezyonlarında bu aralıkta repigmentasyon yanıtı gözlenmemiştir (119).

Excimer lambda+takrolimus grubunda ortalama iyileşme oranları el-ayak lezyonu olan hastalarda %32.5, ekstremitte lezyonu olan hastalarda %62, gövde lezyonu olan hastalarda %95, yüz lezyonu olan hastalarda %88'di. Bu değerlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde el-ayağa göre sırasıyla; gövde ve yüzde ($p<0,001$ ve $p<0,001$), ekstremitteye göre sırasıyla; gövde ve yüzde iyileşme

düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Passeron ve arkadaşlarının çalışmasında bir grup excimer lazer lamba, diğer grup excimer lazer+topikal takrolimus tedavisi almış, 24 seans sonunda %75 üzeri repigmentasyon yanıtı UV duyarlı bölgeler olan yüz, boyun, gövde, ekstremitelerde kombine tedavi alan grupta %77 iken, monoterapi grubunda bu oran %57 bulunmuştur. UV dirençli bölgeler olan kemik çıkıntılar ve ekstremitelerde ise tedavi sonundaki %75 üzeri repigmentasyon yanıtı kombine tedavi alan grupta %60 iken, monoterapi alan grupta bu oran %0 bulunmuştur. Bu çalışmada takrolimus ile kombinasyon UV duyarlı bölgelerde daha etkili bulunmazken UV dirençli bölgelerde uygulanmasının tedaviye katkı sağladığı belirlenmiştir (76).

Excimer lamba+kortikosteroid grubunda medyan iyileşme oranları el-ayak lezyonu olan hastalarda %36.5, ekstremit lezyonu olan hastalarda %45, gövde lezyonu olan hastalarda %58.5'di. Bu lokalizasyonlarda medyan iyileşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,312$). Excimer lazer ve topikal kortikosteroid kombinasyonu ile ilgili bildirilen tek çalışma olan Sassi ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların lezyon lokalizasyonları yüz-boyun olup, bu bölgede topikal kortikosteroidle kombine tedavi alan hastaların iyileşme oranı %40 bulunmuştur (170).

El-ayak lezyonu olan hastalarda medyan iyileşme oranları; excimer lamba grubunda %15, excimer lamba+takrolimus grubunda %32.5, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %36.5'ti. Ekstremit lezyonu olan hastalarda medyan iyileşme oranları; excimer lamba grubunda %19, excimer

lamba+takrolimus grubunda %62, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %45'ti. Gövde lezyonu olan hastalarda medyan iyileşme oranları; excimer lamba grubunda %53.5, excimer lamba+takrolimus grubunda %95, excimer lamba+kortikosteroid grubunda %58.5'ti. Bu lokalizasyonlarda gruplar arasında iyileşme oranları açısından fark bulunmasa da klinik olarak önemli farklılıklar bulunmaktaydı. Kombinasyon tedavisi bu üç lokalizasyonda da monoterapiye göre klinik olarak daha etkiliydi.

Çalışmamızın amaçlarından birisi de yaş, cinsiyet, hastalık süresi, deri fototipi gibi, lezyon lokalizasyonu, önceki tedavi öyküsü gibi 308 nm excimer ışık tedavisini etkileyebilecek klinik değişkenleri değerlendirmektir. Çalışmamızda yaş ve hastalık süresi ile iyileşme oranları arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır. Cinsiyet, önceki tedavi öyküsü ve deri fototipinin ise iyileşme oranı ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Lokalizasyonun tedavi etkinliğinde önemli bir yeri olduğu görülmüştür. Yaş, hastalık süresi, kümülatif UV dozuna göre düzeltme yapıldığında sırasıyla yüz, gövde ve ekstremitelerde lokalizasyonu olan olguların el-aayağa göre daha fazla oranda iyileşme gösterdiği saptanmıştır ($p<0,01$).

Literatürde 308 nm excimer ışık tedavisinin yanıtını etkileyen klinik değişkenlerin belirlendiği birçok çalışma bulunmaktadır (119,159,162,171,174). Ostavari ve arkadaşlarının çalışmasında vitiligoda 308 nm excimer lazer tedavi yanıtını etkileyebilecek anatomik bölge, yaş, cinsiyet, deri tipi, MED, hastalık süresi değişkenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. UV dirençli bölgelerdeki etkisini belirlemek için bu bölgelerden maksimum sayıda lezyon seçilmiştir. Yüz, boyun, sırt, meme, kol gibi UV duyarlı bölgelerde 14; diz, dirsek, el, el bileği,

ayak, ayak bileği gibi UV dirençli bölgelerde 38 plak, toplamda 52 plak tedavi edilmiştir. Bu çalışmada tek değişken analizinde tedavi yanıtıyla yaş, cinsiyet, deri fototipi, MED, hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedavi yanıtı ile anatomik lokalizasyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. UV dirençli bölgelerde tedavi yanıtı daha düşük bulunurken, UV duyarlı bölgelerde tedavi yanıtı daha yüksek bulunmuştur. UV duyarlı bölgeler olan yüz+boyun, sırt+göğüs ve kol arasında tedavi yanıtı açısından fark gözlenmezken UV dirençli bölgeler kendi arasında tedavi yanıtı açısından heterojenite göstermiştir. Diz, dirsek ve el bileğinin iyileşme yüzdesi; el, ayak, ayak bileğinden daha yüksek bulunmuştur. Bu sonucun bu bölgelerdeki kıl yoğunluğunun en az olmasına bağlı olabileceği ancak bu durumu açıklamada tek başına yeterli olmadığı bildirilmiştir. UV duyarlı bölgelerde hastaların %57.5'inde mükemmel repigmentasyon gözlenirken, bu oran UV dirençli bölgede %15.8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tedavi etkinliğini etkileyen en önemli faktörün anatomik lokalizasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır (159).

Hadi ve arkadaşlarının çalışmasında 32 hasta 308 nm excimer lazer ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada en yüksek iyileşme oranının olduğu bölge yüz iken, bunu sırasıyla boyun-saçlı deri, genital bölge, ekstremiteler, gövde ve el-ayak izlediği belirlenmiştir. Deri fototipi 3 ve üzeri olan toplam 6 (%18.75) hastada ortalama 19 seans sonra tam repigmentasyon gözlenmiştir. Lezyonların %67.3'ünde $\geq$ %50 repigmentasyon gözlenmiştir. Bu çalışmada deri fototipi 3 ve üzeri olan hastalarda tedaviye yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yaş, cinsiyet, hastalık süresinin, aile öyküsü ya da otoimmün hastalık varlığının tedavi yanıtıyla

anlamli iliskisi saptanmamıştır. Küçük ve orta büyüklükteki lezyonların tedavi yanıtının büyük lezyonlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (162).

Otaibi ve arkadaşlarının çalışmasında 34 vitiligolu hastaya 308 nm excimer lazer tedavisi uygulanmıştır. Tedaviye en iyi yanıt veren bölgenin yüz, en az yanıt veren bölgenin ise el-ayak olduğu bildirilmiştir. Deri fototipi 3 olan hastalarda deri fototipi 5 olan hastalara göre repigmentasyon yanıtının daha az olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalık süresinin de tedavi yanıtını etkilediği saptanmıştır. Hastalık süresinin kısa olduğu hastalarda tedavi yanıtının daha fazla olduğu bildirilmiştir (171).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmalarında en az 3 aydır sabit lezyonları olan vitiligolu 36 hastaya excimer lazer tedavisi uygulanmıştır. Lezyon lokalizasyonuna göre tedavi etkinliği araştırıldığında yüz/boyun ve gövdenin repigmentasyon oranları ekstremitelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, yüz/boyun ve gövdenin repigmentasyon yüzdeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Hastalık süresinin 2 yıl ve daha az olduğu hastalarda 2 yıldan fazla olan hastalara göre tedavi yanıtı daha fazla bulunmuştur (119).

Cho ve arkadaşlarının çalışmasında 30 vitiligolu hastaya excimer lazer tedavisi uygulanmıştır. Yüz, boyun ve gövdedeki lezyonların tedaviye ekstremitelerdeki lezyonlarından daha iyi cevap verdiği belirlenmiştir. Bu çalışmada da repigmentasyon oranlarının tedavi süresinden ziyade lezyonun anatomik bölgesiyle doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hastalığın aktif ya da stabil olmasının da tedavi başarısını etkileyebileceği bildirilmiştir. Mükemmel

repigmentasyon yanıtının (>%75) aktif, yayılan vitiligoda elde edilebileceği bildirilmiştir. Sabit vitiligolu hastaların ise melanositlerin daha zayıf aktivite göstermesi nedeniyle lazer tedavisinden daha az faydalandığı öne sürülmüştür. Bu hastalarda uzun tedavi süreleri sonucu perilezyonel hiperpigmentasyon ve yanık gibi yan etkilerin görülebileceği, bu olgularda epidermal greftleme gibi diğer tedavilerin daha faydalı olabileceği vurgulanmıştır (174).

Bu çalışmalarda bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde lezyon lokalizasyonunun, tedavi yanıtını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu vurgulanmıştır. Yine çalışmamızda Zhang ve arkadaşlarının çalışmasının sonucuna benzer şekilde hastalık süresi kısa olan hastalarda tedavi yanıtı daha yüksek bulunmuştur. Hastalık süresi uzadıkça repigmentasyon sürecinin uyarılmasının da zorlaştığı düşünülmektedir (119). Hadi ve Otaibi'nin çalışmalarında ise deri fototipi 3 ve üzerinde olan hastalarda daha yüksek klinik yanıt gözlenmiştir. Deri fototipi arttıkça tedavi yanıtının arttığı bildirilmiştir (162,171). Çalışmamızda deri fototipi ağırlıklı olarak 3'dü. Deri fototipi 4 ve 2 olan az sayıda hastamız bulunmaktaydı. Deri fototipi 4 olan yüz hastalarında klinik olarak tama yakın repigmentasyon, deri fototipi 2 olan hastalarda genel olarak daha düşük repigmentasyon oranları belirlememize rağmen, çalışmamızdaki deri fototipine göre hasta sayılarının heterojen dağılımı nedeniyle deri fototipinin çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kaydedilen yan etkiler semptomatik eritem ve bül oluşumuydu. Hastaların %14.6'sında (n=12) semptomatik eritem ve/veya bül oluşumu görüldü.

Bu hastaların 2'si el+ayak alt grubunda, 2'si gövde alt grubunda, 8 'i yüz grubundaydı. Gruplar arasında yan etki görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,247$).

Cho ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 30 vitiligolu çocuk hastada excimer lazer tedavisinin güvenliğini de değerlendirmiş, tedaviye en iyi yanıt veren bölge olan yüzde deri daha hassas olduğu için en fazla yan etkinin bu bölgede görüldüğünü bildirmişlerdir (174). Bizim çalışmamızda da en fazla yan etki yüz hastalarında gözlenmişti ($n=8$). Cho ve arkadaşlarının çalışmasında, 308 nm excimer lazer tedavisinin çocukluk çağı vitiligosunda güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (174).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında 36 hastanın 27'sinde (%75) semptomatik eritem gözlenmiştir. Küçük kısmi büller ve deskuamasyon hastaların %36.1'inde gözlenmiştir. Neredeyse tüm hastalarda repigmentasyon oluştuğunda, bunun normal deri rengine göre daha koyu renkli olduğu gözlenmiş, takipte hastaların %91.7'sinde repigmente deri ile normal deri arasındaki ton farkı düzelerek, bu koyu renkli alanlar normal deri rengini almıştır (119). Çalışmamızda excimer lamba+kortikosteroid grubu aynı zamanda topikal klobetazol 17-propionat tedavisi almaktaydı. Bu grupta hiçbir hastada steroide bağlı oluşabilecek yan etkiler (atrofi, telenjiyektazi, stria, hipertrikoz gibi) gözlenmemiştir.

Sassi ve arkadaşlarının çalışmasında; tedavi boyunca (12 hafta) bizim çalışmamızdaki gibi topikal hidrokortizon 17-bütirat, 3 hafta süreyle, günde 2 kez

uygulanmasının ardından 1 haftalık steroid kullanımının olmadığı periyot sağlanmıştır. Bu çalışmada baş-boyun lezyonlarına hidrokortizon 17-bütirat uygulanmasına rağmen atrofi ya da hipertrikoz gibi bir yan etki hastaların hiçbirinde görülmemiştir. Bu durumda topikal kortikosteroidin aralıklı uygulanmasının etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, tedaviye topikal kortikosteroidin eklenmesiyle, etkinlik artışının yanı sıra UV ilişkili eritem reaksiyonlarının da azalarak yan etkilerin de daha iyi tolere edilebildiği gözlenmiştir (170).

Çalışmamızda literatürde bildirilen çalışmalara benzer şekilde, 308 nm excimer lamba (Excilite $\mu^{\text{®}}$) tedavisinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu; topikal takrolimus veya topikal steroidin tedaviye eklenmesinin yanıtı daha da arttırabileceği, tedaviye cevabı belirleyen en önemli faktörün ise lezyon lokalizasyonu olduğu sonuçlarına ulaşıldı. Vitiligonun farklı bölgelerde tedavi yanıtlarının farklı olmasının sebebi halen bilinmemektedir ancak bu farkı açıklamaya yönelik bir hipotezde, kıl folikül yoğunluğunun az olduğu bölgelerdeki vitiligo lezyonlarında proliferasyon olup perifoliküler epidermise yayılabilecek daha az sayıda melanosit bulunduğu öne sürülmüştür. Amelanotik saçların UV tedavisine yanıt vermemesi de saç folikülündeki aktif melanosit rezervuarının önemini göstermektedir. Akral bölgelerdeki düşük repigmentasyon oranlarının da kıl folikülü yokluğuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (178). Çalışmamızda olgularımızın %85'inin önceden tedavi alan hastalar olduğu düşünüldüğünde; hem excimer lamba, hem de excimer lamba+takrolimus %0.1 pomad veya excimer lamba+klobetazol 17-propiyonat

%0.05 pomad tedavilerinin haftada 2 seans, toplam 24 seans şeklinde vitiligoda terapötik olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6- SONUÇLAR

- 1- Corel Draw programı ile yapılan dijital morfometrik analizin vitiligoda tedavi takibinde kullanılabileceği ve objektif değerlendirme olanağı sağladığını düşünmekteyiz.
- 2- Çalışmamızda excimer lamba monoterapisi alan grupta tedavi sonunda ortalama iyileşme oranı %42.5, excimer lamba+takrolimus %0.01 pomad tedavisi alan grupta bu oran %69, excimer lamba+klobetazol 17-propionat %0.05 pomad tedavisi alan grupta ise %44'dü. Bu sonuçlarımız vitiligoda excimer lamba, excimer lamba+takrolimus %0.1 pomad ve excimer lamba+klobetazol 17-propionat %0.05 pomad tedavilerinin etkili olduğunu göstermektedir.
- 3- Excimer lamba+klobetazol 17-propionat %0.05 pomad ve excimer lamba+takrolimus %0.1 pomad tedavilerinin iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması, bu kombinasyonların excimer lamba monoterapisine göre daha etkili olduğunu ve excimer lamba tedavisini topikal tedavilerle kombine etmenin tedavi yanıtını arttırdığını göstermektedir.
- 4- Excimer lamba+ klobetazol 17-propionat %0.05 pomad tedavisi alan grubun kümülatif UV dozu, monoterapi ve excimer lamba+takrolimus %0.1 pomad tedavisi alan grupların kümülatif UV dozuna göre daha yüksek bulunmuştur. Topikal steroidin, UV ilişkili eritem reaksiyonlarını azaltarak daha yüksek kümülatif doza ulaşıldığı tahmin edilmektedir.

- 5- Çalışmamızda kümülatif UV dozunun tedavi bölgelerine göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Yüzde en düşük, el-ayak bölgesinde en yüksek olan bu dağılımın yüz bölgesinin UV'ye daha duyarlı olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- 6- Çalışmamızda yaş ve hastalık süresi ile iyileşme oranları arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır. Cinsiyet, önceki tedavi öyküsü ve deri fototipinin ise iyileşme oranı ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.
- 7- Yaş, hastalık süresi, kümülatif UV dozuna göre düzeltme yapıldığında sırasıyla yüz, gövde ve ekstremitelerde lokalizasyonu olan olguların el-ayağa göre daha fazla oranda iyileşme gösterdiği saptanmış ($p<0,01$) ve lezyon lokalizasyonunun tedavi yanıtını belirleyen en önemli parametre olduğu belirlenmiştir.
- 8- Çalışmamızda kaydedilen yan etkiler semptomatik eritem ve bül oluşumuydu. Bu yan etkilerin görülme sıklığındaki azlık (%14.6) excimer lamba, excimer lamba+takrolimus %0.1 pomad, excimer lamba+klobetazol 17-propiyonat %0.05 pomad tedavilerinin vitiligo tedavisinde güvenilir olduklarını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(12):762-5.
- 2- Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. 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.
- 3- Seçkin D, Ergun T. 308 nm monochromatic excimer light (MEL) in dermatology. *Turkderm.* 2008; 42(3):77-81
- 4- 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
- 5- Karıncaoğlu Y, Doğan G. Vitiligo: Etyopatogenez, klinik ve tedavi. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2001; 21:200-9
- 6- Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Castro CC. Vitiligo--part 1. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(3):461-70.
- 7- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedber IM, Austen AF, eds. *Dermatology in General Medicine.* 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999: 945-1017

- 8- Kovacs OS. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:647-66
- 9- Shah H, Mehta A, Astik B. Clinical and sociodemographic study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(6):701
- 10- Tobin DJ, Swanson NN, Pittelkow MR, Peters EM, Schallreuter KU. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol* 2000; 191:407-16
- 11- Czajkowski R, Męcińska-Jundziłł K. Current aspects of vitiligo genetics. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(4):247-55.
- 12- Hedstrand H, Ekwall O, Olsson MJ, Landgren E, Kemp EH, Weetman AP, et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Biol Chem.* 2001;276(38):35390-5.
- 13- Cui J, Arita Y, Bystryń JC, Characterisation of vitiligo antigens. *Pigment cell Res.* 1995;(8):53-59
- 14- Norris DA, Capin L, Muglia JJ, Osborn RL, Zerbe GO, Bystryń JC. Enhanced susceptibility of melanocytes to different immunologic effector mechanisms in vitro: potential mechanisms for postinflammatory hypopigmentation and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 1988;(1):112–13
- 15- Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P, Maclaren N. The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet.* 1994; (344):1049–52

- 16- Badri AM, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol.* 1993;170(2):149-55.
- 17- Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor- β) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66(3):510-1
- 18- Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med.* 1998; 188(6):1203-8.
- 19- Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1998; 11(2):81-5.
- 20- Lee AY, Kim NH, Choi WI, Youm YH. Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2005; 124(5):976-83.
- 21- Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol.* 1993; 2(4):145-53.
- 22- Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's)

thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(2):220-3.

23- Frati R, Frati C, Sassano PP, Antonaci A. Vitiligo, autoimmune thyroiditis: a rare thyroid cancer arising with bone metastases on maxillofacial area. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999; 18(1):85-7.

24- Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, et al; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique (GRCDP). Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(6):945-9.

25- Hann SK, Im S, Kim HI, Kim HS, Lee YJ, Park YK. Increased incidence of antismooth muscle antibody in Korean vitiligo patients. *J Dermatol*. 1993; 20(11):679-83.

26- Hong CK, Lee MH, Jeong KH, Cha CI, Yeo SG. Clinical analysis of hearing levels in vitiligo patients. *Eur J Dermatol*. 2009; 19(1):50-6.

27- Aydogan K, Turan OF, Onart S, Karadogan SK, Tunali S. Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31(1):110-3.

28- Albert DM, Nordlund JJ, Lerner AB. Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology*. 1979; 86(6):1145-60.

- 29- Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1987; 123(8):1053-5.
- 30- Schallreuter KU, Levenig C, Berger J. Vitiligo and cutaneous melanoma. A case study. *Dermatologica*. 1991; 183(4):239-45.
- 31- Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990; 322(26):1829-36.
- 32- Barnes L. Vitiligo and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Dermatol Clin*. 1988;6(2):229-39.
- 33- Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005; 132(3):260-2.
- 34- Karvonen SL, Haapasaari KM, Kallioinen M, Oikarinen A, Hassinen IE, Majamaa K. 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.
- 35- Park JH, Jung MY, Lee JH, Yang JM, Lee DY, Park KK. Clinical course of segmental vitiligo: a retrospective study of eighty-seven patients. *Ann Dermatol*. 2014; 26(1):61-5.

- 36- Jee HJ, Do JE, Noh S, Park SH, Oh SH. Leukotrichia in stable segmental vitiligo: implication of an alternate treatment option. *Ann Dermatol.* 2014; 26(1):132-4.
- 37- Kanwar AJ, Parsad D, De D. Mucosal involvement in vitiligo: a comprehensive review of 241 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(11):1361-3.
- 38- Hann SK, Kim YS, Yoo JH, Chun YS. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(4):589-96.
- 39- Zhang RZ, Zhu WY. Pentachrome vitiligo in a segmental pattern. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013; 29(2):100-2.
- 40- Fargnoli MC, Bolognia JL. Pentachrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(5):853-6.
- 41- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73(3):149-56.
- 42- Denli Y, Acar MA, Maraklı SS, Yücel A. Pigmentasyon Bozuklukları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji.* 3. Baskı, 2008; 1465-90
- 43- 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

- 44- Engin B, Mevlitoğlu İ, Tavlı YU. Hipopigmente lezyonlarda ayırıcı tanı. Klinik Gelişim. 2009; 22:41-5.
- 45- Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR. Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. T Klin Dermatoloji. 2001; 11: 168-173.
- 46- Aktaş E, Ertaş R. Vitiligo'nun tanı ve ayırıcı tanısı. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2009; 2:23-6.
- 47- Hann SK, Chun WH, Park YK. Clinical characteristics of progressive vitiligo. Int J Dermatol. 1997; 36(5):353-5.
- 48- Spielvogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. Lever's Histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997: 617-23
- 49- Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. Br J Dermatol 1998; 118:223-8
- 50- Tüzün Y, Özdemir M. Vitiligoda yeni tedavi yöntemleri. Hipokrat, 1999; 5:152-155.
- 51- Turanlı AY. Vitiligo tedavisi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2009; 2:27-38.
- 52- Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. Am J Clin Dermatol. 200; 2(3):167-81.

- 53- Valencia IC, Kerdel FA. Topical corticosteroids. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wollf K, Freedber IM, Austen AF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999: 2102-6
- 54- Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134:1532–40
- 55- Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; 159:1051–76.
- 56- Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013; 168(1):5-19.
- 57- Vasistha LK, Singh G. Vitiligo and intralesional steroids. *Indian J Med Res*. 1979; 69:308-11
- 58- Kandil E. Treatment of localized vitiligo with intradermal injections of triamcinolone acetonide. *Dermatologica*. 1970;140(3):195-206.
- 59- Wang E, Koo J, Levy E. Intralesional corticosteroid injections for vitiligo: a new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2):391-3.

- 60- Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 1993; 32:753–7.
- 61- 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): 546-550.
- 62- Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44(5): 814-817.
- 63-Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*, 2003; 16(2): 90-100.
- 64- Gokhale BB. Cyclophosphamide and vitiligo. *Int J Dermatol* 1979;18;92
- 65- Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol*. 1990; 126(3):339-50.
- 66- Rigopoulos D, Gregoriou S, Larios G, Moustou E, Belayeva-Karatza E, Kalogeromitros D. Etanercept in the treatment of vitiligo. *Dermatology*. 2007;215(1):84-5.
- 67- Simón JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology*. 2008;216(3):234-5

- 68- Ramirez-Hernandez M, Marras C, Martinez-Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo. *Dermatology* 2005; 210:79–80.
- 69- Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17(3):151-3.
- 70- Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(1):52-61.
- 71- Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):581-5.
- 72- Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol.* 2011; 165(3):626-32.
- 73- Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005;15:88-91.
- 74- Stinco G, Piccirillo F, Forcione M, Valent F, Patrone P. An open randomized study to compare narrow band UVB, topical pimecrolimus and topical tacrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2009; 19(6):588-93.

- 75- Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De Giorgi V, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther*. 2008; 21(1):20-6.
- 76- Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP, et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 2004; 140(9):1065-9.
- 77- Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20(3):269-73
- 78- Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2006; 33:338-43
- 79- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat*, 2006; 17(5): 262-275.
- 80- El-mofty A, El-mofty AM, Abdelal H, El-hawary MF. Studies on the mode of action of psoralen derivatives. I. Their effect on copper and glutathione levels in blood and liver. *J Invest Dermatol*. 1959;32(6):645-9.
- 81- Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol*, 1997; 77(6): 460-2
- 82- Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis*. 1992; 50(1):39-42.

- 83- Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G et al. Activation of mammalian tyrosinase by ferrous ions. *Biochim Biophys Acta*, 1990; 1033(3): 256-260.
- 84- Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, Polat M, Marufihah M, Atalay A. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol*. 2002;12(1):24-6.
- 85- Ratnam AV, Sastry PB, Satyanarayana BV. Ascorbic acid and melanogenesis. *Br J Dermatol*. 1977;97(2):201-4.
- 86- Schallreuter KU, Rokos H. Vitix--a new treatment for vitiligo? *Int J Dermatol*. 2005;44(11):969-70.
- 87- Mohammad A. Vitiligo repigmentation with Anapsos (Polypodium leucotomos). *Int J Dermatol*. 1989; 28(7):479
- 88- Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11:21
- 89- Karaca Ş, Güder H. Dermatolojide antioksidan sistem. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009; 3:32-9.
- 90- Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. 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.
- 91- Parsad D , Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:285-7.

- 92- Szczurko O, Boon HS. A systematic review of natural health product treatment for vitiligo. *BMC Dermatol.* 2008; 8:2.
- 93- Pasricha JS, Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int J Dermatol* 1994; 33:584-7.
- 94- Agarwal S, Raman M, Sharman VK, Khandpur S, Pal H, Pandey RM. A randomized placebo-controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. *Br J Dermatol* 2005; 153:163-6.
- 95- Nagai K, Ichimiya M, Yokoyama K, Hamamoto Y, Muto M. Successful treatment of non-segmental vitiligo: systemic therapy with sex hormone-thyroid powder mixture. *Horm Res.* 2000; 54(5-6):316-7.
- 96- Pal P, Mallick S, Mandal SK, Das M, Dutta AK, Datta PK, et al. A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *Int J Dermatol* 2002; 41:760-7.
- 97- Goldstein E, Haberman HF, Menon IA, Pawlowski D. Non-psoralen treatment of vitiligo. Part II. Less commonly used and experimental therapies. *Int J Dermatol.* 1992; 31(5):314-9.
- 98- Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15:907-19.
- 99- Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol.* 1999; 72(3):385-96.

- 100- Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. *Dermatol Surg.* 2004; 30(7):1043-5.
- 101- Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(5):760-9.
- 102- Kasraee B, Fallahi MR, Ardekani GS, Ebrahimi S, Doroudchi G, Omrani GR, et al. Retinoic acid synergistically enhances the melanocytotoxic and depigmenting effects of monobenzylether of hydroquinone in black guinea pig skin. *Exp Dermatol.* 2006; 15(7):509-14.
- 103- Kim CY, Yoon TJ, Kim TH. Epidermal grafting after chemical epilation in the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg.* 2001; 27(10):855-6.
- 104- Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol.* 1999; 38(4):306-9.
- 105- Koga M. Epidermal grafting using the tops of suction blisters in the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1988; 124(11):1656-8.
- 106- Ozdemir M, Cetinkale O, Wolf R, Kotoğyan A, Mat C, Tüzün B, et al. Comparison of two surgical approaches for treating vitiligo: a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002; 41(3):135-8.

- 107- Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology*. 1999; 198(2):133-9.
- 108- Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UV-B (311 nm)--a prospective study. *Int J Dermatol*. 2006; 45(6):649-55.
- 109- Barman KD, Khaitan BK, Verma KK. A comparative study of punch grafting followed by topical corticosteroid versus punch grafting followed by PUVA therapy in stable vitiligo. *Dermatol Surg*. 2004; 30(1):49-53.
- 110- Van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, Haeghen YV, Vervaeke C, Naeyaert JM. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol*. 2004; 140(10):1203-8.
- 111- Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Int J Dermatol*. 2005; 44(10):841-5.
- 112- Mulekar SV. Long-term follow-up study of segmental and focal vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Arch Dermatol*. 2004; 140(10):1211-5.
- 113- Ferahbaş A. Fototerapi uygulama şekilleri ve protokolleri. 2010; 44(2):67-72.

- 114- Köster W, Wiskemann A. Phototherapy with UVB in vitiligo. *Z Hautkr.* 1990; 65(11):1022-4, 1029.
- 115-Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol.* 1997; 133(12):1525-8.
- 116- Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134:1532-40.
- 117- Özarmağan G,Yazganoğlu DK. Vitiligoda foto(kemoterapi). *Türkderm.* 2010;44(2):97-104
- 118- Morison WL: Vitiligo. In: Phototherapy and photochemotherapy of skin disease. 3th ed. United States of America, Taylor and Francis, 2005: 195-204.
- 119- Zhang XY, He YL, Dong J, Xu JZ, Wang J: Clinical efficacy of a 308 nm excimer laser in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26:138-42.
- 120- El Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Youssef R, Azzam O, Hunter N, et al. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22(1):6-11.
- 121- Honigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP, editors. *Dermatology.* 2nd ed, 2008; 20:2053–2069.

- 122- Weichenthal M, Schwarz T: Phototherapy:how does UV work? Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21:260-6.
- 123- Kulms D, Schwarz T: Independent contribution of three different pathways to ultraviolet-B-induced apoptosis. Biochem Pharmacol 2002; 64:837-41.
- 124- Şavk E. Foto(kemo)terapinin immünolojisi. Türkderm. 2010;44(2):62-6
- 125- Leitenberger J, Jacobe HT, Cruz PD Jr: Photoimmunology-illuminating the immune system through photobiology. Semin Immunopathol 2007; 29:65-70.
- 126- Rivas JM, Ullrich SE. The role of IL-4, IL-10, and TNF-alpha in the immune suppression induced by ultraviolet radiation. J Leukoc Biol 1994; 56:769-75.
- 127- Schwarz A, Maeda A, Schwarz T: Alteration of the migratory behavior of UV induced regulatory T cells by tissue specific dendritic cells. J Immunol. 2007; 178:877-86.
- 128- Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermatologico dell'Immacolata-Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. Arch Dermatol. 1999; 135(12):1514-21.
- 129- Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. Int J Dermatol 2005; 44:57-60.

- 130- Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(5):638-42.
- 131- El Mofty M, Mostafa W, Esmat S, et al. Narrow band ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006; 22:6-11)
- 132- Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W: 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; 21:942-50.
- 133- Esfandiarpour I, Ekhlesi A, Farajzadeh S, Shamsadini S: The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2009 ;20:14-8.
- 134- Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M: Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:200-5.
- 135- Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:631-6.

- 136- Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC: Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:369-72.
- 137- Arca E, Taftan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z: Narrowband ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2006; 33:338-43.
- 138- Majid I: Does topical tacrolimus ointment enhance the efficacy of narrowband ultraviolet B therapy in vitiligo? A left-right comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26:230-4
- 139- Klahan S, Asawanonda P: Topical tacrolimus may enhance repigmentation with targeted narrowband ultraviolet B to treat vitiligo: a randomized, controlled study. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:1029-30.
- 140- Asawanonda P, Kijluakiat J, Korkij W, Sindhupak W. Targeted broadband ultraviolet B phototherapy produces similar responses to targeted narrowband ultraviolet B to treat vitiligo: a randomized, double blind study. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:376-81)
- 141- Tüzün Y, Arzuhal N. Vitiligo tedavisi. *Dermatose* 2004; 3:108-116.
- 142- Ortonne J-P. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed, 2008; 913-938.
- 143- Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin*. 2000; 18(1):79-89

- 144- Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27(5):261-77.
- 145- Lee Y, Seo YJ, Lee JH, Park JK. High-dose prednisolone and psoralen ultraviolet A combination therapy in 36 patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(5):499-501.
- 146- Lindelöf B. Risk of melanoma with psoralen/ultraviolet A therapy for psoriasis. Do the known risks now outweigh the benefits? *Drug Saf*. 1999; 20(4):289-97.
- 147- Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008; 159(4):931-5.
- 148- Mysore V. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75(2):119-25.
- 149- Park KK, Liao W, Murase JE. A review of monochromatic excimer light in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012; 167(3):468-78.
- 150- Baltás E, Nagy P, Bónis B, Novák Z, Ignácz F, Szabó G, et al. Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol*. 2001; 144(6):1266-7.
- 151- Asawanonda P, Chingchai A, Torranin P. Targeted UV-B phototherapy for plaque-type psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005; 141(12):1542-6.

- 152- Shi Q, Li K, Fu J, Wang Y, Ma C, Li Q, et al. Comparison of the 308-nm excimer laser with the 308-nm excimer lamp in the treatment of vitiligo--a randomized bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013; 29(1):27-33.
- 153- Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D, Sillard L, Lacour JP, Ortonne JP, et al. 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol*. 2010; 163(1):188-92.
- 154- Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med*. 1999; 189(4):711-8.
- 155- Yang YS, Cho HR, Ryou JH, Lee MH. Clinical study of repigmentation patterns with either narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) or 308 nm excimer laser treatment in Korean vitiligo patients. *Int J Dermatol*. 2010; 49(3):317-23.
- 156- Mudigonda T, Dabade TS, West CE, Feldman SR. Therapeutic modalities for localized psoriasis: 308-nm UVB excimer laser versus nontargeted phototherapy. *Cutis*. 2012; 90(3):149-54.
- 157- Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46(5):727-31.
- 158- Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17(5):531-7.

- 159- Ostovari N, Passeron T, Zakaria W, Fontas E, Larouy JC, Blot JF, et al. Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. *Lasers Surg Med.* 2004;35(2):152-6.
- 160- Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003; 42(8):658-62.
- 161- Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2004; 30(2 Pt 1):130-5.
- 162- Hadi SM, Spencer JM, Lebwohl M. The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg.* 2004; 30(7):983-6.
- 163- Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29(2):133-7.
- 164- Choi KH, Park JH, Ro YS. Treatment of Vitiligo with 308-nm xenon-chloride excimer laser: therapeutic efficacy of different initial doses according to treatment areas. *J Dermatol.* 2004; 31(4):284-92.
- 165- 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.
- 166- Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. *Br J Dermatol.* 2005; 152(5):981-5.

- 167- Hadi S, Tinio P, Al-Ghaithi K, Al-Qari H, Al-Helalat M, Lebwohl M, et al. Treatment of vitiligo using the 308-nm excimer laser. *Photomed Laser Surg.* 2006; 24(3):354-7.
- 168- Xiang L. Once-weekly treatment of vitiligo with monochromatic excimer light 308 nm in Chinese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(7):899-900.
- 169- Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(7):956-63.
- 170- Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, Chatenoud L, Reseghetti A, Marchesi L, et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol.* 2008; 159(5):1186-91.
- 171- Al-Otaibi SR, Zadeh VB, Al-Abdulrazzaq AH, Tarrab SM, Al-Owaidi HA, Mahrous R, et al. Using a 308-nm excimer laser to treat vitiligo in Asians. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2009; 18(1):13-9.
- 172- Mouzakis JA, Liu S, Cohen G. Rapid response of facial vitiligo to 308nm excimer laser and topical calcipotriene. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011; 4(6):41-4.

- 173- Do JE, Shin JY, Kim DY, Hann SK, Oh SH. The effect of 308nm excimer laser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27(3):147-51
- 174- Cho S, Zheng Z, Park YK, Roh MR. The 308-nm excimer laser: a promising device for the treatment of childhood vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27(1):24-9.
- 175- Nisticò S, Chiricozzi A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Vitiligo treatment with monochromatic excimer light and tacrolimus: results of an open randomized controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2012; 30(1):26-30.
- 176- Matin M, Latifi S, Zoufan N, Koushki D, Mirjafari Daryasari SA, Rahdari F. The effectiveness of excimer laser on vitiligo treatment in comparison with a combination therapy of Excimer laser and tacrolimus in an Iranian population. *J Cosmet Laser Ther*. 2014; 16(5):241-5.
- 177- Novák Z, Bónis B, Baltás E, Ocsóvszki I, Ignácz F, Dobozy A, et al. Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B*. 2002; 67(1):32-8.
- 178- Soliman M, Samy NA, Abo Eittah M, Hegazy M. Comparative Study between Excimer Light and Topical Antioxidant versus Excimer Light alone for treatment of Vitiligo. *J Cosmet Laser Ther*. 2015; 8:1-18.

- 179- Jang YH, Jung SE, Shin J, Kang HY. Triple combination of systemic corticosteroids, excimer laser, and topical tacrolimus in the treatment of recently developed localized vitiligo. *Ann Dermatol*. 2015; 27(1):104-7.
- 180- Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Burg G, Seifert B, Lauchli S. Combination of 308-nm xenon chloride excimer laser and topical calcipotriol in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(4):504-8.
- 181- Sanclemente G, Garcia JJ, Zuleta JJ, Diehl C, Correa C, Falabella R. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(11):1359-64
- 182- Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20(2):175-7.
- 183- Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009; 22(1):42-65.
- 184- Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(3):470-7
- 185- Sun Y, Wu Y, Xiao B, Li L, Li L, Chen HD, Gao XH. Treatment of 308-nm excimer laser on vitiligo: A systemic review of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2015; 30:1-7.

- 186- Alghamdi KM, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(12):1463-71.
- 187- Oh TS, Lee O, Kim JE, Son SW, Oh CH. Quantitative method for measuring therapeutic efficacy of the 308 nm excimer laser for vitiligo. *Skin Res Technol*. 2012; 18(3):347-55.
- 188- Tran C, Lübke J, Sorg O, Doelker L, Carraux P, Antille C, et al. Topical calcineurin inhibitors decrease the production of UVB-induced thymine dimers from hairless mouse epidermis. *Dermatology*. 2005; 211(4):341-7

ÖZET

Lokalize vitiligoda 308 nm excimer lamba monoterapisi ile excimer lamba+takrolimus ve excimer lamba+klobetazol 17-propiyonat tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması

Vitiligo etyolojisi bilinmeyen bir depigmentasyon hastalığıdır. Son yıllarda, lokalize vitiligoda excimer ışık tedavileri etkinliğinin yüksek olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda amacımız vitiligoda excimer lamba tedavisinin etkinliğini ve bu tedavinin klobetazol 17-propiyonat %0.05 veya takrolimus %0.1 pomad ile kombinasyonunun etkinliklerini retrospektif olarak değerlendirmektir. Değerlendirme yöntemi olarak Corel Draw X7 bilgisayar programı kullanılarak dijital morfolometrik analiz yapılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve 24 seans sonrasında çekilen resimleri karşılaştırılarak iyileşme oranları hesaplanmıştır. Excimer lamba grubunda (n=30) ortalama iyileşme oranı %42.5, excimer lamba+kortikosteroid grubunda (n=23) %44, excimer lamba+takrolimus grubunda (n=29) %69'du. Çalışmamızda excimer lambanın takrolimus %0.01 pomad ile kombinasyonu; excimer lamba monoterapisi ve excimer lambanın klobetazol 17 propiyonat %0.05 pomad ile kombinasyonundan daha etkili bulunmuştur (p=0,08 ve P=0,032). Excimer lamba+kortikosteroid grubunda ortalama kümülatif UV dozu (40200 mJ/cm²), excimer lamba (33050 mJ/cm²) ve excimer lamba+takrolimus grubundan (33800 mJ/cm²) daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Çalışmamızda yaş, hastalık süresi tedavi yanıtını ters orantılı olarak etkilerken; cinsiyet, tedavi öyküsü, deri fototipi tedavi yanıtını etkilememiştir. Lezyon lokalizasyonunun ise tedavi yanıtını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yaş, hastalık

süresi, kümülatif UV dozu gibi karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında sırasıyla yüz (n=24), gövde (n=19), ekstremiteler (n=16) lezyonları olan hastalarda el-ayak lezyonu olan hastalara (n=23) göre iyileşme oranları daha yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Sonuç olarak vitiligoda excimer lamba tedavisi etkili bir tedavidir, tedaviye topikal takrolimus %0.1 veya klobetazol 17-propionat %0.05 pomad eklenmesiyle daha iyi iyileşme oranları sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: vitiligo, excimer lamba, takrolimus, klobetazol 17-propionat, morfometrik analiz

SUMMARY

Comparison of the effectiveness of 308 nm excimer lamp monotherapy with excimer lamp+tacrolimus and excimer lamp+clobetasol 17-propionate

Vitiligo is a depigmentation disease of unknown etiology. In recent years excimer light treatments have come to the fore in localized vitiligo because of their high efficacy and few side effects. In our study we aimed to evaluate retrospectively the effectiveness of excimer lamp and the combination of this treatment with clobetasol 17-propionate or tacrolimus %0.1 ointment in vitiligo. Digital morphometric analysis was made using the Corel Draw X7 computer program as an evaluation method. The photographs of the patients taken before the treatment and after 24 sessions were compared to calculate repigmentation rates. The mean repigmentation rate was %42.5 for the excimer lamp group (n=30), %44 for the excimer lamp+corticosteroid group (n=23) and %69 for the excimer lamp+tacrolimus group (n=29). In our study the combination of excimer lamp with topical tacrolimus %0.01 ointment was more effective than excimer lamp monotherapy and the combination of excimer lamp with clobetasol 17-propionate %0.05 ointment ($p=0,08$ and $p=0,032$). The mean cumulative UV dose of excimer lamp+corticosteroid group (40200 mJ/cm^2) was higher than excimer lamp (33050 mJ/cm^2) and excimer lamp+tacrolimus group (33800 mJ/cm^2) ($p<0,001$). In our study, age and disease duration were reversely proportional with repigmentation rates, however, gender, previous treatments, skin phototype did not affect repigmentation rates. Localisation of the lesions was concluded to be one of the most important factors affecting the treatment responses. When

confounding factors such as age, disease duration, cumulative UV dose were adjusted, repigmentation rates of the patients who had lesions on the face (n=24), trunk (n=19), extremity (n=16) were higher than the patients who had lesions on hands and feet (n=23) ($p<0,01$). In conclusion, excimer lamp therapy is an effective treatment in vitiligo and when it's combined topical tacrolimus %0.1 ointment or clobetasol 17-propionate %0.05 ointment, better repigmentation rates can be obtained.

Key words: vitiligo, excimer lamp, tacrolimus, clobetasol-17 propionate, morphometric analysis

