

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**VİTİLİGODA DAR BAND UVB, KALSİPOTRİOL-DAR BAND UVB,
BETAMETAZON-KALSİPOTRİOL-DAR BAND UVB KOMBİNASYON
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim Halil YAVUZ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ

VAN-2009

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**VİTİLİGODA DAR BAND UVB, KALSİPOTRİOL-DAR BAND UVB,
BETAMETAZON-KALSİPOTRİOL-DAR BAND UVB KOMBİNASYON
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim Halil YAVUZ
UZMANLIK TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

....../....../....

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimime ve tezime olan katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın hocam **Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ**'e

Asistanlık süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm Sayın hocam **Doç. Dr. Ömer ÇALKA**'ya

Dermatoloji eğitimimde katkısı olan Sayın hocam **Prof. Dr. Ahmet METİN**'e,

Tez çalışmamda katkısı olan Sayın hocam **Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK**'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, **Uzm. Dr. Serap Güneş BİLGİLİ, Dr. Yavuz YEŞİLOVA, Dr. Hatice UCE ÖZKOL, Dr. İlknur YORGUN ÖZDEMİR, Dr. Sıraç AKTAR, Dr. İlhan ÇEÇEN, Dr. Faruk ALTUN ve Dr. Serhat ÖZDEMİR**'e

Başta Sayın **Eylem YÜZKAT** olmak üzere tüm Dermatoloji servisi hemşire ve personeline

Desteklerini, dualarını eksik etmeyen **YAVUZ ve ÖZAYDIN** ailelerine

Kardeşim **Mehmet YAVUZ**'a

Bana her konuda destek olan çalışma arkadaşım ve eşim Dr. **Göknur ÖZAYDIN YAVUZ**'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Resimler ve Formlar.....	VII
Tablolar.....	VII
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tanım.....	2
2.1.1. Melanositlerin Fonksiyonu.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.2 Vitiligo Etyopatogenez	4
2.2.1. Genetik.....	4
2.2.2 Otoimmün Hipotez, Humoral ve Hücrel İmmun Yanıt.....	5
2.2.3. Nöral Hipotez.....	7
2.2.4 Otositotoksik Teori Ve Oksidatif Stres.....	8
2.2.5 Vitiligoda Virusler.....	9
2.2.6 Konverjans Teorisi.....	9
2.3 Vitiligoda Presipite Edici Faktörler.....	9
2.4 Klinik Bulgular.....	10
2.4.1.Klinik Varyantlar.....	10
2.5. Vitiligonun Sınıflandırılması.....	11
2.6 Eşlik Eden Hastalıklar.....	14
2.7 Laboratuvar Testleri	16
2.8 Histopatoloji.....	16
2.9 Tanı	17

İÇİNDEKİLER (devamı)

2.10 Ayırıcı Tanı	17
2.11 Tedavi.....	21
2.12 Prognoz ve Klinik Seyir.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	63
ÖZET.....	65
SUMMARY.....	67
KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

- 5-FU:** 5-florourasil
5-MOP: 5 methoksipsoralen
8-MOP: 8-methoksipsoralen
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
Ca: Kalsiyum
CMV: Sitomegalovirüs
Cu: Bakır
EBV: Epstein Barr virus
HLA: Human lökosit antijenleri
IL-1: İnterlökin -1
IL-2: İnterlökin-2
KUVA: Khellin ve UVA
MBEH: Monobenzileter hidrokinon
NM: Nanometre
NY: Nöropeptid Y
KOH: Potasyum Hidroksit
KUVA: Khellin ve UVA
PGE: Prostoglandin E
PUVA: Psoralen ve ultraviyole A
PUVASOL: Solar UVA ile psoralen
TNF: Tümör nekrozis faktör
TRP-1: Tirozinaz ilişkili protein 1
TRP-2: Tirozinaz ilişkili protein 2
TS: Tüberoskleroz
UV: Ultraviyole
UVB: Ultraviyole B
VKH: Vogt-Koyanagi-Harada sendrom

RESİMLER ve FORMLAR

Resim-1	Waldmann 5040 KL cihazın görüntüsü.....	39
Resim-2	Waldmann 5040 KL cihazın kabin içi görüntüsü.....	39
Resim-3	Bir hastanın tedavi öncesi görüntüsü.....	51
Resim-4	Bir hastanın tedavi sonrası görüntüsü.....	51
Resim-5	Bir hastanın tedavi sonrası görüntüsü.....	51
Resim-6	Bir hastanın tedavi sonrası görüntüsü.....	51
Form-1	Dermatoloji yaşam kalite indeksi formu.....	41
Form-2	Görsel analog skalası formu.....	42

TABLolar

Tablo-1	Etnik grup ve HLA ilişkisi.....	4
Tablo-2	Vitiligo ile birlikte görülen hastalıklar.....	5
Tablo-3	Saptanan antikorlar ve yöntem.....	5
Tablo-4	Segmental ve non segmental vitiligo.....	13
Tablo-5	Vitiligoda PUVA'nın etki mekanizmaları.....	29
Tablo-6	Grupların yaş bakımından değerlendirilmesi.....	44
Tablo-7	Cinsiyetlerin toplama ve gruplara göre dağılımı.....	44
Tablo-8	Erkek ve kadın hastaların yaş, hastalık süresi, tutulan alan bakımından değerlendirilmesi.....	45
Tablo-9	Hastalık süresinin istatistik incelemesi.....	45
Tablo-10	Aile öyküsünün gruplara göre dağılımı.....	46
Tablo-11	Aile öyküsünün cinsiyete göre dağılımı.....	47
Tablo-12	Tutulan yüzey alanların gruplara göre dağılımı.....	47
Tablo-13	1'inci grupta özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları.....	48
Tablo-14	2'inci grupta özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları.....	48
Tablo-15	3'üncü grupta özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları.....	49
Tablo-16	Gruplara göre düzelme oranları.....	49
Tablo-17	Görsel analog skorları istatistiksel analizi.....	50
Tablo-18	Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi istatistiksel analizi.....	50

1.GİRİŞ

Vitiligo, akkiz, idiyopatik, net sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada lökodermanın en sık nedenidir (Arıcan ve ark., 2006).

Toplumlarda yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yapmadan %0.14-8.8 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (Denli ve ark., 2008). Olguların tamamına yakını 50 yaşından önce başlar (İşçimen 2005).

Etyopatogenezinde, genetik, otoimmün teori, nöral teori, otositotoksik teori suçlanmıştır (Kovacs 1998).

Klinikte lokalize, jeneralize, üniversal ve karma tipleri görülmektedir. Birçok otoimmün hastalık ve sendrom ile birlikteliği vardır. Genellikle klinik olarak tanı konulur. Fakat ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülmesi gerekir (Falco ve ark 2000).

Vitiligoda prognoz ve seyir öngörülemez. Vitiligoda başlangıçtaki klinik alt tipler hastalığın gelecekteki anatomik tutulum özellikleri ya da hastalığın aktivitesi hakkında genellikle fikir vermez (Hadler ve ark., 2008).

Vitiligoda birçok tedavi yöntemi olmakla birlikte ideal, etyolojiye yönelik etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Hastaların tedavisi düzenlenirken birçok faktörün dikkate alınması zorunludur. Hastanın yaşı, yaşam biçimi, vitiligo klinik tipi, önceden aldığı tedaviler ve yan etkilerinin bilinmesi hastaya yaklaşımda uygun olmaktadır. Spontan repigmentasyon hastaların yalnızca %10-20'sinde görülmektedir (Baysal Akkaya ve ark., 2005).

Çalışmamızda Dar Band UVB, Kalsipotriol-Dar Band UVB, Betametazon-Kalsipotriol-Dar Band UVB kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 VİTİLİGO TANIM

Vitiligo, akkiz, idiyopatik, net sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır (Arıcan ve ark., 2006). Kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve çoğu hastanın kendisini damgalanmış hissetmesine yol açan bir cilt hastalığıdır (Sukan ve ark., 2006). Özellikle koyu tenli kişilerde daha büyük sorunlara neden olur (Karıncaoğlu ve ark., 2001).

2.1.1. Melanositlerin Fonksiyonu

Güneş ışığının zararlı etkilerinden korunmada melanin, ultravioleyi (UV) doğrudan absorbe ederek önemli bir rol oynamaktadır. Sağlıklı deride melanin sentezi bazal tabakaya yerleşmiş olan melanositler tarafından yapılmaktadır (Arıcan ve ark., 2006). Melanin sentezi; önce Tirozin aminoasit öncüsü hidroksifenilalanin olduğu ve anahtar enzim olarak da tirozinazın yer aldığı, melanozom adı verilen spesifik organellerde gerçekleşir. Melanositler, dentritik uzantıları ile ürettikleri melanini keratinositlere transfer ederler (Falco ve ark., 2000).

Melanositler bazal tabaka dışında, iç kulakta ve retinada da bulunmaktadır (Denli ve ark. 2008). Bu ise vitiligoya eşlik eden işitme ve görme ile ilgili bozuklukların sebebini açıklamaktadır (Wijngaard ve ark., 2002). Irksal renk farklılıklarının nedeni melanosit sayısından değil de, hücrelerdeki melanozom sayısı, melanozomdaki melanin içeriği ve melanozomun büyüklüğü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bleehen ve ark., 1998, Denli ve ark., 2008).

2.1.2. Tarihçe

Eski çağlardan beri vitiligo hastalığı bilinmektedir. Vitiligo kelimesi Latince ‘vitium’ (kusur) veya ‘vitellus’ (beyaz leke) anlamına gelmektedir (Kovacs 1998, Millington ve ark., 2007).

En eski belgelere Ebers Papirüslerinde rastlanmıştır. Milattan önce 1500-3000 yıllarına dayanan bu belgelerde lepradan farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Millington ve ark 2007).

Vitiligo kelimesini Celsus, milattan sonra birinci yüzyılda ilk olarak tanımlamıştır. Tarihte Shwetakustha, Suitra, Kilas, Baras gibi isimleri de vardır (Kovacs 1998, Denli ve ark., 2008).

2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligo tüm dünyada lökodermanın en sık nedenidir. Toplumlarda yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yapmadan %0.14-8.8 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (Denli ve ark., 2008). Avrupa’da %0.5, Hindistan’da %4-8 oranında görülmekte (Ortonne 1993) iken ülkemizde de sıklığı %0.15-0.32 olarak bildirilmektedir (Arıcan 2006).

Genç erişkinlerin hastalığıdır (James ve ark, 2006). Genellikle 10-30 yaşlarında başlar ve yaşla birlikte insidansı azalır (Hadler ve ark., 2008). Olguların tamamına yakını 50 yaşından önce başlar. Her iki cinsten eşit görüldüğü bildirilmiştir. Ancak Dermatoloji polikliniklerine başvuran bayan hasta sayısı daha fazladır. Bunun tedavi arayan kadın hastaların sayısının fazla olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (İşçimen 2005). Tüm ırklarda görülebilen bir hastalık olmasının yanı sıra tropikal bölgelerde ve koyu tenli insanlarda vitiligo prevalansı daha yüksek bulunmuştur (Karıncaoğlu ve ark., 2001).

2.2 VİTİLİGO ETYOPATOGENEZ

2.2.1. Genetik

Vitiligoda ailesel geçiş özelliği 1933 yılından beri bildirilmiş olup, hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin önemli rolü olduğunu öne sürülmüştür (Liu ve ark., 2005). Vitiligolu hastaların %30'dan fazlasında bir aile üyesinin de etkilendiği görülmüştür (Jerome ve ark., 1997).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci dereceden akrabalarda vitiligo görölme sıklığı %11.5 saptanmıştır (Arıcan ark., 2000). Vitiligolu anne ya da babadan doğan çocuklarda vitiligo gelişme oranı %5 olarak saptanmıştır. Buna karşın genel popülasyonda bu oran %1 nispetindedir. Bir ailede iki çocuğun birden vitiligo olması oldukça istisna bir durumdur. (İşçimen 2005). Monozigot ve dizigot ikizlerde de hastalık tespit edilmiştir (Zhang 2005, Bahadır ve ark., 2006). Vitiligonun genetik aktarımının basit bir genetik geçişe uymayan, en az dört veya daha fazla sayıda resesif yapıda olacağı bildirilmiştir (Kovacs 1998).

Belirli etnisitelerde gerçekleştirilen araştırmalara dayanılarak vitiligo farklı insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkili bulunmuştur. En sık ilişkisi olanlar A2, DR4, DR7, CW6'dır (Tablo-1) (Hadler ve ark., 2008, Virendra ve ark., 2006).

Tablo-1 (Etnik grup ve HLA ilişkisi)

Yazarlar	Yıl	Etnik grup	Hasta	Kontrol	HLA ilişkisi
Metzker ve ark.	1980	Fas	18	462	B13
Dunston ve ark.	1990	Amerika	24	143	DR4
Furico ve ark.	1991	Macaristan	87	388	A30
Orrechie ve ark.	1992	Kuzey İtalya	93	378	A30
Vennekar ve ark.	1992	Hollanda	42	17	DR4
Al-Fouzanet ve ark.	1995	Kuveyt	40	40	B21
Buc ve ark.	1996	Slovakya	67	7	A2

Ülkemizde yapılan çalışmada HLA DRB1*03, DRB1*04 ve DRB1*07 alleleri ile ilişki saptanmıştır (Taştan ve ark., 2004). COMT geni, CAT geni ve VIT1 geni bozukluğu da vitiligoda bildirilmiştir (Casp 2003, Liu 2005, Tursen 2002). Son yıllarda yapılan çalışmalarda en önemli olanların HLA DR4, HLA-A*02 olduğu bildirilmiştir (Liu 2007, Denli ve ark., 2008).

2.2.2 Otoimmün Hipotez, Humoral ve Hücrel İmmün Yanıt

Vitiligonun otoimmün hastalıklarla birlikteliği iyi bilinmektedir (Westerhof ve ark., 2007). Vitiligo, Addison hastalığı, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları özellikle de Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığıyla birliktelik gösterir. Alopesi areata, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, psöriyazis ve otoimmün poliglandüler sendrom birliktelik gösterdiği diğer hastalıklardandır (Tablo-2) (Rezaei ve ark., 2007).

Tablo-2 (Vitiligo ile birlikte görülen hastalıklar)

Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 1	Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 2
Pernisiyöz Anemi	Tip 1 Diabetes Mellitus
Addison Hastalığı	Graves Hastalığı
Alopesi Areata	Sistemik Lupus Eritematozus
Romatoid Artrit	Psoriasis
Myastenia Gravis	Addison Hastalığı

Otoimmün patogeneze ait en önemli kanıt vitiligolu hastalarda dolanan otoantikorların gösterilmesidir. (Tablo-3) (Rezaei ve ark., 2007).

Tablo-3 (Saptanan antikorlar ve yöntem)

Antikor	Tespit edildiği yöntem
Tirozinaz	İmmunoblotting
Tirozinaz	ELISA
Tirozinaz	Radiobinding assay
TRP-2	Radiobinding assay
TRP-2	ELISA

Tablo -3'ün devamı

TRP-1	Radiobinding assay
Pmel17	Radiobinding assay
40–45 kDa	İmmunopresipitasyon
75 kDa	İmmunopresipitasyon
90 kDa	İmmunopresipitasyon
65 kDa	İmmunoblotting
35 kDa	İmmunopresipitasyon
150 kDa	İmmunopresipitasyon
SOX10	İmmunopresipitasyon

Vitiligo antikorlarının, pigment hücrelerinin yıkımı sonucu mu ortaya çıktığı yoksa bu antikorların mı pigment hücrelerinin yıkımına neden olduğu sorusu bilinmemektedir (Hadler ve ark., 2008). Bu antikorların hastalığın ilerlemesinde önemli olduğu düşünülmektedir, çünkü bunların invitro şartlar altında melanositlere sitotoksik etkili olduğu bulunmuştur (Le Poole 1993, Kemp ve ark., 1997). Anti-melanosit antikorların varlığının depigmente derinin aktivitesi ile birlikte olduğu saptanmıştır (Naughton 1986, Harning 1991).

Yapılan çalışmalar vitiligoda melanositlere karşı spesifik antikorların saptanmasına odaklanmıştır. Dikkat çeken melanositler için spesifik proteinler ile reaksiyon veren antikorlardır (Cui ve ark., 1992). Bu bağlamda araştırmalar tirozinaza karşı antikorların saptanması ve tirozinaz ilişkili proteinler 1 ve 2'ye odaklanmıştır (TRP-1 ve TRP-2). Tirozinaz proteolitik sindirime karşı son derece dayanıklı bir glikoprotein olduğu için, immün yanıtın ortaya çıkarılmasında iyi bir aday olarak görülmektedir (Garbelli 2005, Lang ve ark., 2001). Ayrıca tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2'nin melanozomlara spesifik olarak kabul edilmesinin yanı sıra pigmentasyon oluşumunun kontrolünde anahtar proteinler olduğu görülmüştür (Jimbow ve ark. 2001, Westerhof 2007).

Vitiligonun patogeneğinde hücrel immün süreçlere işaret eden güçlü kanıtlar vardır. Melanositler doğrudan otoreaktif sitotoksik T hücreleri tarafından yıkılmaktadır (Lang ve ark. 2001). Glikoprotein 100 ve tirozinaza karşı reaktivite gösteren çok sayıda

dolan CD8⁺ sitotoksik lenfositler bildirilmiştir. Perilezyonel vitiligolu deride aktif CD8⁺ T hücreleri de gösterilmiştir (Westerhof ve ark. 2007).

Hayvan modelleri kullanılarak vitiligo patogenezindeki otoimmün süreçler çalışılmıştır. Mutant Smyth türü tavuklar otoimmün vitiligo için üzerinde iyi çalışılmış hayvan modelidir (Hadler ve ark., 2008). Kuşların tüylerinde ve oküler dokularında gelişen hipomelanoz insanlardaki vitiligoya benzerdir. Ayrıca vitiligolu kedi, köpek ve atlarda 85 kd'luk pigment yüzey antijenlerine karşı antimelanosit antikorlar tespit edilmesi otoimmün hipotezi destekleyen önemli kanıtlardır (Karıncaoğlu ve ark., 2001).

2.2.3. Nöral Hipotez

Nöral hipotez, ilk defa Lerner daha sonra Cuchi tarafından tanımlanmıştır (Cucchi ve ark., 2000, Lerner 1959). Nöral hipotez sinir uçlarından salgılanan nörokimyasal mediatörlerin pigment hücrelerini tahrip ettiği temeline dayanmaktadır (Orecchia 2000). Vitiligo lezyonlarının paralizili ekstremiteler üzerinde yayılması, viral ensefalit, multipl skleroz ve Horner sendromuna eşlik etmesi bu teoriyi desteklemektedir. Vitiligonun emosyonel stres sonrası başlaması ve segmental tutulumun olması da nöral teoriyi desteklemektedir (Kovask 1998). Vitiligolu hastaların %30'unda nöral faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir (Schallreuter 2005). Bu hipotezi destekleyen biyokimyasal bulgular ise; asetilkolinin depigmentasyona neden olması ve lezyon kenarındaki melanositlerde dopa oksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır. Asetilkolin esterase aktivitesi repigmente deride görülürken, depigmente deride görülmemektedir (Karıncaoğlu ve ark., 2001). Tirozin hem epinefrin, hem de melanin sentezinde bir substrattır. Epinefrin ratlara enjekte edildiği zaman depigmentasyona neden olmaktadır. Epinefrin ve melanin prekürsörleri arasındaki kimyasal benzerlikler nedeniyle, epinefrin oluşumu esnasında sinir uçlarından salınan çeşitli ara ürünler melanositleri zedeleyici etkiye sahip olabilirler (Orecchia 2000). İmmunohistolojik çalışmalarla vitiligo lezyonlarının kenarında, nöropeptid Y (NY) immunoreaktivitesinin arttığı görülmüştür. NY'de saptanan bu artışın melanosit tahribine neden olduğu görülmüştür (Yaylı ve ark., 2005).

2.2.4 Otositotoksik teori ve oksidatif stres

Otositotoksik olayların vitiligonun patogeneğinde rolü olduğu ilk olarak Lerner tarafından ileri sürülmüştür (Ortonne 2003, Denli ve ark., 2008). Melanin sentezi sırasında ortaya çıkan tirozin analogları ve ara ürünler melanositler için oldukça toksiktir (Kovask 1998). Bu ara ürünlerden indol ve serbest radikaller melanositlerde birikerek hücre hasarına neden olur (Westerhof ve ark., 2007). Melanin sentezinde aminoasit olan fenilalaninden oluşan tirozinin, tirozinaz ile dopa'ya, dopa'nında dopakinon'a dönüşümü ile oluşmaktadır. Bu sentez sırasında oluşan tirozin analogları ve aynı zamanda dopa, dopakrom gibi ara ürünler melanositlere toksik etki eder. Normal melanositler bu ara ürünleri kendi koruma mekanizmalarıyla uzaklaştırır (Schallreuter 1992, 1993). Vitiligolu hastalarda bu koruyucu mekanizmaların bozuk olduğu ileri sürülmektedir (Odom 2000, Westerhof ve ark., 2007).

Oksidatif stresin de vitiligoda önemli patojenik rolü vardır. Bazı çalışmalarda melanositlere toksik etkili serbest radikal birikiminin, melanositlerde yıkıma yol açması iddia edilen oksidatif stres teorisini destekler (Maresca 1997, Denli ve ark., 2008) Stres işareti olarak da melanositlerdeki düz endoplazmik retikulum genişlemesi dahil olmak üzere tüm epidermal hücrelerde çeşitli derecelerde vakuolizasyon olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres, katalaz gibi antioksidan enzimlerle korunmadıkça invitro şartlar altındaki melanositlerin ölümüne neden olmaktadır (Schallreuter ve ark., 2008).

Vitiligoda oksidatif stresin kanıtlanması depigmente epidermiste direkt olarak hidrojen peroksidin invivo ölçümü ile başarılır. İnvivo olarak noninvaziv Fourier transform spektroskopu ile depigmente epidermiste hidrojen peroksidin direk olarak ölçülerek vitiligoda oksidatif stresin olduğu kanıtlanmıştır. Topikal olarak psödokatalaz krem tedavisi alan hastaların %95'inde hastalığın ilerleyişi durdurulmuş ve yaklaşık %60'ında repigmentasyonun başladığı saptanmıştır (Schallreuter 2005).

Vitiligolu hastalarda hidrojen peroksit birikiminin biyokimyasal nedeni birçok araştırmanın hedefi olmuştur. İlk önce bu hastaların tüm epidermisinde düşük katalaz seviyesi olduğu gösterilmiştir (Schallreuter 2003, Westerhof ve ark., 2007). Bununla beraber bu hastalarda katalaz seviyeleri düşmüş olsa da katalaz mRNA'sının

ekspresyonu değişmemiştir. İnvitro olarak N-asetil sistein eklenerek hidrojen peroksidin etkisi engellenebilir (Schallreuter 2005).

2.2.5 Vitiligoda Virusler

Grimes ve arkadaşları vitiligo için viral etyolojiyi öne sürmüşlerdir. Hayvan modellerinde T hücre alt gruplarını aktive eden viral peptid dizilimlerinin moleküler benzerliğinden dolayı virüs enfeksiyonunun otoimmün cevabı tetiklediği gösterilmiştir (Schallreuter 2005). Vitiligolu hastaların epidermisinde PCR tekniği kullanılarak sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr virusü (EBV) saptanmıştır (Akar 2002, Castanet 1997).

Bu hipotez melanositlerin virüslerle indüklenmiş T hücrelerinin hedefi olduğunu desteklemektedir (Schallreuter 2005).

2.2.6 Konverjans Teorisi

Beraber değerlendirildiğinde mevcut veriler, vitiligonun multifaktöryel bir hastalık olduğuna ve farklı patolojik olayların sonucu olabileceğine işaret etmektedir. Uzmanlar vitiligonun tek bir hastalıktan ziyade bir sendrom olabileceği görüşünde birleşmiştir (Hadler ve ark., 2008, Denli ve ark., 2008).

2.3 VİTİLİGODA PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER

Isı, ultraviyole ışını ve basınç gibi fiziksel travmalar sonrasında lezyonların başlaması veya yeni lezyonların gelişimi vitiligoda sık görülen bir olaydır. Bu olay Koebner fenomeninin vitiligoda varlığı ile ilgili bulgudur. Hastaların 1/3'ünde Koebner fenomeni pozitif saptanmıştır (Hadler ve ark., 2008, Denli ve ark., 2008).

Mesleki vitiligo, fenolik bileşiklere maruz kalan plastik endüstrisi çalışanları ile tiyoller, katekol deriveleri, merkaptaminler ve hidrokinonun monobenzileteri gibi maddelerle temas eden işçilerde görülür. Mesleki vitiligo, erişkin insanlarda oluşması, önceden vitiligo hikayesinin olmaması, el gibi temas bölgelerinde gelişmesi ile diğer

vitiligo tiplerinden ayrılmaktadır (Odom 2000). Nikele bağı gelişen allerjik kontakt dermatit alanlarında da vitiligo lezyonları görülmüştür. Tümör nekrozis faktör (TNF) alfa inhibitörü olan İnfliximab da vitiligoyu indükleyebilir (Ramirez - Hernandez, 2005).

2.4 KLİNİK BULGULAR

Vitiligolu hastalar süt beyazı rengine bir ya da birkaç adet amelanotik veya hipomelanotik maküllerle doktora başvururlar. Lezyonlar genellikle iyi sınırlıdır (Kovask 1998). Özelliği, yuvarlaktan oval şekle kadar değişen, kenarları hafif fırçamsı, birkaç mm. ile cm. arasında değişen çaplarda maküller ve yamalardır (Denli ve ark., 2008). Wood lambası muayenesi ile lezyonlarda belirginleşme olur (Hadler ve ark., 2008). En sık güneş gören alanlarda görülür (İşçimen 2005). Lezyonlar öngörülemez bir hızda genişler ve muköz membranlar dahil vücudun herhangi bir yerine yayılabilir. Bununla beraber başlangıç lezyonları genellikle eller, kollar, ayaklar ve yüzedir. Vitiligo yüzde ortaya çıktığı zaman sıklıkla perioral ve periorbital yayılım tercih eder (Hadler ve ark., 2008). Vitiligo hastalarının %50'si 20 yaş öncesi dönemde görülür (Huggins ve ark., 2005). Vitiligo lezyonları genellikle asemptomatiktir. Bazen tutulan deride kaşıntı olabilir. Lezyonlarda güneş yanığı olursa eritem ve ağrı oluşabilir (Ortonne ve ark., 2003).

2.4.1. Klinik varyantlar

2.4.1.1 Trikom Vitiligo

Tipik vitiligo makülü ile normal deri arasında sarımsı kahverenkte bir halka bulunur. Sonuçta vitiligo plağı üç renk olarak görülür. Erken dönemde, özellikle koyu deri rengi olan bireylerde görülür (Falco ve ark., 2000).

2.4.1.2 Kuadrikrom Vitiligo

Vitigoda repigmentasyonun başlaması ile perifoliküler veya plağın sınırında hiperpigmente olan dördüncü rengin oluşmasıdır (Şendur 2004).

2.4.1.3 Pentakrom Vitiligo

Vitiligo makülünde beyaz, açık kahverengi, kahverengi, mavi-gri hiperpigmentasyon ve normal deri rengi olmak üzere beş renk izlenmesidir (Hadler ve ark., 2008, Denli ve ark., 2008).

2.4.1.4 İnflamatuvar Vitiligo

Vitiligo makülünün sınırında, sık görülmeyen eritemli, kabarık inflamatuvar lezyonlar oluşmasıdır (Hadler ve., 2008).

2.4.1.5 Punktat Vitiligo

Vitiligoda küçük konfeti ya da çok küçük birbirinden ayrı hipomelanotik maküllerin görülmesidir. Çapı 1-2 mm olan maküller dağınık bir şekilde görülebilir (Ortone ve ark., 2003, Denli ve ark., 2008).

2.5. VİTİLİGONUN SINIFLANDIRILMASI

Vitiligo lezyonların dağılımına ve tutulan alanlara göre sınıflandırılır (Braun Falco ve ark., 2000, Denli ve ark., 2008) Vitiligo tipleri aşağıda gösterilmiştir.

1)Lokelize Vitiligo

Fokal: Bir veya birden fazla yama, segmental yerleşimli olmayan maküller ve yamalar

Segmental: Dermatomal yerleşimli maküller ve yamalar

2) Jeneralize Vitiligo

Akrofasiyal: Yüz ve elleri tutan çok sayıda maküller

Yaygın: Yaygın ve düzensiz dağılımlı maküller ve yamalar

3) Universal Vitiligo

Az sayıda normal deri alanı dışında, vücudun tamamına yakınında depigmentasyon

4) Karma Vitiligo

Diğer şekillerin kombinasyonu

2.5.1. Fokal Vitiligo

Fokal vitiligo formunda, izole az sayıdaki depigmente maküller görülmektedir (Karıncaoğlu ve ark., 2001). Çocukluk çağı vitiligosunun %20'i bu tiptedir. Tüm vitiligolular içindeki oranı %14.4 ile %26 arasında bulunmuştur (Bahadır ve ark., 2006). En çok trigeminal sinirin dağılım alanında görülse de boyun ve gövde de sık olarak tutulur (Hadler ve ark., 2008).

2.5.2. Segmental Vitiligo

Dermatomal ya da dermatoma benzer bir dağılım gösteren unilateral maküller şeklindedir. Bu tip erken yaşta ortaya çıkmaya eğilim gösterir ve diğer tiplerin aksine tiroid hastalığı ya da diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermez. Bu tipin patogenezinde nöral peptitlerin değişimi suçlanmıştır. Segmental vitiligolu hastaların yarısından fazlasında poliosis saptanmıştır (Hadler ve ark., 2008). Bu form erişkin vitiligolarının yaklaşık %5 ile en az görülen formdur (Huggins 2005). Ülkemizde bu oran %6.3 olarak bulunmuştur (Utaş ve ark., 2004). Hastalık bir alanda ilerler daha sonra değişmeden hayat boyunca sabit kalır ve koebnerizasyon görülmez. En sık trigeminal alan tutulur (Denli ve ark., 2008). Lezyonlu alanlarda terleme fonksiyon bozuklukları da saptanmıştır (Hann ve ark., 1996). Diğer tiplerden farklılıkları küçük yaşlarda başlaması ve medikal tedaviye dirençli olmasıdır. En uygun tedavi yöntemi

cerrahidir (Handa ve ark., 1999). Segmental ve non segmental vitiligo Tablo-4’de karşılaştırılmıştır (Huggins ve ark., 2005).

Tablo-4

	Nonsegmental	Segmental
Sıklık	%72-95	%5-28
Dağılım	Simetrik, Non Dermatomal	Unilateral, Dermatomal
Başlangıç Yaşı	Herhangibir Yaş	Erken Çocukluk
Etyoloji	Otoimmün	Nörokimyasal
Köbnerizasyon	Sık	Nadir
Otoimmün Birliktelik	Sık	Nadir

2.5.3 Jeneralize Vitiligo

Aynı zamanda vitiligo vulgaris olarak da adlandırılır ve en sık görülen klinik tiptir. Depigmente yamalar, geniş alanları tutar ve genellikle simetrik dağılım gösterir (Hadler ve ark., 2008). Vitiligolu hastaların %90’dan fazlası bu tiptir (Denli ve ark., 2008). Ailesel geçiş daha sıktır ve köbner fenomeni sıklıkla pozitifdir (Handa ve ark., 1999). Metakarpofalangeal eklem, metatarsofalangeal eklem yüzeyleri, dizler, dirsekler gibi ekstansör alanlara yerleşir (Herane 2003). Ülkemizde sıklığı %33.1 olarak saptanmıştır (Bahadır 2005).

2.5.4 Akrofasyal Vitiligo

Parmak distallerinin ve periorifisyal alanların depigmentasyonudur. Göz, burun, kulak, anüs tutulduğunda *periorifisyal* terimi kullanılırken dudaklar, glans penis, meme ve tırnaklar tutulursa *lip-lip* vitiligo adı verilir (Bahadır.2005, Denli ve ark., 2008) Yapılan çalışmalarda oranı %11.6-%17 saptanmıştır (Hann ve ark., 1996).

2.5.6 Universal Vitiligo

Vücut yüzeyinin çoğunu kaplayan makül ve yamalar vardır ve sıklıkla multipl endokrinopati sendromuyla birliktedir (Hadler ve ark., 2008, Denli ve ark., 2008).

2.6 EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Vitiligo sıklıkla otoimmün kökenli hastalıklarla birliktelik gösterir. En sık beraberlik gösteren endokrinopati hipertiroidi (Graves hastalığı) ya da hipotiroidi (Haşimoto tiroiditi) şeklinde olabilen tiroid fonksiyon bozukluğudur. Vitiligo genellikle tiroid fonksiyon bozukluğundan önce ortaya çıkar (Hadler ve ark., 2008). Ayrıca vitiligolu hastalarda Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, alopesi areata ve diabetes mellitus sıklığıda artmıştır (Bahadır 20005, Falco ve ark., 2000) Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal distrofi hastalarda vitiligo prevalansı artmıştır.

Vitiligo saç, iç kulak ve retinadaki pigment hücreleride dahil olmak üzere vücuttaki bütün aktif melanositleri etkileyebilir. Poliosis birçok hastada görülür (Hadler ve ark., 2008). Vitiligolu hastalarda ve yakın akrabalarında prematür saç ağarması bildirilmiştir. Bazı hastalarda işitsel ve görsel bozukluklar mevcuttur (İşçimen 2005) Leptomeningeal melanositlerin yıkımı nedeniyle nadiren aseptik menejit görülebilir (Hadler ve ark., 2008).

Alopesi areata vitiligolu hastaların %16'sında bildirilmiştir.(Karıncaoğlu ve ark., 2001) Vitiligo ve morfea birlikteliği az sayıdaki çalışmada rapor edilmiştir. Brenner ve arkadaşları vitiligo ve morfealı hastada, alopesi areata, liken planus ve onikodistrofi rapor etmişlerdir (Derviş 2004).

Halo nevüs de nadir değildir ve sıklıkla vitiligonun başlangıcı ile aynı zamanda olur. Bir veya birkaç halo nevüs vitiligolu hastalarda bulunabilir (Bleehen 2004).

Malign melanomlu hastalarda vitiligo benzeri bir depigmentasyon meydana gelebilir. Bunun normal melanositlerle çapraz reaksiyonun görüldüğü, antijenik melanom hücrelerine karşı T hücre aracılı bir reaksiyondan kaynaklandığı bildirilmiştir (Hadler ve ark., 2008).

Vitiligolu hastalarda koruyucu mekanizmaların yokluğunda beklenen cilt kanserlerine eğilimin yüksek olmasıdır (Calanchini-Postizzi 1987) Şaşırtıcı bir şekilde fotohasarlar, aktinik keratoz, solar elastoz, bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli

karsinomun riskinin artmadığı görülmüştür (Schallreuter 2003). Vitiligodaki bu paradoks cevabın nedeni hala bilinmemektedir. Son yıllarda p53 geninin epidermal fonksiyonunun arttığı saptanmıştır. Fakat bu p53 genindeki fonksiyon artışının hastalarda apopitozisle ilişkisi yoktur (Schallreuter 2005). Bu bağlamda hidrojen peroksidin mikromolar seviyelerdeki artışı, p53 geninin fonksiyonunu artırdığı görülmüştür. Bu senaryo vitiligoda değerlidir (Vile 1997, Schallreuter 2005).

2.6.1 Oküler Anomaliler

Vitiligolu hastalarda genelde görsel yakınmalar olmasa da çeşitli oftalmolojik bulgular görülür. İris ve retinada pigment anomalileri saptanmıştır (Baksan ve ark., 2006). Koroid anomalileri hastaların %30 kadarında ve iritis hastaların yaklaşık %5'inde bildirilmiştir. Üveit sık görülen bir oküler belirti olabilir. Graves hastalığı ile vitiligo birlikteliğinde ekzoftalmus görülebilir. Görme keskinliği genelde etkilenmez (Hadler ve ark., 2008, Denli ve ark., 2008).

2.6.2 Otik Anomaliler

Bazı vitiligolu hastalarda kohlear melanositlerde bozukluğu düşündüren anormal sensorial duyma kaybı tanımlanmıştır. Fakat 93 vitiligolu hasta üzerinde yapılan çalışmada patolojik bulguya rastlanmamıştır (Denli ve ark., 2008).

2.6.3 Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu

Vogt-Koyanagi-Harada sendromu (VKH) üveit, aseptik menenjit, disakuzite, tinnitus, poliozis, alopesi ve vitiligodan oluşur. VKH sendromu nadir görülen, sistemik, T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. VKH sendromu klasik olarak üç fazdan geçer. Birinci faz olan meningoensefalik fazda, meningismus ve felç görülebilir (Hadler ve ark., 2008). Bunun ardından fotofobi, gözlerde ağrı ve görme keskinliğinde değişimin görülebildiği akut oftalmik faz görülür (Read ve ark., 2001). Vitiligo, alopesi ve poliozis genelde bunları izler, fakat diğer belirtilerden önce de ortaya çıkabilir (Hadler ve ark., 2008).

2.6.4 Alezzandrini Sendromu

Alezzandrini sendromunda görülen klinik bulgular fasyal vitiligo, poliozis, sağırılık ve unilateral tapetoretinal dejenerasyondur. Etiyolojisi çok az anlaşılmıştır. Fakat vitiligo ve VKH sendromunda olduğu gibi otoimmün süreçlerin olaya katıldığı düşünülmektedir. Vitiligo, poliozis ve unilateral retinit olan ilk hastanın tanımlandığı 1959'dan beri sadece birkaç olgu bildirilmiştir (Hadler ve ark., 2008, Hofman1992).

2.7 LABORATUAR TESTLERİ

Vitiligo diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği için tiroid stimulan hormon seviyesi, antinükleer antikor ve tam kan sayımını içerecek şekilde çeşitli tarama testlerinin yapılması faydalıdır. Hastalarda özellikle tiroid hastalığı semptom ve işaretleri olduğunda klinisyenler serum antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz antikorlarına bakmayı düşünmelidir. Özellikle antitiroid peroksidaz antikorları otoimmün tiroid hastalıkları için duyarlı ve spesifik bir marker olarak kabul edilmektedir (Hadler ve ark., 2008).

2.8 HİSTOPATOLOJİ

Vitiligodaki asıl neden dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin hasarındır. DOPA reaksiyonu ile vitiligo lezyonlarında melanositlerin olmadığı görülmüştür. Hipopigmente lezyonların periferinde melanosit ve bazal tabakada bir miktar melanin saptanabilir (Spielvogel 1997, Leopold 2003). Bunun yanında melanositleri yıkan hücre aracılı immün süreç ile uyumlu olarak vitiliginöz lezyonların kenarında ve erken lezyonlarda yüzeyel dermal, perivasküler ve perifoliküler esas olarak lenfositlerden oluşan bir infiltrat görülebilir (Weedon ve ark., 2002, Huggins ve ark., 2005).

Masson-Fontana boyası ve immünohistokimyasal olarak da melanosit kayıpları tespit edilebilir (Kovask 1998).

Elektron mikroskopik incelemede, uzun süren vitiligo alanlarında melanosit saptanmamıştır (Denli ve ark., 2008). Yeni başlayan depigmente alan ve lezyon çevresinde, bazal tabakada hem melanositlerde hem de keratinositlerde vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler ve ekstrasellüler granüler materyal birikimi saptanmıştır (Galadari 1993, Boissy 1991).

2.9 TANI

Vitiligo tanısı primer olarak klinik muayene ile konur. Hipopigmente maküllere Wood ışığı uygulandığı zaman daha belirgin hale gelirler (James ve ark., 2006). Tanıda zorluk çekilirse Masson-Fontana boyası yapılarak patolojik inceleme ile tanı konulur (Hadler ve ark., 2008).

2.10 AYIRICI TANI

Dermatolojide hipopigmente ve depigmente birçok hastalık bulunmaktadır. Bu nedenle vitiligonunun ayırıcı tanısında birçok hastalık bulunmaktadır. Diğer hastalıklar ile ayırımında Wood muayenesi çok değerlidir (Kovasc 1998).

2.10.1 Nevüs Anemikus

Melanositlerle ilgili bir bozukluk olmaksızın, kan damarlarının katekolaminlere karşı aşırı duyarlılığı sonucu o bölgede vazokonstriksiyon oluşur. En sık göğüs ve sırtta görülür. Wood lambası ile inceleme ve lam ile bastırılınca görünümünde belirginleşme olmaması önemli bulgusudur (James ve ark., 2006). Nevüs anemikus lezyonlarına friksiyon uygulandığında eritem oluşmaz (Ahkami ve ark., 1999, Baba ve ark., 2001).

2.10.2 Nevüs Depigmentozus

Akromik nevüsde denilmektedir. Genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşim gösteren, tek taraflı düzensiz kenarlı hipomelanotik yamalar şeklinde görülür. Bu görüntüsü ile boya sıçramış görünümü vardır. Doğuştan itibaren

görülür ve lezyon sayısı tektir. Wood ile incelemede belirgin hale gelir. Lezyonlar vitiligo kadar açık değildir (İşçimen 2005).

2.10.3. Tinea Versikolor

Özellikle gövde üst kısımları, ekstremitelerin proksimali ve boyun bölgesine yerleşen beyazdan kahverengine kadar değişen renklerde, üzerinde ince skuamaların olduğu maküller ve plaklar şeklinde görülür. Lezyonlar sert bir cisim ile kazındığında üzerindeki kepeklerin dökülmesi ‘talaş belirtisi’ önemli bulgusudur. Etken *malassezia furfur*’dur. Wood incelemede sarı yeşil refle alınır ve potasyum hidroksit (KOH) ile incelenen preparatta mantar elemanları görülmektedir (James ve ark., 2006).

2.10.4 Tüberoskleroz (TS)

Otozomal dominant olarak geçiş gösteren, adenoma sebaceum, epilepsi ve mental retardasyon triadı ile karakterize bir sendromdur. Çok zengin deri belirtileri vardır. Hipopigmente maküller %85-90 oranında görülür. Çoğunlukla doğuştan bulunur ve hastalığın ilk bulgusunu olabilir. Hipopigmente lezyonlar, dış-budak ağacı yaprağı maküller (ashy leaf), dermatomal, yuvarlak, konfeti şeklinde olabilir. Dış-budak ağacı yaprağı görünümünde olanları TS için daha spesifiktir. Wood ile incelemede bunlarda belirginleşir. Sendromun diğer deri bulguları ise shagreen plakları, adenoma sebaceum, cafeolait makülleri, periungual ve oral fibromlardır. Fakomalar, optik atrofi, mental retardasyon, epilepsi, beyinde tümörler, renal fibroadenomalar, rabdomiyomlar, kistik kemik defektleri ve iç organ hamartomları diğer sistem bulgularıdır (İşçimen 2005).

2.10.5 Ito’nun Hipomelanozu

İnkontinensiya pigmenti akromiyans olarak da bilinir. Sıklıkla doğumsal, Blascho çizgilerine uyan geniş bantlar, girdap ve sarmallar şeklinde hipopigmente maküller ile karakterize nörokutanöz bir hastalıktır (Sybert 1994). Genellikle yerinde stabil kalır. Strabismus, hipertelorizm, konuşmada gecikme, epilepsi, ekstremitte anomalileri, eozinofili tabloya eşlik edebilen diğer bulgulardır (İşçimen 2005).

2.10.6 Piebaldizm

Melanositlerin konjenital olarak bulunmayışına bağlı olarak özellikle yüzde lokalize depigmente yamadır. Genellikle otozomal dominant olarak geçiş gösterir. Doğumda alın ve saçlı deride beyaz leke (perçem) mevcuttur (James ve ark., 2006). Wood ile daha belirgin hale gelir. Sıklıkla göz, kulak ve merkezi sinir sistemi anomalileri ile birlikte bulunur. Ayırıcı tanısında ilk düşünülen hastalık vitiligodur. Doğumda görülmesi, sabit yerleşimli olması vitiligodan kolayca ayrımını sağlamaktadır (İşçimen 2005).

2.10.7 Albinizm

Deri, göz ve kıllardaki pigmentin kısmi veya tamamının kaybıyla seyreden kalıtsal hastalıktır. Melanositler bazal tabakada bulunur ama melanin pigment yapımında defekt vardır (James ve ark., 2006).

2.10.8 Waardenburg Sendromu

Pigment anomalileri ve nöral yarıktan köken alan dokuların çeşitli defektleriyle karakterize, nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (İşçimen 2005). Klinikte, konjenital sağırılık, poliozis, heterokromik iris, hipomelanotik maküller, lakrimal punktum ve iç kantusun lateral yer değişimi, burun kökünün genişliği ile karakterizedir (İyibilen ve ark., 2004). Depigmente maküller sıklıkla yüz, boyun, gövde ve el sırtlarında görülür (Arca ve ark., 2006).

2.10.9 Pitriazis Alba

Sınırları net olmayan, üzerinde çok ince skuamları olan plaklar olup koyu tenli kişilerde ve atopik dermatitli hastalarda daha sık görülür. Sıklıkla yaz aylarında ortaya çıkar ve uzun dönem devam edebilir. Wood ile belirginleşme görülmez (İşçimen 2005, Denli ve ark., 2008).

2.10.10 Hipopigmente Mikozis Fungoides

Son yıllarda tanımlanmıştır. Hipopigmente lezyonlar tek başına olabileceği gibi, eritematöz makül, plak veya tümörlerle birlikte olabilir. Uzun yıllar boyunca devam edebilir. Histopatolojik inceleme çok kıymetlidir (Doğan ve ark., 2006).

2.10.11 İdiyopatik Guttat Hipomelanozis

Çapları 2-5 mm olan keskin sınırlı, yuvarlak beyaz renkli hafif deprese maküller olup, orta ve ileri yaşlarda görülür. Ekstremitelerin ekstansör yüzleri başta olmak üzere, güneşe maruz kalan alanlarda ve ileri yaşlarda sık görülmektedir (Poole 1997, Denli ve ark., 2008).

2.10.12 Lepra

Melanositlerin basiller tarafından invazyonu sonucunda postinflamatuvar lökoderma oluşur. Endemik bölgelerde görülür. Maküller hafif grimsi beyaz renk renkte olup, üzerinde duyu kaybı vardır (Baba 2001, Baransü ve ark., 1994).

2.10.13 Kimyasal Lökoderma

Fenol ve sülfidril gibi maddelerle temas sonucu oluşur. Kimyasallara maruz kalma hikayesi ve konfeti maküllerin varlığı önemlidir (James ve ark., 2006, Denli ve ark., 2008).

2.10.15 Lupus Eritematozus

Atipik dağılım vardır ve atrofi eşlik eder. Histopatolojik ve immünfloresan bulgular ile ayırt edilir (James ve ark., 2006).

2.10.16 Postinflamatuvar Hipopigmentasyon

Herhangibir travma veya enfeksiyon sonrasında o bölgeye lokalize hipopigmente lezyon ile karakterizedir (James ve ark., 2006).

2.11 TEDAVİ

Vitiligoda birçok tedavi yöntemi olmakla birlikte ideal, etyolojiye yönelik etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Her tedavi yönteminin avantajlarının yanında dezavantajları da bulunmaktadır. Hastaların tedavisi düzenlenirken birçok faktörün dikkate alınması zorunludur. Hastanın yaşı, yaşam biçimi, vitiligo klinik tipi, önceden aldığı tedaviler ve yan etkilerinin bilinmesi, hastaya yaklaşımda uygun olmaktadır. Spontan repigmentasyon hastaların yalnızca %10-20'sinde görülmektedir (Baysal Akaya ve ark., 2005).

Tedavi seçiminde en önemli faktörler hastanın yaşı ve vitiligonun klinik tipidir (Kovask 1998). Hastaların öncelikle hekime güvenmeye ve hastalığını anlamaya ihtiyaçları vardır. Bazen sadece hastalığının açıklanması ve tedavi seçeneklerinin sıralanması, hasta için bir teminat, yeterli bir güvence olmaktadır (Baysal Akaya ve ark., 2005). Vitiligo tedavisinde amaç depigmentasyon sürecini durdurmak ve repigmentasyonu sağlamaktır. Hastaların ortalama %75'i tedavi ile düzelmektedir ama bu orana ulaşmak zordur. Etkilenen anatomik bölge, tedaviye cevapta önemlidir. Segmental tip ve akral yerleşimli lezyonlar tedaviye çok zor yanıt verir. Gövde ve gövdeye yakın alanlar orta dereceli, yüz ve boyun iyi cevap veren alanlardır (Bahadır ve ark., 2005).

2.11.1 Gün Örtüleri

Vitiligo maküllerinde güneş yanıkları sık görülmektedir. Güneş yanığı sonucunda oluşan köbnerizasyon depigmente alanın genişlemesine neden olur. Bu nedenle vitiligolu hastalarda gün örtüleri kullanmak gerekir (Baysal ve ark., 2005). Çinko oksit ve titanyum oksit içeren, güneş koruma faktörü 15 ve üzerindeki ürünler bu amaçla sık kullanılmaktadır (Hazneci 2002).

2.11.2 Kozmetik Önlemler

Özellikle yüz, boyun ve el gibi görünen alanlardaki makülleri kapatmak için kozmetik makyaj boyaları veya topikal boyalar kullanılabilir (Arıcan ve ark., 2006). Bu tür kozmetik ajanlar özellikle görünen ve lokalize alanlarda kullanıldığında hastalara

sosyal olarak rahatlama sağlar. Ayrıca yan etkilerinin olmaması da avantajdır (Kovasc ve ark., 1998). Dihidroksiaseton iyi bilinen bir kapatıcıdır, özellikle lokalize vitiligo için uygulanması kolay ve iyi kozmetik sonuç sağlar (Suga 2002).

2.11.3 Bakır (Cu)

Rolü tartışmalı tedavidir. Bir çalışmada hastaların %60'ında serum bakır değeri düşük bulunmuştur. Bakır, tirozinaz enziminin esansiyel elemanıdır. Nutrisyonel tedavide diğer eser element ve vitaminlerle kombine kullanılmaktadır (Denli ve ark., 2008).

2.11.4 Vitamin B12 ve Folik Asit

Pernisiyöz anemi ile vitiligo arasındaki ilişkiden dolayı bu yönde araştırmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada; vitamin eksikliği olmayan vitiligolu hastalarda günde 2 defa 1000 mcg B12 ve 5 mg folik asit verilmiş ve 3-6 ay tedaviye devam edilmiştir. Hastaların %64'ünde vitiligo yayılımı durmuştur (Kundakçı 2005). Tjioe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dar band UVB ile folik asit ve vitamin B12 tedavisi karşılaştırılmış ve vitaminlerin etkisiz olduğu görülmüştür (Tjioe M ve ark., 2002).

2.11.5 Vitamin A,C,E

Yapılan çalışmalarda tedavilerin etkin olmadığı saptanmıştır. Kontrollü çift kör çalışmada 30 mg günde 2 defa beta karoten ile 1500 mg C vitamini verilmiş. Fototerapi ile yapılan bu çalışmada etkili olmadıkları görülmüştür (Hazneci E 2002).

2.11.6 Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler sınırlı vitiligo alanlarının tedavisinde etkilidir ve çocuklarda sıklıkla ilk tedavi seçeneğidir (Hadler ve ark., 2008). Yüzdeki lezyonlar topikal kortikosteroidlere en iyi yanıtı verir. Boyun ve ekstremitelerdeki (el ve ayak parmakları hariç) lezonlarda da iyi yanıtlar alınmaktadır (James ve ark., 2006). Yüzdeki lezyonların neden daha iyi bir cevap oranına sahip oldukları tam olarak bilinmemektedir. Yüz derisinin kortikosteroidler için fazla geçirgenlik göstermesi, tutulmamış yüz derisinde daha yüksek sayıda rezidüel melanositlerin varlığı, daha

yüksek sayıdaki folikül rezervi ya da geriye dönüşümü daha kolay folikül hasarı olası açıklamalardır. Yüzdeki lezyonlar sıklıkla diffüz repigmentasyon gösterirken diğer vücut bölgelerinde benek şeklinde foliküler pattern görülür (Hadler ve ark., 2008).

Lokalize lezyonlar 1-2 ay süresince yüksek potens florlu kortikosteroidler ile tedavi edilebilir. Bundan sonraki mantıklı yol, kademeli bir biçimde düşük potens bir kortikosteroide geçmektir (Hazneci 2002). Çocuklarda ve geniş lezyonu olan hastalarda etkinlik azalsa da sıklıkla orta potens florsuz kortikosteroidler kullanılır. Göz içi basıncını yükseltebileceği ve glokomu şiddetlendirebileceğinden göz kapaklarında ve çevresinde topikal steroidler kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Kovasc 1998).

Tedaviye cevabın izlenmesinde Wood lambası muayenesi yapılır. Eğer 3 ayda cevap görülmezse tedavi kesilmelidir. Maksimum repigmentasyon 4 ay veya daha uzun süre alabilir. Koyu pigmentasyona sahip hastalar, topikal steroidlere daha iyi yanıt verir. Uygulama kolaylığı, yüksek hasta uyumu oranı ve düşük maliyet sınırlı vitiligoda topikal kortikosteroid tedavisinin faydalarıdır. Tedavinin kesilmesi sonrası görülen rekürensler ve kortikosteroidlerin yan etkileri (deri atrofisi, telanjiektaziler, strialar ve nadiren görülen kontakt dermatit) sınırlayıcı etkenlerdir. Tüm hastalar, özellikle de çocuklar bu potansiyel yan etkiler yönünden yakından izlenmelidir (Hadler ve ark., 2008).

2.11.6.1 İntralezyonel Kortikosteroidler

Mandel ve arkadaşları triamsinolon asetenoidi 1 cm²'ye 0.2 cm³ olacak şekilde 5 olguya 2-3 hafta uygulamışlar ve tedavi sonucunda repigmentasyon oluşmadığını gözlemlemişlerdir (Mandel 1997). Vitiligolu 26 olguya triamsinolon asetenoid 1-30cm çapındaki lezyonlara, 1 cm'lik aralıklar ile enjekte edilmiştir. Lezyonların %58'inde tama yakın, %29'unda başarılı olarak nitelendirilen repigmentasyon gelişmiştir (Hazneci 2002). Çalışmalar yetersiz olmakla birlikte mevcut bilgiler bu tedavinin vitiligoda başarısız olduğunu göstermektedir. Yan etkileri göz önüne alınacak olursa kullanımının önerilmemesi gerekmektedir (Mandel 1997).

2.11.6.2 Sistemik Kortikosteroidler

Oral kortikosteroid tedavisi ile ilgili birçok çalışma vardır (Ongena 2003). Yaygın ve hızlı yayılan vitiligosu olan hastalarda oral mini puls betametazon tedavisi (haftada 2 ardışık gün 5mg) kullanılmış ve hastaların %89'unda depigmentasyon sürecinin durduğu, %80 hastada da repigmentasyonun olduğu saptanmıştır (Baysal Akaya 2005). Aktif yayılan 81 vitiligolu hasta ile yapılan çalışmada hastalar ilk 2 ay günde 0.3 mg/kg oral prednizolon almış ve sonraki her ay doz yarıya düşülerek 4'üncü ayın sonunda tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Hastaların %87'inde vitiligonun ilerlemesi durmuş %70'inde repigmentasyon elde edilmiştir. Bu tedavinin aktif, yeni başlamış, yaygın vitiligolu olgularda tercih edilmesi, stabil vitiligoda ise uygulanmaması önerilmektedir (Hazneci 2002).

2.11.7 Metharman F

Seks steroidleri ve tiroid hormonu karışımından oluşan tabletlerin günde iki defa, vitiligolu hastalarda verilmesi ile yapılan çalışmada başarılı sonuçlar alınmış ve histopatolojik olarak lezyon alanında melanosit sayısında artış saptanmıştır (Muto ve ark., 1995).

2.11.8 Levamizol

Bir grup hastada 4-48 ay süreyle tek başına veya yerel steroidler ile kombine tedavisi denenmiş ve hastaların büyük kısmında hastalığın ilerlemesi durmuştur. Birkaç hastada bulantı dışında yan etki görülmemiştir (Denli ve ark., 2008).

2.11.9 Psödokatalaz

Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin melanin prekürsörleri üzerinde toksik etkisi olabileceği deneylerle saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda vitiligoda epidermiste düşük katalaz seviyeleri ve hücrel vakuolizasyon bildirilmiş olup, bu durum artmış oksidatif stresin göstergesi olarak yorumlanmaktadır (Schallreuter 2005). Tsiskarishvili, yaşları 7-17 arasında, hastalık süreleri 1 ay-11 yıl arasında değişen ve yaygınlığı %40'ın altında olan 15 erkek

ve 12 kız çocuğa 6 ay süre ile psödokatalaz krem uygulamış, çalışma sonucunda hastaların %56'sında klinik düzelme görülmüştür (Tsiskarishvili ve ark., 2005)

2.11.10 Topikal Prostaglandin E (PGE)

Prostaglandinler melanosit proliferasyonu ve melanogeneze rol oynarlar. Sıçan derisinde topikal prostoglandinlerin, melanosit yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir (Davinder ve ark, 2002). 27 vitiligolu hastaya, jel formundaki yerel PGE uygulanmıştır. Uygulanan 15 hastada tam veya belirgin repigmentasyon sağlamıştır. Diğer hastalarda perilezyonel hiperpigmentasyon ortaya çıkması sebebiyle tedavi kesilmiştir. İlaç hastalarca iyi tolere edilmiştir (Parsad ve ark., 2002, Tüzün ve ark., 2004).

2.11.11 Plasental Kökenli İlaçlar (Melagenina)

İnsan plasentası melanositlerde mitozu ve melanogenezi uyaran biyoaktif moleküller açısından oldukça zengindir. Bu moleküller arasında endotelin-1 ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) sayılabilir (Pal 2002, Tüzün ve ark., 2004, Denli ve ark., 2008). Daha çok Küba'da kullanılan insan plasental lipoprotein özünün, topikal olarak vitiligoda etkili olduğu ileri sürülmüştür (Antoniou ve ark., 1992). Topikal olarak kullanılan krem günde 3 defa uygulanır, daha sonra güneş ışığı veya yapay UV ışını uygulanmaktadır. Yapılan ilk çalışma tek merkezli olup 732 hastanın %84 belirgin düzelme saptanmıştır (Oreccihia ve ark., 2000). Fakat daha sonraki yapılan çalışmalarda etkili olmadığı saptanmıştır (Hazneci 2002).

2.11.12 Nitrojen Mustard

Mekloreタミンin (nitrojen mustard) uygulama alanında hiperpigmentasyon yapıcı etkisi iyi bilinmektedir. Bu etkisi melanositler içindeki melanozom sayısının artması ile ilişkilidir (Tüzün ve ark., 2004). Yapılan çalışmada vitiligosu olan mikozis fungoidesli bir hastanın tedavisi sırasında topikal mekloreタミン uygulaması ile pigmentasyon sağlanmıştır (Mandel ve ark., 1997).

2.11.13 Florourasil (FU)

Dermabrazyonla kombine edildiği zaman 5-FU'un etkili olduğu görülmüştür. Vitiligolu alana dermabrazyon uygulandıktan bir hafta sonra, 5-FU günde iki kez oklüzyon şeklinde uygulandıktan 1 ay sonra repigmentasyon geliştiği görülmüştür (Mandel 1997). Bu tedavi yönteminin uygulandığı 28 hastayla yapılan bir çalışmada %64 oranında tam repigmentasyon elde edilmiştir (Tsuji ve ark., 1983). Başka çalışmada 5 hastanın 3'ünde repigmentasyon gelişmiştir. Araştırmalarda hem tek başına dermabrazyonun, hem de tek başına 5-FU'nun etkili olmadığı görülmüştür. Yan etkileri arasında köbnerizasyon ve infeksiyon yer alır (Tüzün ve ark., 2004).

2.11.14 Siklofosamid

Vitiligosu olan 33 hastaya oral yolla siklofosamid verilmiş, önceden tedavi almamış hastalarda %82, tedavi almış hastalarda %92 belirgin pigmentasyon geliştiği görülmüştür. Yan etkileri ve kontrollü klinik çalışmaların olmaması nedeniyle vitiligo tedavisinde henüz önerilmemektedir (Hazneci 2002).

2.11.15 Siklosporin

Siklosporinin vitiligo tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda olguların bir kısmında hastalık aktivitesinin baskılanmadığı ve repigmentasyon sağlamadığı görülmüştür (Gupta ve ark., 1990). Vitiligolu 20 olguda, 4 hafta süreyle haftada 2 kez 17 mg/ml siklosporinin intra lezyonel enjekte edilmesi ile repigmentasyon gelişmediği görülmüştür (Ergun ve ark., 1993). Sistemik 6 mg/kg siklosporin verilen olgularda 30 haftalık tedavi sonucunda yanıt alınmadığı görülmüştür (Oreccihia ve ark., 2000).

2.11.16 Takrolimus ve Pimekrolimus

Takrolimus, T hücre aktivasyonunu baskılayarak ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, interferon gama, TNF-alfa ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek etki gösterir. Pimekrolimus ise hücre içinde makrofilin-12 isimli protein ile birleşir, oluşan kompleks kalsinörünü inhibe

eder. Bu yolla inflamatuvar sitokinlerin Th1 (IL-2 ve interferon-gama) ve Th2 (IL-4, IL-10) salınımını inhibe eder. Bu grup ilaçların yapısal farklılıklara karşın siklosporine benzer immünsüpresif etkileri vardır. Grimes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada topikal takrolimus tedavisi ile vitiligolu 6 hastanın 5'inde mükemmel sonuç elde edilmiştir (Grimes ve ark., 2002). Le Pe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pimekrolimusun en az klobetazol propionat kadar etkili olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu bulunmuştur (Le pe ve ark., 2003). Mayoral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pimekrolimus kremin fasiyal vitiligolu olgularda önemli olduğu belirtilmiştir (Mayoral ve ark., 2007). Kollajen sentezi ve keratinosit proliferasyonunu inhibe etmediğinden uzun süreli kullanımında deride atrofiye yol açmaz. Bu nedenle çocuklarda ve göz kapakları gibi derinin daha ince olduğu alanlarda güvenle kullanılabilir. Karsinojenik olduklarının kesin delili olmamakla birlikte, tedavi süresince güneşten korunma sağlanmalıdır (Plettenberg ve ark., 2003).

2.11.17 Kalsipotriol

Kalsipotriol vitamin D3'ün en aktif metaboliti olan kalsitriole benzer yapı gösteren, fakat sentetik olan vitamin D analogudur. Etkisi hücre farklılaşması ve azalmış proliferasyonudur. Bu etkisi immünolojik ve inflamatuvar mediatörler üzerinden olmaktadır. Son yıllarda keratinositler, fibroblastlar, melanositler, Langerhans hücreleri gibi birçok hücrede kalsitriol reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir (Bagot ve ark., 1994). Yapılan çalışmalar daha çok keratinositler üzerinde yoğunlaşmıştır. Hiperplastik epidermin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Özellikle keratin 16 miktarında azalma ve IL-1, IL-10 miktarında ise artma meydana getirmektedir. İmmünolojik olarak IL-2, IL-6, IL-8 salınımının inhibisyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile nötrofil ve lenfosit infiltrasyonunun azalmasına neden olur (Koo 2002).

Vitiligolu olguların lezyonlarında keratinosit ve melanositlerde kalsiyum transportunun bozulduğu gösterilmiştir (Bikle 1997). Sitozolik tioredoksin redüktaz aktivitesi kalsiyum ile kontrol edilmektedir. İntraselüler kalsiyumun azalması indirgenmiş tioredoksin miktarının artmasına neden olur. Bu ise tirozinaz aktivitesini inhibe eder ve sonuçta melanin oluşumu engellenir. Kalsiyum homeostaz bozulmasının nedensel bir faktör olabileceği düşünüldüğünden topikal kalsipotriol denenmiştir

(Parsad 1998, Bikle 1997). Ayrıca Psoriasis vulgaris nedeniyle uzun süre kalsipotriol tedavisi alan hastalarda hiperpigmentasyonun görülmesi vitiligoda da etkili olacağı yönünden şüpheler doğurmuştur. Ermis ve arkadaşları 35 vitiligolu hasta üzerinde çalışmış ve topikal kalsipotriolün eşzamanlı kullanımının daha düşük bir UVA dozu ile daha hızlı bir pigmentasyonun elde edilerek PUVA'nın etkinliğini güçlendirdiğini belirtmişlerdir (Ermis ve ark., 2001). Kalsipotriol ile dar band UVB fototerapisinin kombinasyonunun yalnızca dar band UVB tedavisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Goktas ve ark., 2006).

Topikal uygulanan ilacın sistemik dolaşıma geçişi yaklaşık olarak %1, yani az miktarda olmaktadır. Sistemik ilaç karaciğerde iki ana metabolitine dönüşmektedir. Bunların ise farmakolojik etkileri çok düşüktür. İlacın hızlı eliminasyonu, sistemik kullanılmasını engellemektedir (Kissmeyer ve ark., 1991).

Lokal irritasyon en sık görülen yan etkidir. Hastaların yaklaşık %20' sinde görülür. Özellikle kıvrım alanlarında kullanırken daha çok irritasyon görülür (Memişoğlu 2008). İlaç yüksek dozlarda kullanırsa hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişebilir. İlacın haftada 100 gr'ın üstünde verilmemesi, böbrek taşı hikayesi ve hiperkalsiüri durumlarında dikkatli olunması gerekmektedir. Repigmentasyonun daha hızlı başlaması ve oluşmuş pigmentasyonun daha stabil olması için kalsipotriol, topikal steroidlerle kombine edilmektedir. Yapılan bir çalışmada topikal kalsipotriol (%0.005) ve betametazon dipropionat (%0.05) pomadın kombinasyon tedavisinde repigmentasyonun ortaya çıkışında belirgin hızlanma, oluşan pigmentasyonun stabilitesinde artma ve daha az yan etki görülmüştür (Kumaran ve ark., 2006). Topikal olarak kalsipotriol psoriasis, morfea, palmoplantar keratoderma, porokeratoz gibi dermatolojik hastalıklarda da kullanılmaktadır (James ve ark., 2006).

2.11.18 Foto (Kemo) Terapi

Tek başına güneş ışığına maruziyet ya da fotoduyarlandırıcıların UV ile uygulamaları vitiligo tedavisinde temel dayanak olmuştur (Segval 2006). Biyolojik etkileri dalga boylarına göre değişiklik gösteren UV ışınları, kendi içinde üç bölüme ayrılmaktadır. UVA 320-400nm (Uzun dalga boylu UV ışınları), UVB 290-320nm (Orta dalga boylu UV ışınları), UVC 200-290nm (Kısa dalga boylu UV ışınları)

ışınlarıdır. Fotokemoterapide en sık UVA ve UVB ışınları kullanılmaktadır (Oğuz ve ark., 2008).

Vitiligoda uygulanan UVA tedavi şekilleri; PUVA, topikal PUVA, banyo PUVA, KUVA (Khellin ve UVA), fenilalanin ile kombine UVA tedavisidir. PUVA, UVA ışığı ile kombine psörolen kullanımıdır (Denli ve ark., 2008). En sık kullanılan psörolenler; 8-methoksipsörolen (8-MOP) ve 5-methoksipsörolen (5-MOP)'dir. Psörolenler topikal olarak (topikal PUVA) veya oral olarak (oral PUVA) uygulanabilir. 5-MOP ile gelişen repigmentasyonda 8-MOP'e benzemektedir. Fakat 5-MOP vitiligo tedavisi için daha uygundur. Çünkü yan etkiler özellikle de depigmente deriye olan fototoksisite daha düşük insidanda ve daha az görülür (Tüzün ve ark., 2004). Psörolen kullanımının olmaması ve yan etkilerin daha az olması nedeniyle günümüzde UVB tedavisi ön plana çıkarmaktadır. UVB tedavi şekilleri; geniş band UVB, Odaklanmış mikro UVB ışını ve dar band UVB fototerapisi şeklindedir (Denli ve ark., 2008).

2.11.18.1 Psörolen UVA Tedavisi (PUVA)

PUVA'nın repigmentasyon etki mekanizmaları Tablo-5'de belirtilmiştir (Karıncaoğlu ve ark., 2001).

Tablo-5 (Vitiligoda PUVA'nın etki mekanizmaları)

a)Melanositlerde direkt mitotik replikasyon sonucunda melanositlerin sayısının indüklenmesi
b)Melanosit hipertrofinin uyarılması
c)Hipertrofik melanositler içindeki melanozomların melanizasyon ve gelişiminin arttırılması
d)Deri eklerinde aktif melanosit migrasyonunu arttırması

Sistemik PUVA tedavisi, yerel PUVA tedavisine direnç gösteren ve tutulma alanı %20'nin üstünde olan hastalarda uygulanır. Oral psörolenler 12 yaşın altındaki çocuklarda retinal toksisite riski sebebiyle önerilmemektedir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, deri kanseri, katarakt, gebelik ve fotosensitivite başlıca kontrendike olduğu durumlardır. Yan etkileri baş ağrısı, bulantı kusma, kaşıntı, deri kuruluğu ve

fototoksitedir (Tüzün ve ark., 2004). Yüz, göğüs ve ekstremitte proksimallerinde daha etkilidir. Fakat ekstremitte distalleri, periorifisyal alanlar ve segmental yerleşimli olanlarda yanıt alınmamaktadır. PUVA tedavisine cevap değişkendir. 1 yıldan az olmamak şartıyla, total repigmentasyon olguların %30-40'unda meydana gelmektedir (Kovask 1998).

2.11.18.2 Topikal PUVA tedavisi

Yerel fotokemoterapi, %20'den az bir alanın tutulduğu vitiligo hastaları için uygun bir seçenektir (Segval 2006). Psöralenin sistemik kullanımına göre yan etki profili daha düşüktür. Etkilenmiş alana %0.05-0.1 8-MOP (metoksipсорolen) sürülür, 30 dakika sonra, UVA kaynağına maruz bırakılır. Kademeli şekilde 15-30 sn arttırılarak 10 dakikalık bir süreye ulaşılır. Bu uygulama haftada 3 kez yapılır. Daha sonra etkilenen bölge sabunla yıkanır. Lokal bül oluşumu ve eritem, yan etkilerdir. Bu tedavinin yararları, sistemik veya oküler toksisitenin az olmasıdır (Jimbow 1998).

2.11.18.3 PUVASOL Tedavisi

Oral psöralen alınımindan 2-4 saat sonra güneş ışığı tedavisidir. Saat 10 ile 15 arasındaki güneşten faydalanılır. 5-MOP 1.2 mg/kg'den kullanılır. Başlangıçta 5 dakika daha sonra eritem olana kadar 5'er dakika arttırılır ve 30 dakikaya tamamlanır. Haftada 3 kereden fazla uygulanmaz ve hastaların aynı saatte güneşe çıkmaları önerilmektedir (Morison 1991, Denli ve ark., 2008).

2.11.18.4 Banyo PUVA Tedavisi

Banyo suyuna 0.5 mg/l 8-MOP eklenir. Daha sonra hastalar yaklaşık 20 dakika bu suda bekletilir ve UVA uygulanır. Bu yöntemle malignite ve sistemik toksisite riski azalır (Falco ve ark., 2000, Denli ve ark., 2008).

2.11.18.5 Khellin ve UVA (KUVA)

Khellin, fotokimyasal özellikleri 8-MOP'a benzeyen bitkisel kökenli ilaçtır (Sehgal ve ark., 2006). Psöralenin istenmeyen yan etkilerini taşımadığı için gündeme gelmiştir. Fototoksiste ve kanserojenik etkileri minimaldir. Yapılan bir çalışmada 28

vitiligolu hastaya KUVA tedavisi verilmiş, %70 başarı elde edilmiştir (Hofer ve ark., 2001).

2.11.18.6 Fenilalanin ve UVA

Fenilalaninin oral veya lokal formunun UVA, UVA+UVB ve doğal güneş ışığı ile kombine halde kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tedavi sonuçları değişken olmakla birlikte %80'lere varan iyileşme oranları bildirilmiştir. Oral formu 50 mg/kg dozunda kullanılır. Yan etkisi olarak bazı hastalarda hafif bulantı bildirilmiştir. Feniketonürlü hastalarda kullanılması kontrendikedir (Tüzün ve ark., 2004, Denli ve ark., 2008).

2.11.19 UVB Tedavisi

UVB 280-320 nm (nanometre) dalga boyundaki ışık spektrumudur. Dermatolojik etkisi 1979 yılında ilk defa Orfanos tarafından bildirilmiştir (Orfanos ve ark., 1979). Atopik dermatit, psoriasis, kutanöz T hücreli lenfoma, pitriazis rubra pilaris, pitriazis rozea, subkorneal püstüler dermatoz, aktinik retiküloid gibi birçok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır. Oral ilaç alınının olmaması, gebe ve çocuklarda kullanılması önemli avantajlarıdır. En sık geniş band, dar band ve odaklanmış mikro UVB fototerapisi şeklinde uygulanmıştır (Oğuz ve ark., 2008). Melanosit mitogenezi ve migrasyonunu; IL-1, TNF alfa ve lökotrien C4 gibi çeşitli mediatörler ile uyardığı gösterilmiştir. Imukawa ve arkadaşlarının in vitro ve in vivo insan keratinositlerinde yaptığı bir çalışmada UVB ışını uygulandıktan sonra endotelin-1, IL- 1 ve tirozinaz ekspresyonunda artış olduğunu saptanmıştır (Imukawa ve ark., 1995). Wu ve arkadaşlarında çalışmasında dar band UVB'nin matriks metalloproteinaz-2'nin aktivitesini ve fokal adezyon kinazın ekspresyonunu arttırarak melanogenezi artırdığı görülmüştür (Wu ve ark., 2004). UVB'nin pigmentasyon yapıcı etkisinin tam olarak bilinmese de bu nedenlerle olduğu öne sürülmüştür.

2.11.19.1 Geniş Band UVB

Vitiligo tedavisinde ilk defa 1990 yılında Köstner ve Wiskemann tarafından uygulanmıştır. Çalışmada 14 hasta alınmış ve etkili olduğu görülmüştür. 290-320 nm

dalga boyundaki geniş band sağlayan floresans tüpler kullanılmıştır. Haftada 2-3 defa uygulanan tedavi 20 J/cm² ile başlanıp %20 artırılarak uygulanmıştır. Geniş band UVB daha çok eritem oluşturması, deride aktinik hasarlara neden olması ve karsinojenik etkilerinden dolayı günümüzde sık kullanılmamaktadır (Njoo ve ark., 2001).

2.11.19.2 Odaklanmış Mikro UVB Işını

Odaklanmış mikro UVB ışını 280-315 nm'lik spektrum ile hipomelanotik derinin üzerine verilir. Hastaların yalnızca %25'inde mükemmel sonuç alınmıştır. Bu tedavi seçeneği pahalı ekipmanlar ve eğitimli personel gerektirdiğinden uygulanabilirliği zor bir tedavidir (Denli ve ark., 2008).

2.11.19.3 Dar Band UVB Fototerapi

Parrish ve arkadaşları 1981 yılında 311 nm dalga boyundaki UVB'nin psoriasis tedavisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. İlk defa 1997 yılında Westerhof-Nieuweboer-Krobotova tarafından vitiligo tedavisinde uygulanmıştır. 281 Yaygın genelize vitiligolu hastada dar band UVB tedavisi ile topikal PUVA tedavisi karşılaştırılmış ve dar band UVB çok etkili bulunmuştur (Westerhof ve ark., 1997).

Daha az eritem oluşturması, fototoksik etkilerinin olmaması ve hücrel immün yanıtta daha etkili olması geniş band UVB tedavisine üstünlüğüdür.

PUVA tedavisine göre, oral ve topikal psörolen uygulanmaması, gözlük kullanımının gerekmemesi, çocuklarda, gebelerde, laktasyon döneminde kullanılıyor olması, daha az kserozis olması, karsinojenik etkisinin az olması, karaciğer ve böbrek bozukluklarında kullanılıyor olması nedeniyle çoğu merkezde genelize vitiligo tedavisinde birinci seçenek olmuştur (Akman 2004).

Tedavide emisyon spektrumunu 310-315 nm ortalama 311 nm olan dar band floresan tüpler kullanılmaktadır. 0.2 J/cm² olarak başlanıp her seansta %10-20 oranında artırılır. Hastalar haftada 2-3 defa kabine alınır. Maksimum 3J/cm² kadar doz artırılır. Maksimum 24 ay (çocuklarda 12 ay) uygulanabileceği, eğer 6 aydan sonra yanıt alınmazsa, tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Vitiligolu hastalarda tedaviye erken başlanırsa cevapların daha iyi olduğu saptanmıştır. Özellikle yüz ve gövde tutlumlulu

vitiligolu hastalarda dar band UVB tedavisine daha iyi yanıt alındığı görülmüştür (Njoo ve ark., 2001).

Scherschun ve arkadaşları vitiligosu olan 19-59 yaş arası 7 hastaya, haftada 3 gün dar band UVB tedavisi vermiş, 5 hastada %75 ve üzeri repigmentasyon, diğer 2 hastada %50 ve % 40 yanıt almışlardır (Scherschun ve ark., 2001).

Njoo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dar band UVB ile çocuk olguların %53'ünde %75'den fazla repigmentasyon saptamışlardır (Njoo ve ark., 1999).

Dar band UVB'nin dirençli olgularda etkili olduğu araştırmalarda mevcuttur. Kanwar ve arkadaşlarının 14 vitiligolu hastaya, haftada 3 kez dar-band UVB tedavisi uygulanmış ve %75'in üzerinde repigmentasyon saptamıştır (Kanwar ve ark., 2005).

Kalsipotriol ile dar band UVB kombine tedavisine yüksek ve hızlı cevap alınmıştır. Bu tedavi ile UVB dozu ve tedavi süresi kısalmıştır. Kombine tedavi hem iyi tolere edilmiş hem de ciddi yan etkiler görülmemiştir (Goktas ve ark., 2006).

Topikal takrolimus ve dar band UVB tedavisinin birlikte kullanılmasının sinerjik aktivitesi olduğu görülmüştür. Topikal immünmodülatörler ile fototerapinin kombinasyonu kanser riskini artırabilir. Uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç vardır (Fai ve ark., 2007).

Dar band UVB tedavisine oral antioksidan (vitamin C, vitamin E) eklenmesi ile etkinliğin artığı görülmüştür (Torello ve ark., 2008). Dar band UVB ile psödokatalaz krem kombine tedavisinde çok başarı olduğu saptanmıştır (Denli ve ark., 2008).

2.11.20 Excimer Lazer ve Helium–Neon Laser Tedavisi

Excimer (308 nm) lazerin vitiligo tedavisindeki etkinliği için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Leone ve ark., 2003). Haftada 3 defa yapılan tedavinin en etkili yöntem olduğu bulunmuş ve tatmin edici repigmentasyon için 12 haftadan uzun tedavi periyotları gerektiği bildirilmiştir. Başlangıç dozu 50-100 J/cm²'dir. Standart fototerapide olduğu gibi tedaviye en iyi yanıt yüzde görülür ve en kötü sonuçlar da el ve

ayaklarda görülür. Özellikle tedaviye yanıtızs hastalarda iyi seçenek olduğu görölmüşür (Goldinger ve ark., 2007, Esposito ve ark., 2004).

Yapılan bir çalışmada düşük enerjili helium neon laserin, belirgin şekilde melanosit göçü ve proliferasyonunu stimüle ettiği görölmüşür (Denli ve ark., 2008).

2.11.21 Cerrahi Tedavi

Diğer tedavilerden sonuç alınamayan hastalarda kullanılmaktadır. Olgu seçiminde en az 2 yıl depigmente alanların stabil kalması, köbner fenomenin negatif olması, 12 yaşından büyük olması ve keloid gelişimi olmayan hastalar tercih edilmektedir. Özellikle segmental vitiligolu hastalarda cerrahi ilk seçenektir.

Uygun hasta seçimi ve iyi cerrahi teknik ile başarı oranı %90'nın üzerinde gerçekleşmektedir (Chen ve ark., 2004).

2.11.21.1 Otolog İnce Thiersch Greftleme

Vitiligo tedavisinde kullanılan ince kısmi kalınlıktaki greftler bir bisturi aracılığıyla elde edilir. Benzer yöntemle ya da dermabrazyonla hazırlanmış alıcı alanlara yerleştirilir. Boyutları 6-100 cm² arası değişen depigmente alanlar tedavi edilir.

Son zamanlarda vitiligo tedavisinde kullanılan ince split-thickness greft tekniği greftlerin mekanik dermatomla alınmasıyla modifiye edildi. Bu yöntem ile mükemmel sonuçlar alındı (Hadler ve ark., 2008). Özellikle dudaktaki lezyonlarda başarılı bulunmuştur. Bu tekniğin avantajı kısa bir zamanda büyük alanların greftlenmesine izin vermesidir (Sharad 2000). Bununla beraber bu avantaja karşın genel anestezinin gerekmesi ve hem alıcı hem de verici alanlardaki hipertrofik skar riski göz önünde bulundurulmalıdır (Falabella 2005).

2.11.21.2 Emme Büllü Greftleri

Deriyi dermo-epidermal bileşkenin hemen üstünden ayıran emme büllünün oluşturulmasıyla, elde edilen epidermis canlılığını sürdürebilir. Bu vitiligonun tedavisine uyarlanmıştır (Hadler ve ark., 2008). Pigmente epidermis bu teknikle alınır

ve sıvı nitrojen kabarcıkları ile soyularak hazırlanmış akromik alanları örtmek için kullanılır. İki-iki buçuk cm'lik emme kabarcıklarının epidermal tavanında melanositler bulunur. Bu kabarcıkların tepeleri alınır ve direkt olarak akromik derideki soyulmuş alanlara uygulanır (Sharad 2000). Pigmentasyon genellikle 3-6 ayda gelişir (Kovask 1998). Emme büllelerinin bir avantajı da hem alıcı hem de verici alanlarda dermis sağlam kaldığından skar gelişiminin minimal olmasıdır (Falabella 2004).

2.11.21.3 Otolog Mini Punch Graftleri

Otolog mini punch greft tekniğinde, 1.20-1.25 mm'lik tam kalınlıkta punch greftleri 4-5 mm'lik aralıklarla uygun ölçüdeki alıcı alana yerleştirilir. Bu greft boyutunun kaldırım taşı etkisini ve özellikle büyük boyutlu greftlerde göze çarpan, verici alanda ortaya çıkan kozmetik hasarı en aza indirdiği bulunmuştur (Hadler ve ark., 2008). Bu tedaviye segmental vitiligo en iyi yanıtı verir (Denli ve ark., 2008).

2.11.21.4 Kültüre Edilmiş Otolog Melanosit Transplantasyonu

Melanosit içeren hücre kültürlerinin transplantasyon tekniği, invitro olarak melanosit sayısının artırılabilmesi sayesinde verici derinin küçük bir parçasından alınan hücrelerle potansiyel olarak geniş alanların tedavi edilebilmesi gibi bir teorik avantaja sahiptir (Sharad ve ark., 2000). Melanositlerin kültüre edilmesi için kullanılan katkı maddelerinin, melanositler ve dolayısıyla hasta üzerinde olası muhtemel etkileri endişe kaynağıdır. Zor ve pahalı bir yöntem olup, sadece birkaç akademik merkezde yapılması en büyük dezavantajıdır (Falabella 2005, Hadler ve ark., 2008).

2.11.21.5 Tatuaj (Mikropigmentasyon)

Demir oksit pigmentinin epidermise mikrocerrahi olarak implate edilmesidir. Diğer tedavilere direçli hastalarda kullanılmaktadır. Özellikle dudaklarda ve meme bölgesinde en iyi sonuçlar alınır. Allerjik ve yabancı cisim reaksiyonu sık görülen komplikasyonlarındandır (Bahadır ve ark., 2005).

2.11.22 Depigmentasyon Tedavisi

Vitiligolu olgularda repigmentasyon tedavilerine yanıt alınamayan, yaygın (%50'nin üzerinde) lezyona sahip hastalarda kullanılır (Torello ve ark., 2008).

Monobenzil eter hidrokinon (MBEH), Avrupa'da yaygın tutulumlu vitiligolu hastalarda rezidüel normal derinin depigmentasyonunda kullanılan mevcut tek üründür (Hadler ve ark., 2008). MBEH uzun süreli kullanım sonucunda melanositleri yıkan fenolik bir toksindir. Bu yüzden MBEH normal ve etkilenmiş deri arasındaki kontrasta göre birçok hasta için kozmetik olarak kabul edilebilir üniform bir depigmentasyon oluşturur (Kovask 1998).

MBEH %20'lik kremler şeklinde bulunur ve %40 konsantrasyona kadar olan formülasyonları hazırlanabilir (Hadler ve ark., 2008). MBEH kullanan kişi uygulama sonrası 1 saate kadar diğer kişiler ile direkt temas etmemelidir, çünkü diğer insanlarda da depigmentasyona neden olabilir (Hazneci 2002). MBEH kullanırken irritasyon ve allerjik sensitizasyon meydana gelebilir. Hastalar kullanırken gün örtüsü kullanması önerilmektedir (Hadler ve ark., 2008).

Yapılan bazı çalışmalarda kriyoterapi ve Q-switched ruby laser ile depigmentasyon tedavilerine yanıt alınmıştır (Njoo 2000, Radmanesh 2000).

2.12 PROGNOZ VE KLİNİK SEYİR

Vitiligoda prognoz ve seyir öngörülemez. Vitiligoda başlangıçtaki klinik alt tipler, hastalığın gelecekteki anatomik tutulum özellikleri ya da hastalığın aktivitesi hakkında genellikle fikir vermez (Hadler ve ark., 2008). Ama lezyonların yaygın olması, mukozal tutulumun olması, el ve parmaklarda görülmesi kötü prognoz olarak kabul edilmektedir (Denli ve ark., 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, B.30.2.YYÜ.0.00.00.00/ 300-240 sayılı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Etik Kurulu Başkanlığının kararı ile 15.03.2008 tarihinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı fototerapi ünitesinde başlandı. Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Mart 2008 ile Eylül 2008 tarihleri arasında başvuran, nonsegmental vitiligo tanısı alan ve çalışmayı tamamlayan 45 hasta alındı.

Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- On yaşından büyük ve 70 yaşından küçük olması
- Tutulum oranının %10'dan fazla olması
- Son 2 ay içinde nemlendirici ve güneş koruyucu dışında tedavi almamış olması
- Hasta bilgilendirme olur formunun kendisi veya yasal sorumlusunun imzalamış olması

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 10 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük olması
- Katarakt
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozuk olması
- Hamilelik
- Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve böbrek taşı öyküsü
- Malignite öyküsü
- Fotosensitivite veya fotosensitif hastalık öyküsü (Sistemik Lupus Eritematozus vs.)

Çalışma Planı ve Tedavi Şekli

Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların fizik muayenesi yapıp, Wood cihazı (360-365 nm ışınım yayan ve depigmente alanları net olarak gösteren ışık kaynağı) ile vitiligo tanısı kesinleştirildi.

Tedavi öncesinde her hastanın yaşı, cinsiyeti, mevcut lezyonların süresi, ailede vitiligo öyküsü hazırlanmış formlara kaydedildi. Hastaların tedaviye başlamadan ve tedavi bitiminde fotoğrafları çekildi. Vücudun tutulum yüzdesi dokuzlar kuralı ile tespit edildi. Her kol %9, bacak %18 gövde ön kısım %18 arka kısım %18 ve genital bölge %1 olarak değerlendirildi. Tedavi uygulanacak hastalar 3 gruba ayrıldı. *1'inci grup* betamatazon+kalsipotriol (Psorcutan beta® pomad)+dar band UVB ile tedavi edildi. *2'inci* gruba kalsipotriol (Psorcutan pomad®)+dar band UVB tedavisi *3. gruba* ise sadece dar band UVB tedavisi verildi.

Dar band UVB tedavisi 311-313 nm dalga boylarında ışınım yapan 16 adet Waldman F85/100w-UV 0,1 floresans tüpü içeren, Waldmann 5040 KL kabiniinde yapıldı (Resim 1 ve 2). UV ışınımı yapan kabin bilgisayar destekli olduğu için hastanın kayıtları, gireceği seans günleri ve sayısı kaydedildi.

Hastalar haftada 3 seans şeklinde tedavi aldı. Vitiligo lezyonlarının fototipi bir olduğundan, hastaların deri fototipine bakılmaksızın tüm hastalarda başlangıç dozu 0.1 j/cm² şeklinde başlandı. Her seansta %10 oranında artırılarak 2.5 j/cm²'ye ulaşıldıktan sonra daha fazla arttırma yapılmadı. Şiddetli eritem ve yanık oluşan hastalarda bir seans atlandıktan sonra önceki dozdan devam edildi. UVB tedavisinden sonra hastalara güneş koruyucu krem önerildi, deri kuruluğu gelişen hastalara topikal nemlendirici krem verildi. Hastalar 6 ay boyunca izlendi. Tedavi sırasında hastaların gözleri ultraviyole filtreli gözlükler ile korundu. Göz kapağında lezyonu olan ve bu lezyonların da tedavi olmasını isteyen hastalara ise kabin içinde gözlerini kapatmaları ve tedavi boyunca açmamaları gerektiği söylendi. Erkek hastaların genital bölgeleri ve melanositik lezyonu olan hastalarında lezyonları kapatıldı.



Resim-1: Waldmann 5040 KL cihazın görüntüsü



Resim-2: Waldmann 5040 KL cihazın kabin içi görüntüsü

Topikal kalsipotriolün muhtemel UV blokaj etkisinden dolayı, UVB tedavisi olan günlerde, tedavi gördükten 2 saat sonra pomad uygulamasının yapılması gerektiği belirtildi.

Hastaların başlangıç ve tedavi sırasında tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Anormal değerleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında psikososyal durumunu gösteren Dermatoloji yaşam kalitesi formu (Form 1) düzenlendi

Tüm hastalara tedavi öncesinde ve sonrasında görsel analog skalası formu düzenlendi (Form 2).

Görsel analog skalası 0'dan 10'a kadar sayıların olduğu görsel bir skaladır. Hastaya vitiligosunu 0'dan 10'a kadar numaranlandırılmış bu skala üzerinde değerlendirmesi istendi. Bu ölçek 10 cm uzunluğunda olup, vertikal veya horizontal hat üzerinde iki ucu farklı olarak isimlendirilmiştir (0= vitiligo yok, 10= en kötü vitiligo). Hastadan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği vitiligo şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi istenir. İşaret konulan nokta ile hattın en düşük ucu (0=vitiligo yok) arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülmekte ve bulunan sayısal değer hastanın vitiligo şiddetini göstermektedir.

Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Formu (Form-1)

1)Geçen hafta derinizde ne kadar kaşıntı, ağrı veya yanma oldu?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

2)Geçen hafta deriniz alışverişe gitmenizi, eviniz veya bahçenizle ilgilenmenizi etkiledi mi?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

3)Geçen hafta derinizin görünümü nedeniyle utanç duydunuz mu?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

4)Geçen hafta deriniz giydiğiniz kıyafetleri ne derece etkiledi?

(örneğin; kuaförde, yüzmeye gittiğinizde ya da gece kıyafeti giydiğinizde derinizdeki sorunlu bölgeler sizi rahatsız etti mi ?)

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

5)Geçen hafta deriniz sosyal aktivitelerinizi ne derece etkiledi?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

6)Geçen hafta deriniz spor yapmanızı etkiledi mi ?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

7)Geçen hafta deriniz işe gitmenizi veya ders çalışmanızı etkiledi mi?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

8)Geçen hafta deriniz partnerinizle veya yakın arkadaşlarınızla aranızda probleme sebep oldu mu ?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

9)Geçen hafta deriniz cinsel sorunlara neden oldu mu ?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

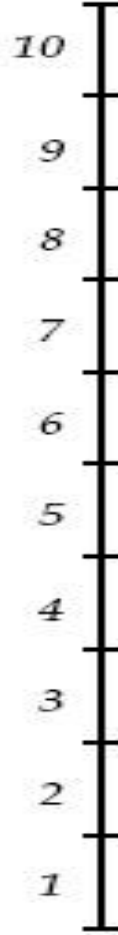
10)Geçen hafta uyguladığınız tedavi problem çıkardı mı ? mesela evinizde kargaşa oldu mu veya çok zamanınızı aldı mı, evinizi kirletti ya da herhangi bir leke bıraktı mı ?

çok orta az hiç
☐ ☐ ☐ ☐

Açıklama; Hiç(0) /Az (1) /Orta (2) / Çok (3) Puan

TOPLAM SKOR:

Form-2:Görsel Analog Skalası Formu



Değerlendirme

Çalışma sonucunda değerlendirme, altı aylık tedavi bitiminde, beş ayrı katagoride yapıldı.

%76-100 arası repigmentasyonun görülmesi mükemmel

%51-75 arası iyi

%26-50 orta

%25'in altı zayıf

Hiç pigmentasyon olmaması yanıtı olarak değerlendirildi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında Dermatoloji yaşam kalite indeksi ve görsel analog skalasındaki değişimler değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Ölçülen özellikler bakımından grupların karşılaştırılmasında, parametrik olmayan test yöntemlerinden Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik özellikler arasındaki ilişkileri belirlemede Ki-kare testi, sürekli özellikler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Tüm istatistik analizlerde, anlamlılık düzeyi olarak %5 ve %1 anlamlılık düzeyi alınmış ve analizlerde SPSS (ver: 16) istatistik paket programı kullanılmıştır. Üzerinde durulan özelliklerden, ölçülen özellikler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma verilmiştir. Kategorik veriler için ise sayı ve yüzde verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda vitiligo tanısı alan, her grupta 15 hastanın olduğu 3 grup incelendi. Toplam hasta sayısı 45 idi. Hastaların yaşları 13 ile 55 (Ortalama 25.59) olarak saptandı. 1'inci grubun yaş ortalama değeri 26.47 ± 2.95 yıl, 2'inci grubun 20.93 ± 2.55 yıl ve 3'üncü grubun ise 29.87 ± 3.36 yıl olarak saptandı. Tablo-6'da grupların yaş değerlendirmesi parametrik olmayan test yöntemlerinden Kruskal-Wallis ile gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalama değerleri bakımından istatistik fark saptanmadı ($p=0.113$).

Tablo-6: Grupların yaş bakımından değerlendirilmesi

	Yaş					p
	Ortalama	Medyan	St. Hata	Minimum	Maksimum	
Grup 1	26.47	24	2.95	13	53	0.113
Grup 2	20.93	17	2.55	12	41	0.113
Grup 3	29.87	32	3.36	13	55	0.113

Hastaların 20'si (%44,4) erkek, 25'i (%55,6) kadındı. Grup 1'in %60'ı, grup 2'nin %46,7 ve grup 3'ün %60'ı kadın hastalardan oluşmaktaydı (Tablo-7).

Tablo-7: Cinsiyetlerin toplama ve gruplara göre dağılımı

			Cinsiyet		Toplam
			Kadın	Erkek	
Grup	1	Sayı	9	6	15
		% Grup içinde	%60,0	%40,0	%100,0
		% Cinsiyet içinde	%36,0	%30,0	%33,3
		% Toplam	%20,0	%13,3	%33,3
	2	Sayı	7	8	15
		% Grup içinde	%46,7	%53,3	%100,0
		% Cinsiyet içinde	%28,0	%40,0	%33,3
		% Toplam	%15,6	%17,8	%33,3
	3	Sayı	9	6	15
		% Grup içinde	%60,0	%40,0	%100,0
		% Cinsiyet içinde	%36,0	%30,0	%33,3
		% Toplam	%20,0	%13,3	%33,3
Toplam		Sayı	25	20	45
		% Grup içinde	%55,6	%44,4	%100,0
		%Cinsiyet içinde	%100,0	%100,0	%100,0
		% Toplam	%55,6	%44,4	%100,0

Gruplardan bağımsız olarak erkek ve kadın hastaların özellikleri değerlendirildi. Karşılaştırmada parametrik olmayan test yöntemlerinden Kruskal-Wallis ile değerlendirilmesi yapıldı.

Ortalama hastalık süresi kadın hastalarda 46.80 ± 10.15 ay, erkek hastalarda 76.95 ± 17.39 ay saptandı. İstatistik olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$). Aynı çalışmada tutulum alanı ve yaş incelemesinde erkek ve kadın hastalarda istatistik fark saptanmadı Tablo-8’de erkek ve kadın hastaların yaş, hastalık süresi, tutulan alan bakımından değerlendirilmesi görülmektedir.

Tablo-8: Erkek ve kadın hastaların yaş, hastalık süresi, tutulan alan bakımından değerlendirilmesi

	Kadın						p
	Ortalama	Medyan	St. Hata	St. Sapma	Minimum	Maksimum	
Yaş	23.12	22	1.73	8.63	12	40	0.096
H.S.(Ay)	46.80	24 b	10.15	50.73	2	240	<0.05
T.A (%)	27.80	22	3.03	15.15	14	77	0.954
	Erkek						
	Ortalama	Medyan	St. Hata	St. Sapma	Minimum	Maksimum	
Yaş	29.05	23	3.24	14.50	13	55	0.096
H.S.(Ay)	76.95	54 b	17.39	77.75	3	360	<0.05
T.A (%)	27.55	23	3.05	13.65	13	64	0.954

H.S: Hastalık süresi, T.A: Tutulan alan

Hastalık süresi hastalarda 3 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi. 1’inci grupta hastalık süresi ortalaması 42.00 ± 9.60 ay, 2’inci grupta 64.20 ± 15.77 ay ve 3’üncü grupta ise 74.40 ± 22.56 ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistik fark saptanmadı ($p=0.388$) (Tablo-9).

Tablo-9: Hastalık süresinin istatistik incelemesi

	Hastalık Süresi (Ay)					p
	Ortalama	Medyan	St. Hata	Minimum	Maksimum	
Grup 1	42.00	24	9.60	2	120	0.388
Grup 2	64.20	48	15.77	3	240	0.388
Grup 3	74.40	36	22.56	12	360	0.388

Hastalarımızın 10 tanesinde aile öyküsü pozitif saptandı. 35 hastada ise aile öyküsü alınamadı. Tüm hastaların içinde aile öyküsü %22,2 oranında saptanmıştır. Grup 1’de %26,7, grup 2 ve 3’de %20 oranında aile öyküsü saptadık (Ki-kare (χ^2) = 0.257, p = 0.879). Tablo-10’da aile öyküsü olup olmama durumunun gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Cinsiyetlere göre aile öyküsü değerlendirildiğinde kadın 25 hastanın 3 tanesinde (%12), 20 erkek hastanın 7’sinde (%35) aile öyküsü pozitif olarak saptandı. İstatistik olarak anlamlı kabul edilmedi (Ki-kare (χ^2) = 0.257, p= 0.879) (Tablo-11). Aile öyküsünün cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-10: Aile öyküsünün gruplara göre dağılımı

			Aile Öyküsü		Toplam
			Yok	Var	
Grup	1	Sayı	11	4	15
		% Grup içinde	%73,3	%26,7	%100,0
		% Aile öykü.içinde	%31,4	%40,0	%33,3
		% Toplam	%24,4	%8,9	%33,3
	2	Sayı	12	3	15
		% Grup içinde	%80,0	%20,0	%100,0
		% Aile öykü.içinde	%34,3	%30,0	%33,3
		% Toplam	%26,7	%6,7	%33,3
	3	Sayı	12	3	15
		% Grup içinde	%80,0	%20,0	%100,0
		% Aile öykü.içinde	%34,3	%30,0	%33,3
		% Toplam	%26,7	%6,7	%33,3
Toplam		Sayı	35	10	45
		% Grup içinde	%77,8	%22,2	%100,0
		% Aile öykü.içinde	%100,0	%100,0	%100,0
		% Toplam	%77,8	%22,2	%100,0
Ki-kare (χ^2) = 0.257 , p = 0.879					

Tablo-11: (Aile öyküsünün cinsiyete göre dağılımı)

			Aile öyküsü		Toplam
			Yok	Var	
Cinsiyet	Kadın	Sayı	22	3	25
		% Cinsiyet içinde	%88,0	%12,0	%100,0
		% Aile öykü.içinde	%62,9	%30,0	%55,6
		% Toplam	%48,9	%6,7	%55,6
	Erkek	Sayı	13	7	20
		% Cinsiyet içinde	%65,0	%35,0	%100,0
		% Aile öykü.içinde	%37,1	%70,0	%44,4
		% Toplam	%28,9	%15,6	%44,4
Toplam		Sayı	35	10	45
		% Cinsiyet içinde	%77,8	%22,2	%100,0
		% Aile öykü.içinde	%100,0	%100,0	%100,0
		% Toplam	%77,8	%22,2	%100,0
Ki-kare (χ^2) = 0.257 , p = 0.879					

Çalışmaya alınan vitiligolu hastaların tutulan vücut yüzey alanları ortalaması; 1. grupta %24.27±1.94 2. grupta %25.67±2,36 ve 3. grupta ise %33.13±5,53 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistik fark saptanmadı (p= 0.193) (Tablo12).

Tablo-12: Tutulan yüzey alanların gruplara göre dağılımı

	Tutulan Alan					p
	Ortalama	Medyan	St. Hata	Minimum	Maksimum	
Grup 1	24.27	22	1.94	17	45	0.193
Grup 2	25.67	22	2.36	14	47	0.193
Grup 3	33.13	22	5.53	13	77	0.193

Yaptığımız çalışmada sürekli özellikler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Her grubun kendi Spearman korelasyon katsayıları değerlendirildi. Grup1’de tedavi sonrası % düzelme ile görsel analog skalasının tedaviden sonraki sperman korelasyon katsayısı %80.6 negatif oranı istatistik olarak anlamlı saptandı (p<0.01) (Tablo 13).

Tablo-13: 1'inci grupta özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	Yaş	Hastalık Suresi	T.U.	Düzelme	GAS TO	GAS TS	DYKİ TO	DYKİ TS
Yaş	1							
Hastalık Sure(ay)	-0.182	1						
T.U.	-0.309	-0.032	1					
Düzelme	0.539*	-0.370	-0.251	1				
GAS TO	-0.103	-0.239	0.129	0.355	1			
GAS TS	-0.528*	0.430	0.309	-0.806**	-0.464	1		
DYKİ TO	0.178	-0.204	0.293	0.251	0.035	-0.031	1	
DYKİ TS	-0.210	0.263	-0.080	-0.595*	-0.446	0.613*	0.264	1

* :p<0.05, ** :p<0.01, GAS: Görsel Analog Skalası, TO: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, TU: Tutulan Alan, DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi

Grup 2'de tedavi sonrası yüzde düzelme ile görsel analog skalasının tedaviden sonraki Spearman korelasyon katsayısı %78.8 negatif oranı istatistik olarak anlamlı saptandı (p<0.01) (Tablo-14).

Grup 3'de tedavi sonrası yüzde düzelme ile görsel analog skalasının tedaviden sonraki Spearman korelasyon katsayısı %69.5 negatif oranı istatistik olarak anlamlı saptandı (p<0.01) (Tablo 15).

Tablo-14: 2'inci grupta özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	Yas	Has.Sur.Ay	Tut.Al	Duzelme	Gor.A.TO	Gor.A.TS	Derma.TO	Derma.TS
Yaş	1							
Hastalık Süre (ay)	.530*	1						
T.U.	.352	.108	1					
Düzelme	.182	.308	.241	1				
GAS TO	-.088	-.213	.070	-.140	1			
GAS TS	-.193	-.406	-.275	-.788**	.037	1		
DYKİ TO	.272	.380	.180	.486	.036	-.331	1	
DYKİ TS	-.579*	-.354	-.343	-.334	-.091	.601*	.071	1

* :p<0.05, ** :p<0.01 GAS: Görsel Analog Skalası, TO: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası, TU: Tutulan Alan, DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi

Tablo-15: 3'üncü grupta özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	Yaş	Has.Sur.Ay	Tut.Al	Duzelme	Gor.A.TO	Gor.A.TS	Derma.TO	Derma.TS
Yaş	1							
Hastalık Süre (ay)	,225	1						
T.U.	,095	,511	1					
Düzelme	,307	,325	,582*	1				
GAS TO	,129	,360	,159	-,052	1			
GAS TS	-,288	-,382	-,398	-,940**	,154	1		
DYKİ TO	,329	,261	,572*	,695**	,182	-,556*	1	
DYKİ TS	,103	-,067	-,092	-,420	,303	,503	,022	1

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$, GAS: Görsel Analog Skalası, TO: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, TU: Tutulan alan DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi

Tedaviden sonra düzelme oranları 1'inci grubun ortalaması 63.33 ± 7.55 , 2'inci grubun 60.67 ± 5.75 ve 3 grubun ise 46.67 ± 7.98 olup istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı. Fakat gruplar arasında tedavi sonrası düzelme yüzdeleri açısından istatistik fark saptanmadı ($p=0.221$) (Tablo-16).

Tablo-16: Gruplara göre düzelme oranları

	Düzelme (%)					P
	Ortalama	Medyan	St. Hata	Minimum	Maksimum	
Grup 1	63.33	80	7.55	0	90	0.221
Grup 2	60.67	65	5.75	15	90	0.221
Grup 3	46.67	55	7.98	0	85	0.221

Görsel analog skalası tedavi öncesinde 1. grupta ortalama değer 9.53 ± 0.19 , 2. grupta 9.73 ± 0.12 ve 3. grupta ise 9.53 ± 0.17 olarak saptandı. Gruplar arasında görsel analog skalası tedavi öncesi değerleri açısından istatistik fark saptanmadı ($p<0.01$). Görsel analog skalası tedavi sonrasında 1. grupta ortalama değer 3.27 ± 0.78 , 2. grupta 3.20 ± 0.56 ve 3. grupta ise 4.07 ± 0.78 olarak saptandı. Gruplar arasında görsel analog skalası tedavi sonrası değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p<0.01$). Fakat grupların kendi içinde görsel analog skalası ortalama değerleri açısından istatistik olarak anlamlı düşüşler saptandı ($p<0.01$). Tablo-17'de görsel analog skorları değerlendirilmiştir.

Tablo-17: Görsel analog skorları istatistiksel analizi

	Grup 1					p
	Ortalama	Medyan	St. Hata	Minimum	Maksimum	
GAS. TO.	9.53	10 a A	0.19	8	10	Gr=1.00 Peryot < 0.01
GAS. TS.	3.27	2 b A	0.78	0	9	
	Grup 3					
GAS. TO.	9.73	10 a A	0.12	9	10	Gr=1.00 Peryot < 0.01
GAS. TS.	3.20	2 b A	0.56	1	8	
	Grup 3					
GAS. TO.	9.53	10 a A	0.17	8	10	Gr=1.00 Peryot < 0.01
GAS. TS.	4.07	3 b A	0.78	0	8	

GAS: Görsel Analog Skalası, TO: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi tedavi öncesinde, 1'inci grupta ortalama değer 7.67 ± 0.50 , 2'inci grupta 8.40 ± 0.39 ve 3'üncü grupta ise 9.93 ± 0.63 olarak saptandı. Gruplar arasında DYKİ tedavi öncesi değerleri açısından grup 3'te ortalama yükseklik istatistik anlamlı fark kabul edildi ($p < 0.01$). DYKİ tedavi sonrasında 1. grup ortalaması 2 ± 0.64 , 2. grupta 2 ± 0.54 ve 3 grupta ise 4 ± 0.71 olarak saptandı. DYKİ açısından grup 3'te ortalama yükseklik istatistik anlamlı fark kabul edildi ($p < 0.01$). Grupların kendi içinde DYKİ tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından istatistik olarak anlamlı düşüşler saptandı. ($p < 0.01$). Tablo-18'de Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi değerlendirilmiştir.

Tablo-18: Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi istatistiksel analizi

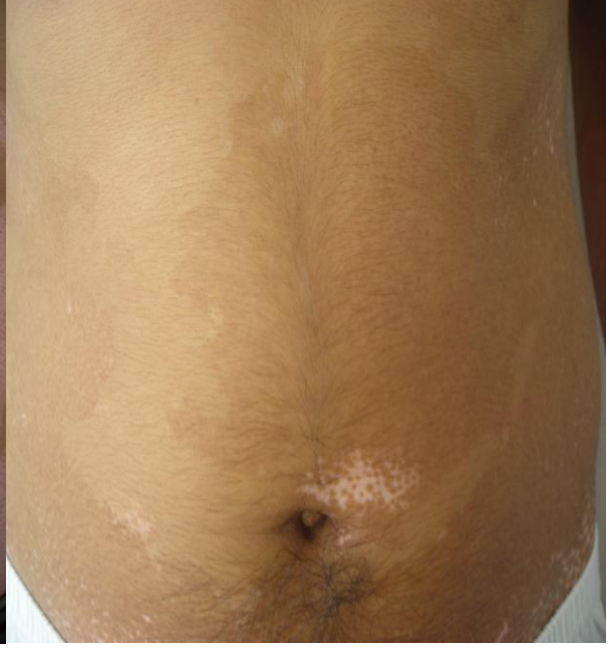
	Grup 1					P
	Ortalama	Medyan	St. Hata	Minimum	Maksimum	
DYKİ. TO.	7.67	8 a B	0.50	4	10	Gr < 0.05 Peryot < 0.01
DYKİ. TS.	3.07	2 b B	0.64	0	8	
	Grup 3					
DYKİ. TO.	8.40	8 a B	0.39	6	10	Gr < 0.05 Peryot < 0.01
DYKİ. TS.	3.13	2 b B	0.54	1	9	
	Grup 3					
DYKİ. TO.	9.93	10 a A	0.63	6	14	Gr < 0.05 Peryot < 0.01
DYKİ. TS.	5.40	4 b A	0.71	3	12	

DYKİ: Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi, TO: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Bazı hastaların tedavi öncesi ve sonrası resimleri görülmektedir (Resim3,4,5,6).

Resim-3: (Tedavi öncesi)

Resim-4: (Tedavi sonrası)



Resim-5: (Tedavi öncesi)

Resim-6: (Tedavi sonrası)



5.TARTIŞMA

Vitiligo, melanosit kaybı sonucunda oluşan depigmente makül ve yamalarla seyir gösteren, edinsel bir deri hastalığıdır (Bahadır ve ark., 2006).

Her iki cinste eşit olarak görülmektedir (Denli ve ark., 2008). Bahadır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer oranlar tespit edilmiştir (Bahadır ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda 25 kadın, 20 erkek hasta vardı. Kadın hastaların oranı %55.6 olup, bu istatistik olarak anlamlı değildi.

Vitiligolu hastaların %30'dan fazlasında bir aile üyesinin de etkilendiği görülmüştür (Jerome ve ark., 1997). Çalışmamızda 45 hastanın 10 tanesinde aile öyküsü mevcuttu. Aile bireylerinde tutulum varlığı %22 olup anlamlı kabul edildi.

Tedavide en çok kullanılan ilaçlar topikal kortikosteroidlerdir (Hadler ve ark., 2008). Betametazon 17-valerat ile yapılan bir çalışmada 4 aylık tedavi sonunda hastaların yaklaşık %70'inde tam veya kısmi iyileşme sağlanmış, en iyi yanıtın yüz ve ekstremitelerde olduğu bildirilmiştir. Benzer diğer çalışmalarda %80'e varan iyileşme oranları bildirilmiştir. En iyi yanıtın esmer kişilerde ortaya çıktığı gösterilmiştir (Denli ve ark., 2008). Klobetazol propionat ile yapılan bir çalışmada ise 20 hastanın 10'unda belirgin repigmentasyon saptanmıştır (Baysal 2005). Çalışmamızda saf olarak kortikosteroid merhem kullanılmadı. Dar band UVB ve topikal betametazon-kalsipotriol kombinasyonu olan merhem kullanıldı. Yaklaşık hastalar 5 ay takip edildi. Sonuçta %63.3 ortalama düzelme saptandı. Yapılan diğer çalışmalara göre benzer sonuçlar elde edildi.

Topikal kalsipotriol tedavisi vitiligoda uygulanmıştır (Bikle ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada ortalama yaşları 23 olan 24 hasta değerlendirilmiş, tüm hastalarda bir hedef lezyon günlük topikal kalsipotriol uygulamasıyla tedavi edilmiş ve diğer taraftaki lezyon kontrol için tedavisiz bırakılmıştır. Ortalama tedavi süresi 3.9 ay olarak belirlenmiştir. Tedavi bitiminde 21 hastada (%87.5) pigmentasyon gelişmemiş, 3 hastanın (%12.5) lezyonlarında kısmi repigmentasyon gelişmiştir. Repigmentasyon yüzdelerinin istatistik analizinde, tedavi edilen ve edilmeyen lezyonlar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Tedavi tüm hastalarda iyi tolere edilmiştir. Bu açık çalışma

topikal kalsipotriolun vitiligo tedavisinde tek başına etkili olmadığını göstermiştir (Chiaverini ve ark., 2002). Bizim çalışmada topikal kalsipotriol ve dar band UVB grubunda 15 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 20.93, tedavi sonrası düzelme %60.67 olarak tespit edildi. Chiaverini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulunan değerler ile çalışmamızda elde edilen sonuçlar arasında büyük farklılıklar gözlemlendi.

Ameen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 hastaya 9 ay boyunca günde 2 defa topikal kalsipotriol tedavisi uygulanmıştır. 9 ay sonunda, 10 hastada %30-100 oranında yanıt alınmış bir hastada ise pigmentasyon görülmemiştir (Köse ve ark., 2002). Bizim çalışmada UVB ile birlikte bir grupta kalsipotriol ve diğer grupta betametazon+ kalsipotriol kombinasyonu olan merhem kullanıldı. Bu grupların hasta sayısı toplamı 30 olup hastalar 5 ay boyunca tedavi gördü. Çalışmamızda bu iki grupta ortalama düzelme oranları sırasıyla %60.67, %63.33 olarak saptandı. Ameen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar elde ettik.

Kalsipotriolün tek başına değil de kombine tedavilerle etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Dogra ve ark., 2003, Lisa ve ark.,2004, Kumaran ve ark., 2006).

Kumaran ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımlanan çalışmasında, vücudunun %5'i etkilenen 49 vitiligo hastası değerlendirilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış. Grup I'deki hastalara günde 2 defa betametazon dipropionat (%0.05) krem, grup II'deki hastalara günde 2 defa kalsipotriol (%0.005) pomad tedavisi ve grup III'deki hastalara ise günde 2 defa kombine tedavi verilmiştir. Üç aylık tedaviyi her gruptan 15 hasta olmak üzere 45 hasta tamamlamıştır. Hiçbir hastada üstün pigmentasyon görülmemiştir. Belirgin repigmentasyon grup I'de 2 hastada (%13.3), grup II'de 1 hastada (%6.7) ve grup III'te 4 hastada (%26.7) gözlenmiştir. Orta derecede repigmentasyon (%25-50) grup I'de 7 hastada (%46.7), grup II'de 5 hastada (%33.3) ve grup III'de 7 hastada (%46.7) gözlenmiştir. Pigmentasyon derecesi %25'in altında olan hastalar da minimal veya cevapsız olarak değerlendirilmiştir. Atrofi ve lezyonel yanma hissi biçimindeki yan etkiler grup I'de, grup II ve grup III'e kıyasla daha sık görülmüştür. Sonuçta kombinasyon tedavisi ile repigmentasyonun ortaya çıkışında belirgin hızlanma, oluşan

pigmentasyonun stabilitesinde artma ve daha az sayıda yan etki görülmüştür (Kumaran ve ark., 2006). Çalışmamız Kumaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzemektedir. Çalışmamızda daha yüksek başarı oranları UVB ile birlikte topikal uygulamaya ve daha uzun süre (5 ay) uygulanmasına bağlanmıştır. Hastalar 2 ay daha fazla tedavi görmüşlerdir. Belirgin pigmentasyon oranları hasta gruplarımızda daha yüksek saptanmıştır. Kombine grup çalışmamızda daha yüksek pigmentasyon oranı saptanmasına rağmen, istatistiksel anlamlı kabul edilmemiştir.

Lisa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitiligolu 12 hastaya (yaş ortalaması:13.1) topikal kortikosteroidi sabah ve topikal kalsipotriolü akşam kullanmaları tavsiye edilmiş. 12 hastanın %83'ü tedaviye yanıt vermiştir. Repigmentasyon oranı yaklaşık olarak vücut yüzey alanına göre %95 olarak saptanmıştı. Yanıt veren hastalardan 4'ü daha önce tek başına uygulanan kortikosteroid tedavilerine yanıt vermemişti. Bu gruptaki hastaların tümünde repigmentasyon görülmüştür. Göz kapağı ve yüz derisi tedaviye en iyi yanıt göstermiştir. Hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı istenmeyen reaksiyonlar görülmemiştir. Buna göre kortikosteroidler ile kombine edilen topikal kalsipotriolün daha önceden topikal kortikosteroidlere yanıt vermeyenlerde bile repigmentasyon sağladığı görülmüştür. Kalsipotriol ve kortikosteroidler farklı etki mekanizmalarına sahip olduklarından iki ajanın kombinasyonu ile her iki ajana bağlı yan etkiler azalırken daha fazla repigmentasyon görüldüğü bildirilmiştir (Lisa ve ark., 2004).

Çalışmamızda, UVB-kalsipotriol ve UVB-betametazon+kalsipotriol ile kombine tedavilerinin etkinliği araştırdık. Her iki grupta iyileşme oranları sırasıyla %60.67 ve %63.67 olarak saptandı. Hastalarımız daha önce topikal kortikosteroid tedavisi almıştı. Fakat son 2 ay içinde hiçbir tedavi almamışlardı. Lisa ve arkadaşlarının yaptığı tedaviye göre daha düşük pigmentasyon oranları elde ettik. Bu da Lisa ve arkadaşlarının daha az sayıda ve daha genç hastalarda çalışmayı planlamalarına bağlanabilir.

Vitiligoda dar band UVB tedavisi ilk defa Westerhof ve Nieuweboer-Krobotova tarafından 1997 yılında uygulanmıştır. Yapılan çalışmaya hastalık süresi 3 aydan uzun, generalize vitiligosu olan 99 erkek, 182 kadın katılmıştır. Birinci gruba topikal PUVA,

ikinci gruba dar band UVB tedavisi verilmiş. Hastalar 3, 6, 9, 12'inci aylarda izlenmiştir. Topikal PUVA uygulanan grupta, 4 ay sonra %46 repigmentasyon, dar band UVB grubunda ise %67 repigmentasyon gelişmiştir. Bu çalışmada yüzde cevabın daha iyi, ayaklarda ise zayıf olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda dar band UVB'nin daha etkili ve az yan etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Westerof ve ark., 1997). Bizim çalışmamızda 45 hasta değerlendirildi. Bütün gruplara dar band UVB tedavisi uygulandı. Ortalama %57 oranında pigmentasyon sağlandı. PUVA tedavisi hastalarımıza uygulanmadı. Westerhof ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha az hasta sayısı ve daha kısa süre ile hastalar tedavi edildi. Fakat benzer sonuçlar elde edildi.

Njoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada generalize vitiligosu olan 4-16 yaş arası 51 çocuk hastaya, haftada 2 defa dar band UVB tedavisi 1 yıl süresince uygulanmıştır. 27 hastada (%53) %75'in üstünde repigmentasyon saptamışlardır. Yüz ve boyunda belirgin repigmentasyon saptarken, el sırtı ve ayak parmak uçlarında genellikle repigmentasyon saptamamışlardır (Njoo 2000). Bizim çalışmamız Njoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha kısa sürdü. Çocuk hastalar çalışmaya genellikle alınmadı. Hastalarımız 12-55 yaş aralığında bulunmaktaydı. Pigmentasyon oranları benzer olarak saptandı.

Scherschun ve arkadaşları yaptığı çalışmada haftada 3 defa dar band UVB tedavisini 11 hastaya uygulamışlar. Başlangıç dozu 0.28 j/m² olup, her seansta %15 oranında artma yapılmıştır. 7 hasta tedaviyi tamamlamış ve bunların 5 tanesinde %75'in üzerinde repigmentasyon gelişmiştir. Diğer iki hasta ise %40 ve %50 oranında iyileşme göstermiştir (Scherhun ve ark., 2001). Bizim çalışmada dar band UVB grubumuzda 15 hasta değerlendirildi. Hastaların UVB başlangıç dozu 0.10 j/m² olup, her seansta %10 oranında artma yapıp maksimum doz 2.5 j/m² olarak düzenlendi. Ortalama %46.67 düzelme tespit edildi. Scherschun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yakın pigmentasyon oranları elde edildi. Başlangıç doz ve seanslardaki artma miktarları çalışmamızda düşük olduğu için hastalar tarafından daha iyi tolere edildi ve hastalar tedaviyi bırakmadı.

2003 yılında yapılan çalışmada daha önceki tedavilerden fayda görmeyen hastalara dar band UVB tedavisi 2 gün ara ile uygulanmıştır. Çalışmada başlangıç dozu 0.1 j/m² olup maksimum 2.1 j/m²'ye kadar yükseltilmiştir. Hastalar 36-175 seans oranında tedavi görmüştür. Tedavi sonucunda %50 oranında repigmentasyon saptanmıştır (Natta ve ark., 2003). Çalışmamızda Natta ve arkadaşlarının yaptığı tedaviye benzer sonuçlar elde edildi. Fakat bizim çalışmada hastalar 60 seans alınıp maksimum doz 2.5 j/m² olarak düzenlendi.

Kanwar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada jeneralize vitiligolu, yaşları 12-56 arasında olan 14 hasta (6 erkek, 8 bayan) 1 yıl süreyle, haftada üç defa dar band UVB ile tedavi edilmiş. Bir yılın sonunda 10 hastada (%71.4) belirgin ya da tam repigmentasyon ve 4 hastada orta-hafif derecelerde repigmentasyon gelişmiştir. Repigmentasyon bölgelerinde mükemmel renk uyumu saptanmıştı. Sonuçta dar band UVB tedavisinin vitiligolu Hintli hastalarda etkili ve güvenli olduğu söylenmiştir. Bununla beraber repigmentasyonun stabilitesini saptamak için uzun dönemli takibin gerekli olduğu bildirilmiştir (Kanwar ve ark., 2004). Bizim yaptığımız çalışmada yalnızca dar band UVB tedavisi alan grupta iyileşme oranı %46,67 olarak saptandı. Bu ise Kanwar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha düşüktü. Bu Kanwar ve ark. çalışmasındaki hastaların daha koyu tenli olmalarına ve tedavi süresinin daha uzun olmasına bağlandı.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ocak 2004 ile Mart 2005 tarihleri arasında 25 vitiligolu hasta dar band UVB tedavisine alınmıştır. Tedavi haftada 3 kez monoterapi olarak uygulanmıştır. Başlangıç UVB dozu her hastada minimal eritem dozuna (MED) göre saptanmıştır. Lezyonlarda %75 ve üzeri repigmentasyon tam yanıt, %25-50 oranında kısmi yanıt ve %0-24 repigmentasyon yanıtsız olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta tedaviyi tamamlayan 20 hastanın 10'u kadın, 10'u erkek olup, yaşları 12-78 yıl (ortalama 32 yıl) arasında değişmekteydi. Hastalık süreleri 1-40 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 8 yıl). 9 (%45) hastada tam yanıt saptanmış ve iki hastada (%10) kısmi yanıt elde edildi. 9 (%45) hasta ise yanıtsız olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında, 2 olguda hafif eritem gözlemlenmiştir. Sonuçta dar-band UVB tedavisinin iyi tolere edilen bir tedavi olduğu ancak önceki çalışmalara göre daha az

etkili olduğunu saptanmıştır (Akman ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda, Akman ve arkadaşlarının yaptığı tedaviden farklı olarak dar band UVB dozu bütün hastalarda deri fototipine bakılmaksızın başlangıç dozu 0.1 j/m² olarak verildi. Her seansta %10 oranında artırılarak 2.5 j/m²'ye ulaşıldıktan sonra daha fazla arttırma yapılmadı. 25 bayan 20 erkek olmak üzere 45 hasta değerlendirildi. Hastalık süreleri 3 ay ile 20 yıl . arasında değişmekteydi. Dar band UVB grubumuzda iyileşme %46.67 oranında tespit edildi.

Topikal PUVA tedavisi ile dar band band UVB tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada UVB tedavisi 0.35 j/cm² ile başlanmıştır. Haftalık doz arttımları yapılmıştır. 4 aylık tedavi sonucunda topikal PUVA alan hastalarda %95 düzelme saptanmıştır. Dar band UVB grubunda %54.4 yanıt alınmıştır (Kurumlu ve ark., 2001). Çalışmamızda topikal PUVA tedavisi uygulanmamıştır. Daha düşük UVB dozu ile başlanmış ve her seansta artma yapılmıştır. Tedaviye yanıt benzer olarak saptanmıştır

Mofty ve arkadaşlarının yaptığı iki bağımsız çalışma ile vitiligo tedavisinde dar bant UVB ile PUVA'nın etkinliği değerlendirilmiş. Sonuçta dar band UVB ile PUVA'ya benzer repigmentasyon saptanmıştır (Mofty ve ark., 2006).

Brazzelli ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada vitiligolu, 6-70 yaş arasındaki 60 hasta (23 erkek ve 37 kadın) 2 yıl süreyle dar band UVB ile tedavi edilmiş, repigmentasyon yüzdeleri değerlendirilmiştir. Hastalarda tam repigmentasyon yüzdeleri boyunda yerleşen lezyonlarda %83.33, üst ekstremitelerde %33.33 ve alt ekstremitelerde %28.57 bulunmuştur. Her iki grupta da ellerde pozitif bir yanıt görülmemiştir. Bu çalışma bazı vücut bölgelerinin dar band tedavisine diğer bölgelerden daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir. Çalışmamızda total repigmentasyon değerlendirildi ve bölge ayrımı yapılmadı. Dar band UVB grubumuzda %46.67 düzelme saptandı. Bu da daha kısa tedavi süresine bağlandı.

Yones ve ark. vitiligo tedavisinde randomize çift kör çalışma yapmışlar, PUVA tedavisi ve dar band UVB tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Nonsegmental vitiligolu 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Tedavinin sonunda dar band UVB grubundaki

25 hastadan 16'sında (%64) ve PUVA grubundaki 25 hastanın 9'unda (%36) vitiligo vücut yüzey alanında %50'den fazla düzelme görmüşlerdir. Repigmente derinin renk uygunluğu dar band UVB grubundaki tüm hastalarda mükemmel iken PUVA hasta grubunda sadece 11 hastada (%44) renk uygunluğu mükemmel saptanmıştır. 48 seansı tamamlayan hastalarda, dar band UVB tedavisi alan hastalarda PUVA tedavisi alan hastalara göre vitiligo vücut yüzey alanında daha fazla düzelme görülmüştür. Tedavi bitiminden 12 ay sonra da dar band UVB'nin üstünlüğü devam etmiştir. Sonuçta non segmental vitiligo tedavisinde dar band UVB tedavisi oral PUVA tedavisinden üstün olarak saptanmıştır (Yones ve ark. 2007). Yones ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha az hasta değerlendirildi ve daha düşük düzelme oranı saptadık.

Dar band UVB tedavisi PUVA tedavisine göre, oral ve topikal psorolen uygulanmaması, gözlük kullanımının gerekmemesi, çocuklarda, gebelerde, laktasyon döneminde kullanılıyor olması, daha az kserozis olması, karsinojenik etkisinin az olması, karaciger ve böbrek bozukluklarında kullanılıyor olması nedeniyle çoğu merkezde Jeneralize vitiligo tedavisinde birinci seçenek olmuştur (Akman 2004).

Yapılan bir çalışmada vitiligo yamalarına % 0.1 takrolimus merhem ve eş zamanlı olarak 16 hafta süresince haftada iki defa dar band UVB fototerapisi uygulanmıştır. Çalışmada 110 hasta olup (toplam 403 lezyon) ortalama yaş 42 olarak saptanmış. Çalışmada %50'den fazla klinik düzelme saptanmıştır (Fai ve ark., 2007). Çalışmamızda dar band UVB ile topikal kalsipotriol ve betametazon+ kalsipotriol tedavileri değerlendirilmiştir. Tek başına dar band UVB tedavisinden daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Dar band UVB tedavi ile kalsipotriol kombine tedavisinin tek başına dar band UVB tedavisinden etkili olduğu görülmüştür. Fakat kombine tedavi ile ilgili çalışma sayısı azdır (Kullavanijaya ve ark., 2004, Hartmann ve ark., 2005). Çalışmamız bu savı destekler şekilde sonuçlanmıştır.

İlk çalışma 2003 yılında Dogra ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 20 yaşındaki bir hastaya 0.28 j/m² dozunda dar band UVB verilmiş ve her

seansta minimal eritem doz oluşana kadar %20 arttırılmıştır. Sağ tarafa kalsipotriol uygulanırken sol tarafa plasebo uygulanmıştır. 6 ay sonunda sağ tarafta tama yakın düzelme görülmüşken sol tarafta %50'den az repigmentasyon görülmüştür (Dogra ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda daha düşük UVB dozu başlanıp seanaslarda da daha az (%10) artma yapıldı. Hastalarımız 5 ay boyunca değerlendirildi. Dar band UVB ile kalsipotriol dar band UVB kombine grubu olarak ayrıldı. Çalışmamızda her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Kullavanijaya ve arkadaşlarının yayımlanan çalışmasında 20 vitiligolu hastayla karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır. Tüm hastalara haftada 3 defa dar band UVB tedavisi verilmiş, vücudun sol tarafındaki lezyonlara kalsipotriol merhem uygulanmış. Yanıt görsel olarak belirgin (%66–100 repigmentasyon), orta (%26–65), hafif (%10–25) ve minimal (%0-10%) olarak derecelendirilmiştir. 17 hasta (6 bayan, 11 erkek) çalışmayı tamamlamıştır. Sekiz hastada (47%) belirgin derecede, 6 hastada (35%) orta derecede, 1 hastada (%6) hafif derecede ve 2 hastada (%12) minimal derecede repigmentasyon gelişmiştir. Hastalarda hiçbir yan etki görülmemiştir. Sonuçta topikal kalsipotriol ve dar band UVB kombinasyon tedavisinin vitiligolu hastaların tedavisinde düşünülebilecek tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (Kullavanijaya ve ark., 2004). Bizim çalışmada dar band UVB grubu ile kalsipotriol+ dar band UVB grubu ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her grupta 15 hasta incelenmiştir. Kalsipotriol+dar band UVB grubunda düzelme yüksek saptamasına rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır.

Hartmann ve arkadaşlarının 2005 yılında yayımlanan makalesinde vitiligoda dar bant UVB ve geniş bant UVB tedavisinin, topikal kalsipotriol ve plasebo kombinasyonuyla karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmaya 10 hasta alınmış, 9 hasta 12 aylık tedaviyi tamamlamıştır. Vücudun üst yarısı dar band UVB ve alt yarısı geniş band UVB ile haftada 2 defa tedavi edilmiştir. Vücudun sağ tarafındaki vitiligo lezyonlarına kalsipotriol ve sol tarafındaki lezyonlara plasebo uygulanmıştır. Repigmentasyon gelişen alan ölçümü yapılmıştır. Altı aylık tedaviden sonra hiçbir hastada geniş bant UVB ile tedavi alan da repigmentasyon gelişmemesi, tüm vücuda dar band UVB uygulamaya yöneltmiştir. 12 ayın sonunda repigmentasyon yüzdeleri 2 hastada %75'den fazla, 2 hastada %51–75, 2 hastada %26-50 ve 3 hastada %26-50

bulunmuştur. Dikkat çekecek derecede kalsipotriol ile tedavi edilen lezyonlarda kontrollere göre başlangıç repigmentasyonunda gecikme görülmüştür. Bununla beraber tedavi bitiminde dar band UVB ile her ikisinin kombinasyonunda, plasebo ile kalsipotriol arasında terapötik bir fark görülmemiştir (Hartmann ve ark., 2005). Çalışmamız artman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzemektedir. Sonuçlar bakımından kalsipotriol kombine grup çalışmamızda daha yüksek düzelme oranı tespit edildi. Fakat istatistiksel fark bulunmadı.

Ülkemizde Göktaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Jeneralize vitiligo 24 hastaya haftada 3 defa dar band UVB tedavisi verilmiş. Topikal kalsipotriol krem vücudun sadece sol tarafında yerleşen lezyonlara uygulanmış ve tedaviye 6 ay devam edilmiştir. Ortalama yanıt oranları dar band UVB ve kalsipotriol kombinasyonu tedavisi alanlarda %51 ve tek başına dar band tedavisi alanlarda %39 saptanmıştır. Vitiligo tedavisinde eşzamanlı topikal kalsipotriol uygulamasının dar band UVB'nin etkililiğini güçlendirdiğini görülmüştür. Bu kombinasyonla hem düşük total UVB dozuyla daha erken pigmentasyon sağlanmış hem de daha az UVB yan etkisi görülmüştür. Bu ise tedavinin süresini ve maliyetini azaltmıştır (Göktaş ve ark., 2006). Çalışmamızda Göktaş ve arkadaşlarının çalışmasını destekler sonuçlar elde edilmiştir. Dar band UVB ve dar band UVB+kalsipotriol tedavilerinde düzelme oranları sırasıyla %46.67 ile %60.67 saptandı.

Arca ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımlanan çalışmasında; jeneralize vitiligo tedavisinde monoterapi olarak ve topikal kalsipotriol ile kombine olarak darband UVB'nin etkinliğini araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 40 vitiligo hastasından 15'i kalsipotriol ve dar band UVB kombinasyonu ile ve 25'i sadece dar band UVB ile tedavi edilmiştir. Dar band UVB grubunda ortalama 30 tedavi seansından sonra etkilenen vücut yüzeyi %27'den %16'ya düşmüştür. Ortalama repigmentasyon yüzdesi % 41.6 olarak saptanmıştır. Klinik değerlendirmede 19 hastada iyi yanıt görülmüştür. Dar band UVB ve topikal kalsipotriol kombinasyon grubunda, ortalama 30 tedavi seansından sonra etkilenen vücut yüzeyi %35'ten %13'e düşmüştür. Ortalama repigmentasyon yüzdesi %45 saptanmıştır. Klinik değerlendirmede 10 hastada iyi yanıt görülmüştür. Tedavi bitiminde her iki grupta da, grup içinde başlangıçta etkilenen vücut yüzeyi

yüzdelelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görülmüştür. Bununla beraber tedavi bitiminde her iki grup arasında repigmentasyon yüzdelelerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışma vitiligoda dar band UVB fototerapisinin etkinliğini yeniden teyit etmiştir. Fakat dar band UVB'ye topikal kalsipotriolun eklenmesinin bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmada gruplardaki hasta sayısı eşit olup, kalsipotriol eklenen grupta daha fazla düzelme tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak fark tespit edilemedi.

Topikal kalsipotriol ile PUVASOL tedavisinin tek başına olan tedavilerden etkili olduğu görülmüştür. Parsad ve ark. PUVASOL ile kalsipotriol kombine tedavisini 19 hastaya uygulamışlar. Hastaları 18 ay boyunca izlemişlerdir ve tedavi sonucunda 13 hastada mükemmel sonuç elde etmişlerdir (Parsad ve ark., 1998).

Ermis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 vitiligolu hastaya PUVA ile kalsipotriol kombine tedavisi verilmiş. Sonuçta tedavi alan bölgelerde de belirgin repigmentasyon saptanmıştır (Ermis ve ark., 2001).

Yaptığımız çalışmada dar band UVB grubu ile kalsipotriol ve kalsipotriol kombine grubunda da belirgin düzelme saptandı. Fakat gruplar arasında istatistiksel üstünlük saptanmadı.

Dermatolojiye özgü testler içerisinde en önemli ve yaygın olarak kullanılan Dermatolojik Yaşam Kalite indeksidir (DYKİ=DLQI=Dermatology Life Quality Index). DYKİ 1992'de Finlay ve Khan tarafından geliştirilmiştir DYKİ; basit, kısa, anlaşılır, hastalara yönelik bir anket formu olup, genellikle rutin klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. DYKİ; semptomlar, hastanın hissettikleri, genel aktivite, boş zamanlarını değerlendirme, okul/iş hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi temeline dayandırılarak dizayn edilmiştir. 4 muhtemel cevabın olduğu toplam 10 soru içermektedir (Form-1). Genel olarak hastaların son bir hafta içinde sosyal, fiziksel aktivasyonları anlaşılmaya çalışılmıştır (Acıöz ve ark., 2003). Bu anket formu hastaların, kendi hastalıklarını ve tedavi sonuçlarını değerlendirmelerini sağlayarak hekime tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır (Gökdemir ve ark., 2006).

Kent ve Al-Abadie, Dermatoloji yaşam kalitesi indeksinin güvenilirliğini arşırmak üzere, İngiltere'deki Vitiligo Derneği'nde 1700 hastadan 614'ünü incelediği çalışmalarında, DYKİ skorları yüksek olanlarda psikolojik sorunların olduğunu saptamışlardır (Kent ve ark., 1996).

Parsad ve arkadaşları 150 vitiligo hastasının Dermatoloji yaşam kalitesi indeksini değerlendirmiştir. Yüksek DYKİ skorları olanlar, tedavi programına daha olumsuz yanıt vermiş olup; bu ise hastalarda özellikle psikolojik yaklaşımların eklenmesi gerektiğini göstermiştir (Sukan ve ark., 2005).

Yones ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dar band UVB ile PUVA tedavisi alan hastalarda DYKİ skorları tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Tedavi öncesi median 9 iken sonrasında 4 olarak saptanmıştır. Bu durum hayat kalitesindeki iyileşmeyi göstermektedir. DYKİ sonuçları bakımından her iki tedavinin birbirine üstün olmadığı istatistiksel olarak saptanmıştır (Yones ve ark., 2007).

Hartman ve arkadaşların yaptığı çalışmada dar band ve kalsipotriol ile kombine tedavi alan hastalar incelenmiş ve tedavi öncesi ve sonrasında yaşam kalite indeksi değerlendirilmiştir. DYKİ'sinde %28 oranında düzelme saptamışlardır (Hartmann ve ark., 2005).

Bizim çalışmada her 3 grubun tedavi öncesi Dermatoloji yaşam kalitesi skorları yüksek saptanmış, tedavi sonrasında da her 3 grupta anlamlı düşüşler tespit edilmiştir.

Görsel analog skalası (GAS) 1983 yılında Price ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Price ve ark., 1983). Kolay uygulanması en büyük avantajıdır ve en sık ağrı eşiğini saptamada kullanılmaktadır. Görsel analog skalası 0'dan 10'a kadar sayıların olduğu görsel bir skaladır. Psoriasis, atopik dermatit ve kronik ürtikerde GAS ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Fakat vitiligo ile GAS değerlendirilmesi ile ilgili 1 çalışma bulunmaktadır. 2007 yılında yayımlanan çalışmada dar band UVB ve PUVA

tedavisi alan hastalarda GAS'ta belirgin azalma tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada da her 3 grupta GAS skorlarında tedaviden sonra belirgin düşme saptandı.

Bizim yaptığımız çalışma dar Band UVB+kalsipotriol+betametazon, dar Band UVB+kalsipotriol, dar Band UVB tedavilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Gruplarda ki düzelme ortalamaları sırasıyla %63.33, %60.67, %46.67 tespit edildi. Birinci grup ile üçüncü grup arasında düzelme istatistiksel açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0.221$). Her üç grup birlikte istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0.221$).

6.SONUÇ

Çalışmamızda vitiligo tanısı alan, her grupta 15 hastanın olduğu 3 grup incelendi. 1'inci grup betamatazon+kalsipotriol (Psorcutan beta® pomad)+dar band UVB ile tedavi edildi. 2'inci grup kalsipotriol (Psorcutan pomad®)+dar band UVB tedavisi 3 gruba ise sadece dar band UVB tedavisi verildi.

Tedavi ile düzelme oranları 3 grupta da %50'nin üzerinde düzelme saptandı. En iyi sonuç betamatazon+kalsipotriol (Psorcutan beta® pomad)+dar band UVB grubunda oldu. Bu grubun yalnızca dar band UVB tedavisi alan gruba göre düzelme ortalaması istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.221$). Fakat bütün gruplar arasında düzelme açısından istatistik fark saptanmadı. Çalışmamız dar band UVB tedavisinin vitiligoda etkili olduğunu bir daha kanıtlamıştır.

DYKİ açısından sadece dar band UVB grubunda ortalama yükseklik istatistiksel anlamlı fark kabul edildi ($p<0.01$). Grupların kendi içinde DYKİ tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından istatistik olarak anlamlı düşüşler saptandı ($p<0.01$). Çalışmamızda vitiligonun yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği saptandı.

Gruplar arasında görsel analog skalası tedavi sonrası değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p<0.01$). Fakat grupların kendi içinde görsel analog skalası

ortalama değerleri açısından istatistik olarak anlamlı dūřuřler saptandı ($p<0.01$). Çalışmamızda hastalığın dūzelmesi ile gōrsel analog skalasında değişimler arasında belirgin korelasyon saptandı.

Çalışmamız betamatazon+kalsipotriol (Psorcutan beta® pomad)+dar band UVB kombinasyon tedavisi ile yapılmış ilk çalışmadır.

Sonuç olarak hasta ve doktorlar için tedavisi zor olan bu hastalıkta dar band UVB ve kombine tedavileri yeni umut olmuştur. Eniyi sonucun hangi kombinasyonun ne şekilde uygulanması gerektiği ve hastalığın kesin tedavisi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

YAVUZ İ.H., Vitiligoda Dar Band UVB, Kalsipotriol-Dar Band UVB, Betametazon-Kalsipotriol-Dar Band UVB Kombinasyon Tedavilerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, VAN, 2009.

Giriş: Vitiligo, akkiz, idiyopatik, net sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır. Klinikte lokalize, jeneralize, universal ve karma tipleri görülmektedir. Jeneralize vitiligoda fotokemoterapi en sık kullanılan yöntemdir. Son yıllarda yan etkisi az olan dar band UVB tedavisinin daha etkili olduğu bildirilmektedir.

Amaç: Bu çalışmada dar band UVB, kalsipotriol-dar band UVB ve dar band UVB-kalsipotriol-betametazon kombinasyon tedavilerinin etkinliğini araştırdık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, nonsegmental vitiligo tanısı alan 45 hasta alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı. *1'inci grup* betamatazon-kalsipotriol (Psorcutan beta® pomad)-dar band UVB ile tedavi edildi. *2'inci grup* kalsipotriol (Psorcutan pomad®)-dar band UVB tedavisi *3. gruba* ise sadece dar band UVB tedavisi uygulandı. Tedavi öncesinde her hastanın yaşı, cinsiyeti, mevcut lezyonların süresi, ailede vitiligo öyküsü hazırlanmış formlara kaydedildi. Hastalar haftada 3 seans şeklinde tedavi aldı. Vitiligo lezyonlarının fototipi bir olduğundan, hastaların deri fototipine bakılmaksızın tüm hastalarda başlangıç dozu 0.1 j/cm² şeklinde başlandı. Her seansta %10 oranında artırılarak 2.5 j/cm²'ye ulaşıldıktan sonra daha fazla arttırma yapılmadı. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında psikososyal durumunu gösteren Dermatoloji yaşam kalitesi formu ve görsel analog skalası formu düzenlendi.

Bulgular: Hastaların yaşları 13 ile 55 (Ortalama 25.59) olarak saptandı. Hastalık süresi 3 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi. Tüm hastaların içinde aile öyküsü %22.2 oranında saptanmıştır (Ki-kare (χ^2) = 0.257, p = 0.879). Tedaviden sonra düzelme oranları 1'inci grubun ortalaması %63.33±7.55, 2'inci grubun %60.67±5.75 ve 3

grubun ise 46.67 ± 7.98 istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı. Fakat gruplar arasında tedavi sonrası düzelme yüzdeleri açısından istatistik fark saptanmadı ($p=0.221$). Görsel analog skalası tedavi sonrasında 1'inci grupta ortalama değer 3.27 ± 0.78 , 2'inci grupta 3.20 ± 0.56 ve 3'üncü grupta ise 4.07 ± 0.78 olarak saptandı. Gruplar arasında görsel analog skalası tedavi sonrası değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p<0.01$). Fakat grupların kendi içinde görsel analog skalası ortalama değerleri açısından istatistik olarak anlamlı düşüşler saptandı ($p<0.01$). Grupların kendi içinde Dermatoloji yaşam kalitesi indeksinde tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından istatistik olarak anlamlı düşüşler saptandı. ($p<0.01$).

Sonuç: Vitiligoda Dar band UVB ve kombine tedavileri etkili bulunmuştur. Tedavilerin dermatoloji yaşam kalitesi indeksinde belirgin düzelmeye neden olduğu görüldü. Fakat hastalığın kesin tedavisi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Vitiligo, dar band UVB, kalsipotriol, betametazon

ABSTRACT

Comparision of Efficacy of Narrow Band UVB, Calcipotriol-Narrow Band UVB, Betamethasone-Calcipotriol- Narrow Band UVB Combination Treatments in Vitiligo

Background: Vitiligo is an idiopathic, acquired, well-demarcated disorder characterized by depigmented macules. There are clinical variants of localized, generalized, universal and mixed types. Photochemotherapy is the most commonly used treatment modality in generalized vitiligo. In recent years, narrow band UVB phototherapy that has fewer side effects is reported to be more effective.

Objective: In this study, we investigated the effectiveness of narrow-band UVB, calcipotriol-narrow band UVB and calcipotriol-narrow-band UVB-betamethasone combination therapies.

Material and Methods: Forty five patients patients referred to dermatology polyclinic of Yüzüncü Yıl University faculty of medicine were enrolled into this study. Patients were divided into 3 groups. First group was treated with betamethasone –calcipotriol (Psorcutan beta® pomad)-narrow-band UVB phototherapy. Second group was treated with calcipotriol (Psorcutan pomad ®)-narrow-band UVB phototherapy and third group was treated only with narrow band UVB phototherapy. Before treatment age, gender, duration of existing lesions, family history of vitiligo were recorded on prepared forms for each patient. Patients were treated thrice weekly. Since phototype of vitiligo lesions was same, irrespective of patients phototype all patients received $0.1 \text{ j} / \text{cm}^2$ as initial dose. Doses were increased by 10% in each session till we reached $2.5 \text{ j} / \text{cm}^2$ after than no increase was made. Before and after treatment Dermatology quality of life scale and visual analog scale assessments were performed to determine the psychological status.

Results: Patients age range was 13-55 years (mean value 25.59). Duration of illness varied between 3 months to 20 years. Family history was at a rate of 22.2 % (Kisquare (χ^2) = 0.257, p = 0.879). Mean value recovery rates after treatment in the first group was 63.33 ± 7.55 % in the second group was 60.67 ± 5.75 % and in third group was 46.67 ± 7.98 % . There was statistically significant improvement. However, in terms of percentage of recovery there wasn't statistical difference between the groups after treatment (p = 0,221). Post-treatment mean value visual analog scale values in the first group was 3.27 ± 0.78 , in the second group was 3.20 ± 0.56 and in the third group was 4.07 ± 0.78 . There wasn't statistical difference between groups for post-treatment visual analogue scale values (p <0.01). However, in each group itself the mean value visual analog scale values revealed statistically significant decrease (p <0.01). In each group itself pre- and post-treatment Dermatology Life Quality Index scores revealed statistically significant decrease (p <0.01).

Conclusions: In vitiligo narrow band UVB phototherapy and combination treatments were found effective. It was observed that treatments cause significant improvement in dermatology life quality index. However, for definitive treatment of disease there is a need for further studies.

Keywords: Vitiligo, narrow-band UVB, calcipotriol, betamethasone

KAYNAKLAR

- Ahkami RN, Schwartz RA. Nevus anemicus. *Dermatology* 1999; 198(4): 327-329.
- Ahmet Akar, Mehmet Yapar and A. Burhan Aksakal. Vitiligo: Cytomegalovirus associated ?, *Pigment Cell Res* 2002; 15:134.
- Eyibilen A,Bulut S. Waardenburg sendromu. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9(3): 93-95.
- Akman A, Yılmaz E. Vitiligoda dar band UVB tedavisi; *Türkderm* 2006; 40;130-132.
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16(3): 208-214.
- Altman, JD., Moss, P.A., Goulder, P.J. et al. Phenotypic analysis of antigen-specific T lymphocytes. *Science* 1996; 274: 94-96.
- Hofer A, Kerl H, Wolf P, Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *EJD* 2001;11(3): 225-229.
- Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the treatment of vitiligo. *Drugs* 1992; 43(4): 490-498.
- Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 2003; 13: 4-10.
- Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Türk popülasyonunda vitiligo. XVIII. Ulusal dermatoloji kongresi poster kitabı, Antalya, 2000; 1-119.
- Arıcan Ö. Vitiligo Patogenezinde immünitenin rolü. *Dermatose* 2006; 1: 33-37.
- İşçimen A, Vitiligo. *Pediyatrik dermatoloji kitabı*; Nobel Kitapevi: İstanbul 2005: Sayfa 318-325.

İşçimen A. Genetik ve gelişimsel pigmentasyon bozuklukları. Pediatrik dermatoloji kitabı; Nobel Kitapevi: İstanbul 2005: Sayfa 327-358.

Baba M, Memişoğlu HR. Beyaz lekelerin tanısında algoritmik yaklaşım. T Klin. Dermatoloji 2001; 11: 168-173.

Bagot M, Charue D, Lescs MC, et al. Immunosuppressive of 1.25-Dihydroxyvitamin D3 and its analogue on epidermal cells. Br J Dermatol 1994;130: 424-431.

Bahadır S. Çocuklarda vitiligo: Pratik yaklaşımlar: 17. Prof. Dr. A Lütfü Tat Sempozyumu kitabı 2005; 86-89.

Bahadır S, Yaylı S, Çocuklarda vitiligo: Epidemiyoloji ve etyoloji. Türkderm 2006; 40: 81-86.

Baransü O. Pigmentasyon Bozuklukları. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH ve Ark., İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 557-559.

Bikle DD; Vitamin D: A calciotropic hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 42-52.

Bleehen SS, Anstey AV. Vitiligo. Rook's textbook of dermatology. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford, Blackwell Science, 2004; 39;53-57.

Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, Nordlund JJ. Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. J Invest Dermatol 1991; 97: 395-404.

Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disorders of melanin pigmentation. Dermatology Berlin Springer Verlag 2000; 1013-1042.

Bulbul BE, Baykara M, Tunalı S, A Yucel; Vitiligo and ocular findings: A study on possible associations. JEADV 2006; 20, 829-833.

Calanchini-Postizzi E, Frenk E Long-term actinic damage in sun-exposed vitiligo and normally pigmented skin. *Dermatologica* 1987; 174: 266-271.

Caroline Le Poole and Raymond E. Boissy; Vitiligo, W.B. Saunders Company: seminars in cutaneous medicine and surgery, Vol16, No I, 1997: Pp 3-14.

Casp, C.B, She JX, and McCormack W.T. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res* 2002; 15; 62-66.

Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (Ed). Bleeher SS. Disorders of skin colour: Textbook of dermatology. Sixty edition. Rook A, Blackwell Science Ltd, UK, London, 1998; 1753-1815.

Chiaverini C, Passeron T, Ortone JP Treatment vitiligo by topical calcipotriol *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002; 16(2): 137-138.

Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, Hung CS, Hung CM.Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocytes suspension: analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 68-74.

Cucchi, M.L, Frattini P, Santagostino G, and Orecchia G. Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13: 28-32.

Cui J, R Harning, Mhenn, J-C Bystry. Identification of pigment cells antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 162-165.

Davinder P, Roma P, Sunil D, Bhustan K, Topical prostoglandin analog in vitiligo-apreliminary stutdy *Int J Dermatology* 2002; 41(12): 842

Dervis E, Acbay O, Barut G, Karaoglu A, Ersoy L. Association of vitiligo, morphea, and hashimoto's thyroiditis. *Int J Dermatol*, 2004; 43(3): 236-237.

Dogra S, Parsad D. Combination of narrowband UVB and topical calcipotriene in vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 393

Arca E,Özkan İ, Taftan HB, Gür AR, İki waardenburg sendromu olgusu: *Turkderm*; 2006; 40 (Özel Ek B): B64-B67.

Ermis O, Alpsoy E, Çetin L, Yılmaz E. Is the efficiency of psoralens plus UVB-therapy enhanced by concurrent topical calcipotriol. *Br J Dermatol*, 2001; 145: 472-475.

Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi; *Türkderm* 2003; 37(1): 16-23.

Fai D, N Cassano, GA Vena, Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *JEADV* 2007; 21: 916-920

Galadari E, Mehregan AH, Hashimoto K. Ultrastructural study of vitiligo. *Int J Dermatol* 1993; 32: 269-271.

George W. M. Millington and Nick J. Levell, Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol* 2007; 46: 990-995.

Giovanni E Oreccihia. Vitiligo Ed Seung –Kyung Hann, James J Nordlund, Alternative therapies for vitiligo. Oxfordtd, Blackwell Science Ltd 2000; 223-224.

Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *JEADV* 2003; 17: 531–537.

Gökdemir G, Fişek N, Köşlü A. Kronik plak psoriasis hastalarında darbant UVB tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkderm* 2006; 40: 90-93.

Goktas EO, Aydin F, Senturk M, Canturk MT, Turanli AY. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. JEADV 2006; 20: 553-557.

Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 789-791.

Gupta AK, Ellis CN, Nicholoff BJ et al. Oral cyclosporin in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. Arch Dermatol 1990; 126: 339-350.

Doğan G, Karadağ N, Hazneci E. Hipopigmente mikozis fungoides. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13(3): 189-191.

Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E and İnal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a turkish population. Pigment Cell Res 2004; 17(2); 181-184.

Hann Sk. Segmental vitiligo: clinic findings in 208 patients. J Am Acad 1996; 35; 671-674.

Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patietnts. J Dermatolgy 1999; 26: 653-657.

Harning R, Cui J, Bystryń J-C. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. J Invest Dermatol 1991; 97: 1078-1080.

Hartmann A, Lurz C, Hamm Het al Narrow-band UVB311 nm vs. Broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. Int J Dermatol 2005; 44: 736-742.

Hazneci E. Vitiligo tedavisinde yenilikler. XIX. Ulusal Dermatoloji Kongresi 2002; 235-250.

Herane MI. Vitiligo and leukoderma in children. Clin Dermatol 2003; 2: 283- 295.

Hofmman M, Ducley C. Suspected alezzandrini syndrome in a diabetic patient with unilateral detachment and ipsi lateral vitiligo and poliosis. J Am Dermatolgy 1992; 26: 496.

Hunggis RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2005; 14(4): 137-142.

Imukawa G, Miyagishi M, Yada Y. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. J Invest Dermatol 1995; 105: 32-37.

İşçimen A: Akkiz pigmentasyon bozuklukları. Pediatrik Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotogyan A, Serdaroglu S, Çokugras H, Tüzün B, Mat MC. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2005; 318-326.

Jerome Castanet, Md Jean-Paul Ortonne, Md, Pathophysiology of vitiligo. Clin in Dermatol 1997; 15: 845-851.

Jimbow K. Vitiligo. Therapeutic advances. Dermatol Clin, 1998; 16(2): 399-407.

Jimbow K, Chen H, Park JS, Thomas P. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase related protein in vitiligo. Br J Dermatol 2001; 144: 55–65.

Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-Band UVB forthe treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. Int J Dermatol 2005; 44: 57-60.

Karin U. Schallreuter Vitiligo: autoimmune diseases of the skin. Springerwien New York 2005; 367-385.

Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). Clin Exp Immunol 1997; 109:495-500.

Kent G, Al-Abadie M. Psychologic effects of vitiligo: a critical incident analysis. J Am Acad Dermatol 1996, 35(6): 895-898.

Kissmeyer AM, binderup L. calcipotriol: pharmacokinetic in rats biological activities of metabolites. Biochem pharmacol 1991; 41:1601-1606.

Koo J: Vitamin D and scalp psoriasis. Cutis 2002; 70(5 Suppl): 21-24.

Köse D, Gür AR, Kurumlu Z, et al calcipotriol ointment versus clobetasol ointment in localized vitiligo; an open comparative clinical trial. Int J Dermatol 2002; 41: 616.

Kullavanijaya P, Lim HW. Topical calcipotriene and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004; 20: 248-251.

Kumaran MS, I Kaur, B Kumar; Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo; JEADV 2006; 20: 269-273.

Kurumlu Z, Özdoğan S, Taştan B et al. Vitiligo tedavisinde UVB ile topikal psörolen+ultraviyole-A'nın karşılaştırılması. T Klin Dermatoloji 2001; 11: 150-156.

Lang, K.S., Caroli, C.C., Muhm, A., Wernet, D., Moris, A., Schitteck, B. et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific cd8(+) t lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against melana / Mart1. J Invest Dermatol 2001; 116: 891-97.

Le Pe V, Moncada B, Castenedo-Cazares JP et al. A Double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol 2003; 139: 581-585.

Le Poole IC, Sarangarajan R, Zhao Y, Stennett LS, Brown TL, Sheth P, Miki T, Boissy RE. 'VIT1', A novel gene associated with vitiligo. *Pigment Cell Res* 2001; 14(6): 475-484.

Le Poole, IC, Das, PK, Van Den Wijngaard, RM, Bos, JD, Andwesterhof, W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993; 2: 145-153.

Leopold F. Montes, Jorge Abulafia, Walter H. Wilborn, Barbara M. Hyde, and Carolina M. Montes, Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol* 2003; 42: 5761.

Lerner, A.B. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959; 32: 285-310.

Lisa B. Travis and Nanette B. Silverberg, Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatric Dermatol* 2004; 21(4): 495-498.

Liu, J.B., Li, M., Chen, H., Zhong, S.Q., Yang, S., Du, W.D., Hao, J.H., Zhang, T.S., Zhang, X.J., and Zeegers, M.P. Association of vitiligo with HLA-A2: A meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 205–213.

Liu JB, Li M, Yang S et al. Clinical profiles of vitiligo in china: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(4): 327-331.

Mandel As, Haberman Hf, Pawlowski D, Goldstein E. Non puva nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15(6): 907-919.

Maresca V, Roccella F, Camera E, Del Porto G: Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 310-313.

Mayoral FA, Vega JM, Savisky H, McCormick CL, Parneix-Spake a. retrospective analysis of pimecrolimus cream 1% for treatment of facial vitiligo. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (5); 517-521.

Mckee Ph, Calonje E, Granter Sr. Disorder of hypopigmentation. Pathology of the skin. Philadelphia, Elsevier, 2005; 993-997.

Sukan M, Maner F. Vitiligo ve kronik ürtiker hastalarında yaşam kalitesi. Anatolian Journal of Psychiatry 2006; 7: 76-81.

Esposito M, Soda R, Costanzo A and Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. Clin Exp Dermatol 2004; 29; 133–137.

Morison WL. Phototherapy and Photochemotherapy of skin disease. New York, Raven Pres 1991;158.

El Mofty M, Mostafa W, Esmat Set al. Narrow-band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo. Tworight left comparison studies. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22: 6–11.

Muto M, Hohmura A, Asagami C. Successful treatment vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. J Dermatology 1995; 22 (10): 770-2.

Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH, Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. JEADV 2007; 21: 865-876.

Natta R, Samsak T, Loar L. Narrow band UVB radiation terapi for recalcitrant vitiligo in asian. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 473-476.

Naughton GK, Reggiardo MD, Bystry JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 978-981.

Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol 1999; 135: 1514-1521.

Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and q-switched ruby laser. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 760-769.

Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo pathogenesis treatment. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 167-170.

Kundakçı N. Vitiligo. 17 Lütü Tat Sempozyum Kitapçığı 2005; Sayfa 112-118.

Odom RB, James WD, Berger TG.. Disturbances of pigmentation. andrews' diseases of the skin. Philadelphia wb saunders company 2000; 1065-1068.

Oğuz O, Özdemir M. Fototerapi ve fotokemoterapi. Dermatoloji Kitabı; Nobel Tıp Kitapevleri 2008; 2 Sayfa 2251-2255.

Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. Pigment Cell Res 2003; 16(2): 90-100.

Orecchia G. Neural pathogenesis vitiligo. Ed. Hann Sk, Nordlund Jj. Oxford, Blackwell Science 2000: 142-150.

Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H, et al. Oral retinoid and UVB radiation, new alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. Acta Derm Venerol 1979; 59: 241-244.

Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. Fitzpatrick's dermatology in general medicine Ed. Freedberg im, Eisen Az, Wolf K et al. Usa. Mcgraw-Hill 2003; 836-881.

Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Dermatology. Ed. Bologna JI, Jorizzo JI, Rapini RP et al. Edinburgh, Mosby 2003; 947-955.

Pal P, Mallick S, Mandal SK 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: 760-767.

Parsad D, Saini R, Verma N, Combination of puvasol and vitiligo calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998; 197: 167-170.

Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (pge2) in vitiligo- a preliminary study. *Int J Dermatol* 2002; 4: 942-945.

Plettenberg H, Asman T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus, immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Archives of Dermatology* 2003; 139(5): 651-655.

Price DD, McGrath PA, Rafii A. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17; 45-56.

Radmanesh M. Depigmentation of the normally pigmented patches in universal vitiligo patients by cryotherapy. *J Eur Acad Dermatol* 2000;14; 149-152.

Flabella R. Surgical approaches for stable vitiligo; *Dermatol Surg* 2005; 31; 1277–1284.

Flabella R. Suction blister device for separation of vitiligo epidermis from dermis. *Clin Exp Dermatol*, 2004; 29: 105-106.

Read RW et al. Complications and prognostic factors in vogt–koyanagi- harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:599-606.

Rebat M.H, Sumayah J, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh Edition The Mcgraw-Hill Companies 2008; 616-622

Huggins RH, Schwartz RA and Kryszka C. Vitiligo, *Acta Dermatoven Apa* 2005; 14(4):137-144

Yaylı S, Bahadır S, Orhan D, Cimşit G, Alpay K. Vitiligo etyolojisinde nöropeptid Y'nin rolü Var mı? *Türkderm* 2005; 39: (1): 41-45.

Schallreuter KU, Wood JM, Lemke R, Lepoole C, Westerhof W. Production of catecholamines in the human epidermis. *biochem. Biophys Res. Commun* 1992; 189: 72-78.

Schallreuter KU. Vitiligo. In Hertl M, Ed. *Autoimmune diseases of the skin. pathogenesis, diagnosis, Management.* Wien: Springer 2005; 367384.

Schallreuter KU, Behrens Williams S, Khaliq TP et al. Increased epidermal functioning wild-type p53 expression in vitiligo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 268–277.

Schallreuter KU et al, Vitiligo. Blackwell Munksgaard, *Experimental Dermatology* 2008; 17, 139-160.

Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-Band Ultraviolet B is auseful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 999-1003.

Mutalik S, Ginzburg A, Surgical Management of Stable Vitiligo. A Review with Personal Experience. *Dermatol Surg* 2000; 26: 248-254.

Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options, an evolving scenario. *J Dermatolog Treat* 2006; 17(5): 262-275.

Seung-Kyung Hann, Yoon-Kee Park, Woo Hyung Chun; Clinical features of vitiligo; *Clinics in Dermatology* 1997;15: 891-897.

Goldinger SM, R Dummer, P Schmid, G Burg, B Seifert, S Lauchl, Combination of 308-nm xenon chloride excimer laser andtopical calcipotriol in vitiligo: *JEADV* 2007; 21, 504-508.

Spielvogel RL, Kantor Gr. Pigmentary disorders of the skin. Lever's histopathology of the skin. Editor İn Chief, Elder D. Ed. Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson Jr B. Philadelphia, Lippincott Raven 1997; 619-623.

Stephen O. Kovacs, Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 647-666.

Suga Y, Ikejima A, Matsuba S, Ogawa H. Medical Pearl, Dhaapplication for camouflaging segmental vitiligo and piebald lesions. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 436-438.

Sybert VP, Hypomelanosis of ito a description not a diagnosis. J Invest Dermatol 1994; 103: 141-143

Şendur N. Çocuklarda Vitiligo. Klinik I. ulusal pediatrik dermatoloji günleri 2004; 17-24.

Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L. 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: 369-372.

Lotti T, Alessiagori G, Zanieri F, Moretti S. Vitiligo. New and emerging treatments. Dermatologic Therapy 2008; 21: 110-117.

Ergun T, Gürbüz O, Sav A, Yücelten D. Vitiligo tedavisinde intra lezyoner siklosporinin etkinliği; Türkderm 1993; 27 (4): 255-258.

Utaş S, Şendur N, Aydıngöz I. An epidemiologic study of turkey, vitiligo in childhood. Pediatr. Dermatology 2004; 21: 413-417.

Akaya VB, Kılınç Y. Vitiligo tedavisinde sorunlar 16. lütfi tat simpozyumu özel sayısı: T Klin Dahili Bilimler Dergisi 2005; 48(1): 140-147.

Wijngaard WD, Wankowicz-Kalinska A, Pals S, Weening J, Das P. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. Lab Invest 2002; 81: 1061-1067.

Vile GF. Active oxygen species mediate the solar ultraviolet radiation-dependent increase in the tumour suppressor protein p53 in human skin fibroblasts. *Febs Lett* 412: 70-74.

Virendra N. Sehgal MD, Srivastava G, Vitiligo: auto-immunity and immune responses. *Int Journal Dermatol* 2006; 45; 583-590.

Weedon D. Skin Pathology. Disorders of Pigmentation. Ed. Second Edition, London, Churchill Livingstone 2002; 321-325.

Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UVB radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133:1525-1528.

Westerhof W, Wand M. The Authors, Journal Compilation; 2007 Blackwell Munksgaard *Pigment Cell Res* 2007; 20: 345-359.

James WD, Timothy G. Berger, Dirk M. Vitiligo. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*, 10th Ed. Saunders 2006; 860-864.

James WD, Timothy G. Berger, Dirk M. Elston. Tinea versicolor, *Andrew's diseases of the skin clinical dermatology*, 10th Ed. Saunders 2006; 313-314.

Wu CS, Yu CL, Lan CC, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol*. 2004;13: 755-63.

Denli Y, Acar A, Maraklı SS, Yücel A. *Dermatoloji Kitabı; Nobel Tıp Kitapevleri*, İstanbul 2008; 2; 1465-1490.

Karıncaoğlu Y, Doğan G, Vitiligo etiopathogenesis, clinic and treatment, *T Klin J Med Sci* 2001; 21: 2001-209.

Yones SS, Roy A. Palmer MA, Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo;
Arch Dermatol 2007; 143: 578-584.

ÖZGEÇMİŞ

İbrahim Halil YAVUZ, 1975 yılında Şanlıurfa'nın Hilvan ilçesinde doğdu. İlk, orta lise öğrenimini Diyarbakır'da tamamladı. 1994 yılında başladığı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2000 yılında mezun oldu. Aynı yıl pratisyen hekim olarak Diyarbakır'da çalışmaya başladı. Ocak 2004 tarihinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimine başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.