

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

VİTİLİGODA DAR BANT ULTRAVİYOLE B TEDAVİSİNE
ABLATİF FRAKSİYONEL KARBONDİOKSİT LAZER
EKLENMESİ: VÜCUT YARISI KARŞILAŞTIRMALI,
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Pelin EŞME

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

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

VİTİLİGODA DAR BANT ULTRAVİOLE B TEDAVİSİNE
ABLATİF FRAKSİYONEL KARBONDİOKSİT LAZER
EKLENMESİ: VÜCUT YARISI KARŞILAŞTIRMALI,
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Pelin EŞME

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gonca ELÇİN

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Tez konusunun bulunmasından son noktanın konulmasına kadar emek harcayan, bana her yönden destek olan ve varlığıyla güç veren değerli hocam Prof. Dr. Gonca Elçin'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca daima bilimsel ve sıcak bir çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden her an yararlandığım tüm değerli hocalarıma;

Tez süresince bölümümüzdeki ünitelerin kullanımı için gerekli izinlerde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nilgün Atakan'a ve kıymetli katkıları nedeniyle değerli hocam Doç. Dr. Güneş Gür Aksoy'a;

Her zaman yanımda olan canım aileme ve sevgili eşim Mert Eşme'ye sonsuz teşekkür ederim.

Bu uzmanlık tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (HÜTF BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir

Pelin Eşme
Haziran 2017

ÖZET

Eşme P., Vitiligoda Dar Bant Ultraviyole B Tedavisine Ablatif Fraksiyonel Karbondioksit Lazer Eklenmesi: Vücut Yarısı Karşılaştırmalı, Prospektif Klinik Çalışma. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2017. Vitiligo, deride süt beyaz renkte makül ve yamaların oluşumu ile giden kronik bir hastalıktır. Altın standart tedavi olarak kabul gören dar bant ultraviyole B (UVB) fototerapisi ile hastaların tümünde optimum yanıtlar elde edilememektedir. Ablatif lazerler, dermatolojide başta deri gençleşmesi olmak üzere pek çok endikasyonda kullanılan cihazlardır. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon, ablatif lazer uygulamaları sonrasında ortaya çıkabilen istenmeyen bir yan etkidir. Bu çalışma, vitiligoda dar bant UVB fototerapisine ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer eklenmesinin repigmentasyonu arttırabileceği hipotezini test etmek amacıyla tasarlandı. Çalışmaya hastalık süresi 2 yıldan uzun olan, dar bant UVB ve/veya diğer tedavilerine yanıtız seyreden ya da yetersiz yanıt veren ve ortalama yaşları $38,50 \pm 12,31$ yıl (aralık 18-60 yaş) olan 30 yaygın vitiligolu hastanın 51 simetrik yama çifti ($n=102$) dahil edildi. Hastaların tümü çalışma süresi boyunca tüm vücut dar bant UVB fototerapisini (Waldmann, UV7001K) haftada 3 gün aldı. Buna ek olarak çalışmaya dahil edilen simetrik yama çiftlerinden rastgele seçilen birine ablatif lazer (Lutrionic, eCO2 plus™, 50-100 mJ/cm² enerji, 50-200 MTB/cm² dansite, 30 watt güç, 120 mikrometre çap ile) 2 haftada 1 olmak üzere toplam 7 seans olacak şekilde eklendi. Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların repigmentasyon yanıtları dijital dermatoskop (FotoFinder, Dermoscope™) ile kayıt altına alınan fotoğraflar üzerinden değerlendirildi. Takip süresi sonunda, lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,11$) Bu çalışmanın öne sürülen hipotezi dışlama gücü %83,3 idi. Elde edilen sonuçlar vitiligoda dar bant UVB fototerapisine karbondioksit lazerin bu çalışmada kullanılan lazer parametreleri ile eklenmesinin tedavi etkililiğini arttırmadığını ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Vitiligo, dar bant UVB, karbondioksit lazer, repigmentasyon
Destekleyen kuruluş: HÜTF BAP Destek Birimi, proje no: 6412

ABSTRACT

Eşme P., Combining Fractional Carbondioxide Laser with Narrow Band Ultraviolet B Phototherapy for Vitiligo: A Prospective Study with Half-Side Comparison. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology. Ankara, 2017. Vitiligo is a chronic skin disease which is characterized with symmetrical milky white macules and patches. Optimal responses can not be achieved in all patients with narrow band ultraviolet B (UVB) phototherapy, which is accepted as a gold standard therapy. Ablative lasers are used in dermatology for many indications, especially for skin rejuvenation. Postinflammatory hyperpigmentation is an undesirable side effect that can occur after ablative laser procedures. This half-body comparative, prospective clinical trial was designed to test the hypothesis that combination of ablative fractional carbondioxide laser and narrow band UVB in vitiligo may enhance and accelerate repigmentation. Fifty-one (51) symmetrical vitiligo patches of 30 generalized vitiligo patients whose mean was 38.50 ± 12.31 years (range 18-60), who had at least 2 years of disease duration and who has not responded or responded inadequately to narrowband UVB or other vitiligo treatments were recruited for the study. All patients received laser (Lutronic, eCO₂ plus™, 50-100 mj/cm², 50-200 MTB/cm², 30 watt, 120 micrometer) only to one half-side of symmetrical vitiligo patches with an interval of 2 weeks for 7 sessions. Immediately after laser, patients received whole body narrow band UVB phototherapy (Waldmann UV7001K), 3 times a week. Repigmentation points of laser-added and laser-free patches were evaluated according to photographs which were recorded by digital dermatoscope (FotoFinder Dermoscope™). At the end of the follow-up period, no statistically significant difference was observed between symmetrical patches ($p=0,11$). Power of this study in excluding this hypothesis was found as 83.3%. Results of this study do not support the hypothesis that combining fractional carbondioxide laser and narrow band UVB phototherapy increases the efficacy of narrow band UVB for vitiligo, with the laser parameters used in this study.

Key words: Vitiligo, narrow band UVB, carbondioxide laser, repigmentation

Supported by HÜTF BAP Supporting Unit, project no: 6412

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Vitiligo	5
2.1.1 Tanım	5
2.1.2 Tarihi	5
2.1.3 Epidemiyoloji	6
2.1.4 Klinik	7
2.1.5 Sınıflandırma	7
2.1.6. Eşlik Eden Klinik Durumlar	13
2.1.7 Etiyopatogenez	16
2.1.8 Eşlik Eden Hastalıklar	23
2.1.9 Tanı	25
2.1.10 Ayırıcı Tanı	25
2.1.11 Histopatoloji	26
2.1.12 Prognoz	27
2.1.13 Vitiligoda Yaygınlık ve Şiddet Değerlendirmesi	27
2.1.14 Tedavi	31
2.2. Fototerapi	39
2.2.1 Psöralen Ultraviyole A (PUVA)	40
2.2.2 Vitiligo Tedavisinde PUVA	41
2.3 Ultraviyole B	43

2.3.1. Dar Bant Ultraviyole B'nin Melanogenezis Üzerine Etkileri	44
2.3.2 Vitiligoda Dar Bant Ultraviyole B Tedavisi	45
2.4. Lazerler	49
2.4.1 Ekzimer Lazer	52
2.4.2 Ablatif Olmayan Lazerler	53
2.4.3 Ablatif Lazerler	53
2.4.4 Lazer Aracılı İlaç Emilimi	55
2.4.5 Karbondioksit Lazer ve Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon	56
2.4.6 Karbondioksit Lazer ve Melanogenezis	57
3. BİREYLER VE YÖNTEM	59
3.1 Hasta Seçimi ve Çalışma Takvimi	59
3.1.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	59
3.1.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	59
3.2 Tedavi Rejimi	60
3.2.1 Dar Bant UVB Tedavi Rejimi	60
3.2.2 Karbondioksit Lazer Tedavi Rejimi	61
3.3. Değerlendirme Ölçütleri	63
3.3.1 Repigmentasyonun Değerlendirilmesi ve Fotoğraflama	63
3.4 VASI Skorunun Hesaplanması	65
3.5 Ağrı Şiddetinin Değerlendirilmesi	65
3.6 Hasta Takip Formu	65
3.7 İstatistiksel Yöntem	66
3.8 Etik Kurul Onayı	66
4. BULGULAR	67
4.1 Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler	67
4.2 Repigmentasyon Değerlendirilmesi	71
4.2.1 Çalışma Sonunda Repigmentasyon Değerlendirilmesi	71
4.2.2 Ek Takip Süresinde Repigmentasyon Değerlendirmesi	76
4.2.3 Simetrik Vitiligo Yama Çiftlerinin Yerleşim Yerlerine Göre Repigmentasyon Değerlendirilmesi	77
4.3 VASI Skorlarının Değerlendirilmesi	79
4.4. Lazer Parametreleri ve Lazere Ait Yan Etkiler	83

	viii
5. TARTIşMA	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
KAYNAKLAR	98
EKLER	
Ek 1: Görsel Ağrı Skalası	
Ek 2. Hasta Takip Formu	
Ek 3. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	
Ek 4. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı	
Ek 5. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
Ek 6. Sigorta Poliçesi	

SİMGELER VE KISALTMALAR

bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
CAT	: Katalaz
C-KIT	: Keratinosit kökenli kök hücre faktörü
CMV	: Sitomegalovirüs
COMT	: Katekol-o-metil transferaz
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
EBV	: Epstein Barr virüs
Er:YAG	: Erbium doped Yttrium-Aluminium-Garnet
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
Gp100	: Glikoprotein 100
GTPCH I	: Guanazin trifosfat siklohidrolaz I
HBV	: Hepatit B virüs
HCV	: Hepatit C virüs
HHV	: İnsan herpes virüsleri
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijen
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IFN- γ	: İnterferon- γ
IL	: İnterlökin
IPL	: Yoğun atımlı ışık kaynakları
JAK	: Janus kinaz
MALT-1	: T hücresi tarafından tanınan melanom antijeni-1
MBEH	: Monobenzon etil ester
MCH1	: Melanosit konsantre edici hormon reseptörü-1
MED	: Minimal eritem dozu
MELAS	: Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, inme benzeri ataklar
MFD	: Minimal fototoksik doz

MHC	: Majör histokompabilite kompleksi
MITF	: Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü
MMP	: Matriks metalloproteinaz
M.Ö	: Milattan önce
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
Nd: YAG	: Neodymium-doped:Yttrium Aluminium Garnet
nm	: Nanometre
PAŞİ	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PGE2	: Prostaglandin E2
PRP	: Plateletten zengin plazma
PUVA	: Psöralen ultraviyole A
p125 ^{FAK}	: p125 Fokal adezyon kinaz
RNA	: Ribonükleik asit
SCF	: Kök hücre faktörü
SOX	: Sex Determining Region Y-Related HMG-box
UV	: Ultraviyole
UVB	: Ultraviyole B
TGZ	: Termal gevşeme zamanı
Th1	: Yardımcı T hücresi
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α
Treg	: Regülatuar t hücresi
TRP	: Tirozin ilişkili protein
VASI	: Vitiligo alan şiddet indeksi
VETF	: Avrupa vitiligo grubu skorlaması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	Simetrik yama çiftlerinin belirlenmesi ve tedavi rejimi	63
Şekil 4.1.	Değerlendirilen vitiligo hastalar ve çalışmaya dahil edilenler	67
Şekil 4.2.	Çalışmaya dahil edilen vitiligo yamalarının sayısına dair bilgiler	71
Şekil 4.3.	Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanlarının çalışma süresi boyunca değişimi	74
Şekil 4.4.	Çalışma sonunda lazer eklenen ve eklenmeyen yamalarda repigmentasyon yüzdelerinin, puanlarının ve yanıtlarının dağılımı	75
Şekil 4.5.	Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ek takip süresi boyunca ortalama repigmentasyon puanlarının değişimi	77
Şekil 4.6.	Simetrik yama çiftlerinin yerleşim yerlerine göre ortalama repigmentasyon puanları	78

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Vitiligoda Araştırmacı Genel Değerlendirmesi	30
Tablo 3.1. Fitzpatrick Deri Fototiplerinin Belirlenmesi	61
Tablo 3.2. Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Fototerapi Ünitesi'nde Vitiligoda Uygulanan Dar Bant UVB Tedavi Protokolü	61
Tablo 3.3. Repigmentasyon puanı, yüzdesi ve yanıtı	64
Tablo 4.1. Hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler	69
Tablo 4.2. Vitiligo yamalarının yerleşim yerlerine göre dağılımı	70
Tablo 4.3. Hastaların bazı demografik özellikleri ile çalışmaya dahil edilen simetrik yama çifti sayısı, yerleşimi ve çalışma sonunda elde edilen repigmentasyon puanları	72
Tablo 4.4. Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların, lazer eklenen dönem ve takip süresi boyunca ortalama repigmentasyon puanları	74
Tablo 4.5. Ek takip süresinde takipte kalan simetrik yama çifti sayısına göre lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları	76
Tablo 4.6. Simetrik yama çiftlerinin yerleşimlerine göre lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları	78
Tablo 5.1. Çalışmamızla aynı hipotezi test eden diğer çalışmalara ait bazı tedavi ve yanıt parametreleri	88

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.1.	4 nolu hastanın çalışma başlangıcında, çalışma sonunda ve ek takip süresindeki fotoğrafları	80
Resim 4.2.	1 nolu hastanın çalışma başlangıcında, çalışma sonunda ve ek takip süresindeki fotoğrafları	81
Resim 4.3.	23 nolu hastanın çalışma başlangıcında, çalışma sonunda ve ek takip süresindeki fotoğrafları.	82

1. GİRİŞ

Vitiligo, deride pigmentasyonun edinsel kaybı sonucu süt beyaz renkte makül ve yamaların oluşması ile giden kronik ve progresif seyirli bir hastalıktır. Dünya nüfusunun %0,1-2'sini etkilemektedir (1). Patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogeneizde genetik yatkınlık, otoimmünite, oksidatif stres, melanosit ömründe azalma ile nöronal ve biyokimyasal faktörler üzerinde durulmaktadır (2). Hastaların yaklaşık yarısında vitiligo 20 yaş öncesinde ortaya çıkmaktadır (3). Yamaların vücuttaki yerleşim ve dağılım özelliklerine göre klinik olarak segmental vitiligo ve segmental olmayan vitiligo olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Hastaların çoğunda vitiligo segmental olmayan vitiligo şeklinde izlenmektedir. Segmental olmayan vitiligo da kendi içinde klinik alt tiplere ayrılarak incelenmektedir. En sık görülen segmental olmayan vitiligo tipleri yaygın ve akral/akrofasiyal tiplerdir (4, 5).

Vitiligoda henüz tam kür sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (6). Topikal tedavi yöntemleri arasında kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, D vitamini analogları, psödokatalaz ve prostaglandin E2 ajanları bulunmaktadır (7-10) Vitiligoda kullanılan sistemik tedaviler arasında oral minipuls steroid tedavisi, antioksidanlar, vitaminler, immünsüpresifler ve biyolojik ajan tedavileri yer almaktadır (4, 11-14). Seçilmiş vitiligo olgularında ise cerrahi tedaviler, mikropigmentasyon, depigmentasyon, kamuflej yöntemleri ve/veya psikolojik destek tedavileri uygulanabilmektedir (15-19)

Vitiligo tedavisinde fototerapi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Fototerapi, deri hastalıklarının tedavisinde iyonize olmayan elektromanyetik radyasyonun kullanılması yöntemidir (20). Bu amaçla PUVA, UVB ve hedefe yönelik UVB cihazları kullanılmaktadır.

Dar bant UVB, 311-313 nanometre (nm) arasındaki dalga boyunda yer alan polikromatik ışık tedavisidir. Erişkindeki yaygın vitiligo tedavisinde ilk basamakta önerilmektedir. Çocuktaki yaygın vitiligoda ise sınıf III topikal kortikosteroidlerden sonra ikinci sırada yer alan tedavi seçeneğidir (8, 21). Bugüne kadar yapılan çalışmalar gözönüne alındığında dar bant UVB ile yaklaşık bir yıl tedavi edilen hastalarda %75 ve üzeri repigmentasyon yanıtının %12,5 ile %75 gibi geniş bir

aralıkta değiştiği görülmektedir (22, 23). Dar bant UVB tedavisinden 1 yıl sonra hastalarda %25 ile %44 arasında değişen oranlarda relaps gözlemlendiği belirtilmektedir (24, 25). İki yıl sonunda hastaların %45'inin (26), 4 yıl sonunda ise sadece %14,3'ünün remisyonunda kaldığı bilinmektedir (24).

Dar bant UVB'nin tedavi etkililiğini arttırmak, relaps oranlarını ve kümülatif UV maruziyetini azaltmak amacı ile dar bant UVB ile diğer tedavi yöntemleri birlikte kullanılmaktadır (4). Topikal kortikosteroidlerin tek başına ya da dar bant UVB ile birlikte 6 aydan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Atrofi, telenjektazi, hipertrikoz, akneiform döküntü ve çocuklarda adrenal süpresyona neden olma gibi yan etkileri bu ajanların uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır (8). Dar bant UVB ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin birlikte kullanımında her iki tedavi yönteminin de immünsüpresif olması nedeni ile olası deri kanseri riskindeki artış için dikkatli olunması önerilmektedir (27). Topikal D vitamini analogları ile ilgili yapılan çalışmalar, dar bant UVB tedavisi ile birlikte kullanımlarının, tek başına dar bant UVB tedavisine üstünlük sağlamadığını göstermektedir (28). Topikal psödokatalaz kremin (29, 30), tetrahidracurcimonoid kremin (31) ve oral *polipodium leucomotos* takviyesinin de (32) dar bant UVB tedavisine ek katkı sağlamadığı belirtilmektedir. Dar bant UVB tedavisinin, sistemik antioksidan ajanlar ve vitaminler ile birlikte kullanımının kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği de vurgulanmaktadır (8).

Dar bant UVB tedavisi ile kombine edildiğinde optimal yanıt sağlayan ve güvenli yan etki profiline sahip ideal tedavi yöntemlerinin arayışı devam etmektedir. Son 5 yıldır vitiligo tedavisinde dar bant UVB ile ablatif lazerlerin birlikte kullanılmasını değerlendiren yeni çalışmalar dikkat çekmektedir (27). Bayoumi ve arkadaşları 2940 nm Erbium doped Yttrium-Aluminium-Garnet (Er:YAG) lazer ile yapılan dermabrazyon sonrası dermise daha fazla UVB ışığı ulaştığını ve melanosit kök hücrelerinin daha fazla uyarıldığını öne sürmüştür. Vücut yarısı karşılaştırmalı olarak planlanan bu çalışmada %50 ve üzeri repigmentasyon izlenmesi Er:YAG lazer eklenen yamalarda ve sadece dar bant UVB ile tedavi edilen yamalarda sırasıyla % 46 ve % 4,2 olarak bildirilmiştir (33).

Anbar ve arkadaşları da Er:YAG lazer sonrası topikal 5-fluorourasil uygulamasının dar bant UVB tedavisinin etkililiğini arttırdığını bildirmiştir (34). Bu

kombinasyon tedavi yöntemi sayesinde kümülatif UVB maruziyetinin azaltılabileceğini ve dar bant UVB fototerapisine hasta uyumunun artırılabilceğini savunmuşlardır.

Shin ve arkadaşları, karbondioksit lazer sonrasında yara iyileşme sürecinin bir parçası olarak salınan çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin melanositleri uyarak repigmentasyonu artırabileceği hipotezini ortaya atmış ve 10 vitiligo hastasının belirlenen simetrik yama çiftlerinden birine 2 ay ara ile 2 seans karbondioksit lazer uygulanmasının hali hazırda dar bant UVB tedavisi uygulanan yamalarda repigmentasyonu artırdığını göstermişlerdir (35). Helou ve arkadaşları da günde 2 saat güneşe maruz bırakılan 10 vitiligo hastasının simetrik yama çiftlerinden birine 1 ay ara ile 3 seans karbondioksit lazer tedavisi uygulandığında repigmentasyon yanıtının arttığını bildirmiştir (36).

Fraksiyonel karbondioksit lazerin, vitiligoda etkililiğinin birden fazla mekanizma ile açıklanabileceği belirtilmektedir (35, 36). Fraksiyonel lazerler, deride dermise uzanan mikroskobik düzeyde termal hasar zonları oluşturmaktadır. Bu yolla inflamatuvar hücreler uyarılmakta ve dokuda onarım süreci başlamaktadır. Bu süreçte ortama salınan çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin melanositlerin uyarılmasında rol sahibi olduğu düşünülmektedir (37). Fraksiyonel karbondioksit lazerin, uygulandığı alanda kollajen büzüşmesine ve doku retraksiyonuna neden olarak vitiligo yamalarında küçülme sağlayabileceği ifade edilmiştir. Lazer uygulaması ile kıl folikülünün dış kök kılıfında yer alan melanoblastların ve lezyon sınırındaki deride yer alan melanositlerin uyarılarak depigmente yamaya göç edebileceklerini öne süren araştırmacılar da vardır (38). Fraksiyonel karbondioksit lazerin, melanosit göçünü dokuda matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) düzeyini artırarak uyardığı düşünülmektedir (35, 36).

Fraksiyonel karbondioksit lazer uygulamaları sonrasında hastaların %20-30'unda istenmeyen bir yan etki olarak postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişebildiği bilinmektedir. Hastaların %5-10 kadarında ise postinflamatuvar hiperpigmentasyon yan etkisi tedaviye yanıtız seyretmekte ve ömür boyu devam etmektedir (39). Uygulamaların 1 ya da 2 hafta gibi kısa aralıklarla yapılması ve uygulama sonrası özellikle ilk 2 hafta içinde uygulama yapılan alanın güneş ışığına maruz kalması postinflamatuvar hiperpigmentasyon riskini arttırmaktadır. Riski

arttıran bir diğerk durum da uygulama için belirlenen lazer parametrelerinde enerjinin ve dansitenin yüksek seçilmesidir. Yüksek dansite ve yüksek enerji sonucu ortaya çıkan yüksek termal hasarda, dansitenin enerjiye göre postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişiminde daha etkili olduğu düşünölmektedir (40, 41).

Bu bilgiler ışığında bu çalışma;

Karbondioksit lazerin postinflamatuvar hiperpigmentasyon açısından risk oluşturacak şekilde yüksek enerji ve yüksek dansite ile, kıl folliköllerinin dış kök kılıfında yer aldığı düşünölen melanosit kök hücrelerinin olduğu derinliğe enerjiyi aktaracak şekilde 120 mikrometre uygulama çapı ile, normalde kullanıldığı 4 hafta aralıklardan daha sık uygulama aralığı kullanılarak 2 hafta aralıklarla ve hemen lazer sonrasında dar bant UVB tedavisi verilerek uygulanmasının vitiligo yamalarında repigmentasyonu arttırabileceğı ve hızlandırabileceğı hipotezini test etmek amacı ile vücut yarısı karşılaştırmalı, prospektif bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Vitiligo

2.1.1 Tanım

Her bireyin, ırksal ve etnik kökenlerden etkilenen, kendine has bir deri rengi vardır (42). Deriye rengini veren en önemli faktörlerden biri kutanöz renk pigmenti olan ‘melanin’dir (43). Melanin biyosentezi, epidermisin bazal tabakasında yer alan melanositlerde gerçekleşir (2, 44). Derinin pigmentasyonu ise melanositlerde üretilen melaninin keratinositlere aktarımı ile gerçekleşir (7).

Vitiligo, derideki pigmentasyonun edinsel kaybı ile giden bir hastalıktır (2). Derideki pigmentasyonun tam veya tama yakın kaybı depigmentasyon olarak adlandırılır ve depigmente deri süt beyaz renkte izlenir (43, 45). Vitiligo, deride çoğu zaman simetrik yerleşen, keskin sınırlı, depigmente makül ve yamalar ile karakterizedir. Sıklıkla kronik ve progresif seyretmektedir (1). Vitiligoda henüz tam aydınlatılamamış mekanizmalarla, lezyonlu deride melanositlerin ortadan kaybolduğu bilinmektedir (46). Deri dışında saçlar, kaşlar, kirpikler, vücut kılları ve nadiren göz ve mukozalar da etkilenebilmektedir. Vitiligo lezyonları farklı şekillerde ve boyutlarda olabilir. Herhangi bir vücut bölgesinde ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (47).

2.1.2 Tarihi

Vitiligoya ait ilk bilgiler, M.Ö 1500 yılında Kutsal Hindu anıtlarına ait papirüs kağıtlarında ‘kilasa’ adı altında yer almaktadır. Budistlerin kutsal kitabında ‘kilasa’dan muzdarip olan kişilerin papazlığa atanamayacağı yazılmıştır (48). Tevrat’ta ise beyaz lekeler ile giden bir hastalığın İbranice ‘Zoráat’ ve ‘Tzaraat’ kelimeleriyle tanımlandığı bilinmektedir. Ancak bu hastalıkların bugünkü anlamıyla vitiligo olup olmadığı tartışmalıdır (49).

Latince bir kelime olan vitiligo ise ilk defa bir tıp tezinde Celsus tarafından kullanılmıştır. Kelimenin latince kökeni tam olarak bilinmemekle birlikte leke ya da hata anlamları taşıyan ‘vitium’ kelimesinden köken aldığı düşünülmektedir. ‘Vitulum’ da küçük leke anlamı taşımaktadır (50, 51). Kaposi ve Brocq ilk kez 19. yüzyılda vitiligonun klinik özelliklerini tanımlamıştır. Kaposi vitiligonun

histopatolojisinde epidermisin bazal tabakasında pigment granüllerinin yokluğunu göstermiştir (52). Hipokrat ise vitiligonun erken dönemlerinde tedavisinin daha kolay olduğunu öne sürmüştür (49).

2.1.3 Epidemiyoloji

Vitiligo en sık görülen pigmentasyon bozukluğu ve depigmentasyon hastalığıdır (1, 4, 53). Vitiligonun gerçek prevalansını tahmin etmek zor olsa da dünya popülasyonunun % 0,1-2'sini etkilediği düşünülmektedir (6, 53-55). Vitiligo ile ilgili en geniş epidemiyolojik çalışma 1977 yılında Danimarka'nın Bornholm Adası'nda 47,033 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonucunda vitiligo prevalansı %0,38 olarak bulunmuştur (56).

Şimdiye kadar en yüksek vitiligo insidansları sırasıyla Hindistan (%8,8), Meksika (%2,6-4) ve Japonya'dan (%1,68) bildirilmiştir. Siyahi popülasyonda bildirilen vitiligo prevalansı ise beyaz ırka benzer veya hafifçe daha düşük olarak bulunmuştur (57, 58). Vitiligo, tüm yaş gruplarında kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Vitiligo ile ilgili çalışmalarda ise kadın hastalar ağırlıklı olarak yer almaktadır. Kozmetik kaygıların kadın hastalarda daha yoğun olmasının, kadınların çalışmalarda daha çok yer almasına neden olduğu düşünülmektedir (48). Vitiligo görülme sıklığı ırk, etnik köken ve sosyoekonomik etkenlerden bağımsız bulunmuştur (53).

Vitiligo erken çocukluk döneminden geç erişkinlik dönemine kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En yüksek vitiligo insidansı yaşamın 2.-3. dekatları arasında izlenmektedir. (59). Vitiligo hastaların yaklaşık yarısında 20 yaş öncesinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %70-80'inde ise 30 yaş öncesinde belirti vermektedir. Ürdün'de gerçekleştirilen bir çalışmada yaş arttıkça vitiligo prevalansının da arttığı saptanmıştır (60).

Sıklıkla hastalık başlangıcında fiziksel yaralanma, güneş yanığı, emosyonel stres, gebelik veya hastalık durumları gibi tetikleyici özel yaşam olaylarının etkisi olduğu bilinmektedir (46). Hastalar sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında tanı almaktadır (61).

Vitiligo hastalarında %15 ile %56,8 arasında değişen oranlarda aile hikayesi eşlik etmektedir (62-64). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, vitiligolu hastaların 1. ve

2. derece akrabalarında vitiligo gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır. Hastaların 3. derece akrabalarında risk artışı olmadığı belirtilmiştir (65).

2.1.4 Klinik

Vitiligonun klasik lezyonları beyaz makül ve yamalardır. Yamaların boyutları milimetreden başlayıp çok geniş büyüklüklere kadar değişebilir. Koyu tenli bireylerde vitiligolu deri ve normal deri arasındaki kontrast oldukça çarpıcıdır. Lezyonlar çoğu kez çıplak gözle bile normal deriden ayırt edilebilen dış bükey sınırlara sahiptir. Deri rengi açık olan bireylerde ise lezyonlar her zaman kolaylıkla farkedilemeyebilir. Vitiligo lezyonları sıklıkla semptomsuzdur, bazen kaşıntı eşlik edebilir (46).

Vitiligo, vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte sıklıkla özel bir dağılım sergileyerek yüz, ellerin dorsal yüzü, meme uçları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal bölge ve anogenital bölgelere yerleşir. Bu bölgeler normalde vücudun daha hiperpigmente olabilen alanlarıdır. Yüze yerleşen vitiligo, sıklıkla göz ve ağız çevresini periorifisyel olarak tutar. Ekstremitelere yerleştiğinde ise sıklıkla diz, dirsek, parmaklar ve el bileğinin fleksör yüzleri etkilenir.

Vitiligo fiziksel travmalara sık maruz kalan alanlara yerleşmeyi tercih eder. Tekrarlayan travmalar sonucu el, ayak dorsumları ve kemik çıkıntıların üzerleri etkilenebilirken, kıyafet, kemer, yakalık gibi aksesuarlardan kaynaklanan basınç nedeni ile omuz, boyun ve bel bölgeleri de tutulabilmektedir. Tekrarlayan sürtünmeye bağlı olarak aksilla, inguinal ve anogenital bölgelerde tutulum gözlenebilir. Vitiligo daha nadiren palmoplantar bölge, dudaklar ve oral mukozayı da etkilemektedir (1, 46).

2.1.5 Sınıflandırma

Vitiligo için güncel ve ayrıntılı en son sınıflandırma Kore ve Fransa'da 2011 yılında gerçekleştirilen "Vitiligo ile İlgili Genel Konular Konsensusu Konferansı"nda (The Vitiligo Global Issues Consensus Conference) oluşturulmuştur (4). Bu sınıflamaya göre vitiligo, segmental vitiligo ve segmental olmayan vitiligo olarak 2 ayrı klinik sınıfa ayrılmıştır. Segmental olmayan vitiligo, vitiligo yamalarının yerleşim ve dağılım özelliklerine bağlı olarak, kendi içerisinde başka

linik alt tiplere de ayrılmaktadır. Bazı nadir alt tipler ise belirlenemeyen/sınıflandırılmayan vitiligo grubuna dahil edilmiştir (7).

Segmental Olmayan Vitiligo

Segmental olmayan vitiligo sıklıkla vücudun iki tarafını simetrik tutan depigmente makül ve yamalarla karakterizedir. Simetrik tutulum paterni sayesinde tek taraflı tutulum yapan segmental vitiligodan kolaylıkla ayırt edilmektedir. Segmental olmayan vitiligoda vücut kıllarının etkilenmesi beklenmez. Hastalık progresyonu ile birlikte saçlarda, kaşlarda, kirpiklerde ve diğer vücut kıllarında depigmentasyon ortaya çıkabilir. Segmental olmayan vitiligo, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, en sık 10-30 yaşları arasında bulgu vermektedir (58, 66).

Segmental olmayan vitiligonun alt tipleri, yaygın, akral/akrofasiyal, mukozal, fokal, tüm vücut yerleşimli ve karışık patern şeklinde sıralanabilir. En sık görülen klinik alt tipler ise yaygın ve akral/akrofasiyal tiplerdir (7).

Yaygın Vitiligo

Vücudun birden fazla bölgesinde, sıklıkla simetrik, rastgele dağılım gösteren depigmente makül ve yamalar ile karakterize olan klinik alt tiptir. Çocuk yaşta ya da erken erişkinlik döneminde ortaya çıkabilir. Lezyonlar sıklıkla yüz, gövde ve ekstremitelerde yerleşim gösterir (1, 7, 46).

Akral/Akrofasiyal Vitiligo

Depigmente makül ve yamaların, ekstremitelerin sadece distalinde ve/veya yüzde yerleştiği klinik alt tiptir. Akrofasiyal tipin, alt tipi olan dudak-parmak ucu 'lip-tip' varyantında ise depigmente makül ve yamalar, dudakların sadece kutanöz kısmına ve parmakların distal uçlarına sınırlıdır (1, 7, 46).

Fokal Vitiligo

Klasik segmental tutulum paterni sergilemeyen ve 1-2 yıllık süre sonunda yaygın forma ilerlememiş, izole depigmente vitiligo lezyonlarını tanımlamaktadır. Fokal vitiligoya glans peniste yerleşen bir veya birkaç adet depigmente makül örnek olarak verilebilir. Fokal vitiligoya çocukluk çağında daha sık rastlanmaktadır. Gövde ve boyun en çok etkilenen vücut alanlarıdır (67).

Mukozal Vitiligo

Vitiligoda nadiren, oral ve/veya genital mukozalarda tutulum gözlenmektedir (4).

Tüm Vücut Yerleşimli Vitiligo

Segmental olmayan vitiligonun progresyon göstermesi ile tüm vücut derisi, saçlar, kaşlar, kirpikler, vücut kılları ve bazı durumlarda genital ya da oral mukozaların da etkilendiği, yaygın depigmente makül ve yamaların gözlendiği vitiligo alt tipidir. Tüm hastaların %1'inden daha azında karşımıza çıkmaktadır (68). Sınırlı deri alanları ve saçlar kısmi olarak korunabilir. Multipl endokrinopati sendromları ile birliktelik gösterebilmektedir (51).

Segmental Vitiligo

Segmental vitiligo, segmental olmayan vitiligoya klinik görünüm itibari ile oldukça benzemekle birlikte segmental vitiligoyu ayıran en önemli özelliği tek taraflı yani asimetric tutulum yapmasıdır. Segmental vitiligo asimetric tutulumu sırasında sıklıkla dermatomal bölgeleri takip eder. Dermatomlar tek bir spinal sinir tarafından uyarılan deri bölgeleridir. Segmental vitiligo en sık yüzde trigeminal sinir tarafından uyarılan dermatomal alanlara yerleşmektedir (69). Nadiren dermatom dışında da yerleşim gözlenir.

Segmental vitiligo tüm vitiligo hastalarının %5-16'sını oluşturmaktadır (70). Vakaların çoğuna çocukluk döneminde rastlanmaktadır. Farklı yaş gruplarındaki 669 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, segmental vitiligo çocuk yaş grubundaki hastaların %36,4'ünde, erişkin hastaların %11,3'ünde ve yaşlı hastaların % 6,7'sinde saptanmıştır (69). Segmental vitiligonun vitiligo için zemin hazırlayan mozaik homozigot bir genin genetik düzeyde ifade edilmesi sonucu ortaya çıktığı

düşünülmektedir (71). Segmental vitiligo ortaya çıktıktan sonraki ilk 6-24 ay içerisinde hızlı bir progresyon gösterir. Sıklıkla bu sürenin sonunda stabil seyrederek.

Segmental vitiligoda kıl foliküllerinde yer alan melanosit kök hücreleri erken dönemde hasarlanmaktadır. Bu nedenle segmental vitiligo hastalarının yaklaşık yarısına kıl foliküllerinin depigmentasyonu durumu olan lökotrişi eşlik etmektedir (5).

Segmental vitiligonun tek dermatom tutulumu ile seyreden alt tipi 'monosegmental vitiligo', iki dermatomu etkilemesi sonucu görülen alt tipi 'bisegmental vitiligo' ve birden fazla dermatomal alanın simetrik ya da asimetrik tutulumu ile ortaya çıkan alt tipi ise 'plurisegmental vitiligo' olarak adlandırılır (4).

Hem segmental olan hem de segmental olmayan vitiligo lezyonları bir arada gözleendiğinde 'karışık patern vitiligo'dan bahsedilir. Segmental vitiligo ve segmental olmayan vitiligonun birlikteliği ilk olarak bir çocuk hastada bildirilmiştir. Hastada önerilen tedavi ile tüm vücutta repigmentasyon yanıtı elde edilirken, vücut sol yarısında tedaviye yanıtız dermatomal yerleşimli vitiligo lezyonlarının sebat ettiğı dikkat çekmiştir. Bu hastada sol kolda yerleşen segmental vitiligo lezyonlarının tedavi öncesinde segmental olmayan vitiligo lezyonları tarafından maskelendiğı yorumu yapılmıştır (71). Bu durum, birden fazla genin rol oynadığı yaygın tutulumla giden psoriasis vulgaris, püstüler psoriasis, atopik dermatit ve liken planus gibi hastalıklarda nadir de olsa gözlenebilmektedir. Bu hastalıklarda, erken dönemde ortaya çıkan segmental lezyonları segmental olmayan lezyonların takip etmesi sonucu, karışık patern ortaya çıkmaktadır (72). Segmental vitiligolu hastalarda lokötrişinin eşlik etmesi, karışık patern vitiligo için bir ipucu olarak kabul edilmektedir (73).

Nadir Görülen ve Sınıflandırılmayan Diğer Vitiligo Alt Tipleri

Vitiligo minör

Vitiligo minörde vitiligolu deri, lezyonu çevreleyen deri ve normal deri ile kıyaslandığında, melanin pigmentinde ve melanosit sayısında göreceli bir azalma dikkat çekmektedir. Melanin pigmentinin tam kaybolmaması ancak göreceli olarak azalması sonucu vitiligoda beklenen depigmente yamalar yerine hipopigmente yamalar gözlenir. Hastalık seyrinde, uzun yıllar sonra bile tam depigmente maküllere

nadiren rastlanır. Özellikle deri rengi koyu olan bireylerde izlenir. Sıklıkla yüz, boyun, gövde ön yüz ve saçlı derinin de dahil olduğu seboreik alanlar etkilenmektedir. Lökotrişinin eşlik etmemesi, klasik vitiligo tedavilerine yanıtızsızlık olması ya da düşük yanıt elde edilmesi vitiligo minörün diğer önemli özellikleridir (74).

Foliküler vitiligo

Lökotrişinin ön planda olduğu nadir bir vitiligo alt tipidir. İlk olarak kıl shaftında yer alan melanosit kök hücreleri etkilendiğinden önce lökotrişi ortaya çıkar. Foliküler vitiligo foliküller arasında da tutulum yaparak yaygın forma ilerleyebilir. Foliküler vitiligoda hem epidermiste hem de kıl shaftında yer alan melanositlerin ve melanosit kök hücrelerinin hasarlanması, bu klinik alt tipin tedavi yanıtının düşük olmasına neden olmaktadır.

Foliküler vitiligo ve alopesi areata arasında bazı patofizyolojik benzerlikler dikkat çekmektedir. Her iki hastalıkta da kıl foliküllerinde yer alan melanosit kök hücrelerinin hedef olduğu düşünülmektedir. Otoimmüniteye yatkınlık, atopik dermatit sıklığında artış ve saçlarda ani beyazlama gibi klinik durumlara hem foliküler vitiligoda hem de alopesi areatada rastlanmaktadır. Bu nedenle foliküler vitiligonun, vitiligo ve alopesi areata arasında yer alan bir ara klinik durum olduğu düşünülmektedir (75).

Kontakt Vitiligo

Kontakt ya da mesleki vitiligo, aromatik, alifatik fenol deriveleri veya hidrokinon gibi organik ve kimyasal maddelere maruziyet sonucu gelişen vitiligo lezyonlarını tanımlamaktadır. Kutanöz depigmentasyon maruziyet alanına sınırlı kalabilir ya da segmental olmayan vitiligoya benzer bir dağılımla maruziyet bölgesinden başlayarak tüm vücudu etkileyebilir. 2011 yılında oluşturulan güncel vitiligo sınıflamasında kontakt ya da mesleki vitiligoya yer verilmemiş ve kontakt vitiligo, ayrı bir klinik durum olarak ele alınmıştır (4).

Klinik Varyantlar

Vitiligo ponktué

Normal deride veya hiperpigmente yamaların üzerinde gözlenen milimetrik, konfeti benzeri, birbirinden ayırık olan depigmente maküller ile karakterize nadir bir vitiligo varyantıdır (46).

Hiperpigmente kenar

Hiperpigmente kenarlar ile çevrelenen depigmente makül ve yamaların gözleendiği vitiligo varyantıdır. Hiperpigmente kenarların eşlik etmesi, vitiligo için spesifik olarak kabul edilmesine karşın, bu bulguya nadiren rastlanmaktadır (46).

Mavi vitiligo

Vitiligoda mavi renk, postinflamatuar hiperpigmentasyon alanlarının üzerinde ortaya çıkan vitiligo lezyonlarında gözlenir (46).

Trikrom vitiligo

Trikrom vitiligoda depigmente deri ve normal deri arasında bronz renkte üçüncü bir bölge yer almaktadır. Bu üçüncü bölgede yer alan melanositler normal deriye göre sayıca azalmıştır. Bu nedenle trikrom vitiligonun aktif vitiligonun yavaş sentrifugal yayılım gösteren bir varyantı olduğu düşünülmektedir (76).

Kuadrıkrom vitiligo

Kuadrıkrom vitiligoda trikrom vitiligoda gözlenen beyaz, bronz ve normal deri renklerine ilaveten foliküllerin etrafında ve depigmente lezyonların sınırlarında koyu kahverengi dördüncü bir renk daha bulunmaktadır (54).

Pentakrom vitiligo

Özellikle medikal tedavi almamış vitiligo hastalarına ait yamalarda siyah, koyu kahverengi, açık kahverengi, bronz, beyazdan oluşan 5 farklı renk tonu gözlenebilmektedir (46). Pentakrom lezyonlar ek olarak mavi renk de içerebilir (54).

2.1.6. Eşlik Eden Klinik Durumlar

Halo nevüs

Halo nevüs, merkezde yer alan pigmente melanositik bir nevüsün, yuvarlak ya da oval depigmente bir hale ile çevrelendiği kazanılmış, benign bir neoplazmdır (46). ‘Sutton’un nevüsü’ olarak da adlandırılır. Genel popülasyonun yaklaşık %1’inde rastlanır ve sıklıkla gövdede yerleşim göstermektedir. Vitiligolu hastalarda, halo nevüs sıklığı, normal popülasyona göre 10 kat daha fazla bulunmuştur. Vitiligolu çocuk hastalarda ise vitiligolu erişkin hastalara göre halo nevüse daha sık rastlanmaktadır (77).

İlk olarak merkezde yer alan pigmente melanositik nevüsün etrafında depigmente bir hale ortaya çıkar. Ardından melanositik nevüste pigment kaybı ile başlayan süreç nevüsün tamamen yok olması ile sonuçlanır. En son aşamada ilk ortaya çıkan depigmente hale görünümü de ortadan kaybolur.

Halo nevüsün eşlik ettiği vitiligonun, halo nevüsün eşlik etmediği vitiligodan farklı bir klinik durum olduğu düşünülmektedir. Nitekim, 40 vitiligo hastası ve 36 halo nevüsü olan vitiligo hastası ile yapılan bir çalışmada iki grubun birbirinden oldukça farklı insan lökosit antijen (human leukocyte antigen) (HLA) allelleri sergilediği gösterilmiştir (78). Başka bir çalışmada ise segmental olmayan vitiligoda, segmental vitiligoya kıyasla halo nevüs sıklığının 6 kat artmış olduğu bildirilmiştir (79). Yaygın vitiligo hastalarında da halo nevüs sıklığı diğer vitiligo tiplerine kıyasla yüksek saptanmıştır. Halo nevüs ile vitiligo progresyonu ve tedaviye yanıt arasında ilişki gösterilmemiştir (80).

Lökotrişi

Poliozis olarak da adlandırılır. Lökotrişi, sıklıkla segmental vitiligo ile ilişkilendirilir. Segmental vitiligoya % 49-100 arasında değişen oranlarda eşlik etmektedir (70, 81). Vitiligoda lökotrişinin varlığı, tedavi yanıtı ve hastalık progresyonu için kötü prognostik faktör olarak kabul görmektedir (1).

Saçlarda Erken Beyazlama

Saçlarda erken beyazlama ile ifade edilen klinik durumun, sıklıkla 30 yaş öncesinde saçlı deride ortaya çıkan bir vitiligo alt tipi olduğu düşünülmektedir. Bu alanlarda repigmentasyon oluşumu beklenmez (46).

Tırnak tutulumu

Vitiligolu hastalarda tırnak tutulumunu değerlendirmek için Topal ve arkadaşları, 100 vitiligo hastası ile 100 sağlıklı kontrol hastasının tırnak bulgularını karşılaştırmıştır. Vitiligo hastalarının %78'inde, sağlıklı kontrollerin ise %55'inde tırnak anormalliklerine rastlanmıştır. Vitiligo hastalarında en sık rastlanan tırnak anormallikleri sırası ile longitudinal sırtlanma, lökonisi, lunula yokluğu, onikolizis, tırnak yatağında solukluk, onikomikozis, splinter hemoraji ve tırnak plağında incelme olarak tanımlanmıştır (82).

Köbner Fenomeni

Travmanın, hastalıksız deri alanlarında yeni lezyon gelişimini tetiklemesi durumudur. İzomorfik yanıt olarak da bilinir. Travma sonrası gelişen yeni lezyonlar, asıl deri hastalığının primer lezyonları ile klinik ve histopatolojik olarak birebir aynıdır.

Vitiligo hastalarında, Köbner fenomenine %20-60 sıklıkla rastlanmaktadır. Kaşıma ve kesi gibi fiziksel travmalar, sürtünme ile oluşan mekanik travmalar, güneş yanığı, termal ve kimyasal yanıklar, aşılama ve dövme gibi alerjik kontakt dermatite veya irritan reaksiyonlara neden olan durumlar, kronik basınç maruziyeti, eş zamanlı bulunan inflamatuvar dermatozlar ve radyoterapi, fototerapi ya da alopesi areata hastalarında uygulanan topikal difenilsiklopropenon tedavisi gibi terapötik yaklaşımlar Köbner fenomenini tetikleyebilir (83).

Travma ve Köbner fenomenine bağlı yeni lezyon oluşumu arasındaki süre psoriasis hastaları için en kısa 3 gün en uzun 2 yıl olarak bildirilmiş olmakla birlikte, vitiligo için kesin bir süre aralığı bilinmemektedir (84). Hastaların bir kısmında aynı travmaya yanıt olarak köbnerizasyon gözlenirken, diğerlerinde köbnerizasyon gözlenmemesinin ardında, genetik varyasyonların rol oynadığı düşünülmektedir (85). Geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalarda Köbner fenomeninin daha çok çocukluk

dönemi başlangıçlı, segmental veya yaygın vitiligo ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (83, 86).

Vitiligo ve Melanom

Melanom hastalarında, gelişen immün yanıt sonucu hem melanom hücreleri hem de normal melanositler hasarlanabilmekte ve bu hastalarda vitiligo gelişebilmektedir (87). Vitiligo gelişiminin, melanom hastaları için iyi bir prognostik belirteç olduğundan bahsedilmektedir (87). Melanomda tümör regresyonuna neden olan immünoterapi tedavileri sonrasında vitiligo gelişmesi bunun en büyük kanıtı olarak sunulmaktadır (88). Bunun aksine vitiligo gibi otoimmün hastalıkların melanom için kötü prognostik faktör olduğunu savunan bir çalışma da bulunmaktadır (89). Vitiligo hastalarında, melanom ve melanom dışı deri kanseri görülme sıklığının da normal popülasyona oranla düşük olduğu belirtilmektedir (90, 91).

Oküler Tutulum

Melanositler, deri dışında üveal sistemde, koroid ve retinal pigment epitelyumunda da bulunmaktadır (46, 88). Bu tabakalarda yer alan melanositler, retinoid üretimi dışında, gözü ultraviyole ışığın etkilerinden korumaktadır. Vitiligoda hastaların %30-40'ında retinal pigment epitelyumunun ve koroidin depigmentasyonu gözlenmektedir (92-94). Vitiligoya eşlik eden en önemli oküler morbidite ise üveittir. Ancak hastaların büyük bir kısmı semptomsuzdur. Semptomsuz olan göz lezyonları, görmeyi etkilememektedir. Semptomatik hastalarda en sık görülen semptom gece körlüğüdür. Fotofobi, lakrimasyon ve ağrı da izlenebilir (92, 94).

Odyolojik Anormallikler

Melanositler, deri ve göz dışında, iç kulakta yer alan membranöz labirent ve vestibüler boşlukta da bulunur. İç kulakta yer alan melanositlerin, esas fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemekle beraber, çalışmalar bu hücrelerin akustik ve elektriksel uyarılara yanıt verebilen yarı iletken yapılar olduğunu göstermektedir (88). Vitiligoda %4-37 arasında değişen oranlarda sensorionöral kaynaklı işitme kaybı ya da işitme azlığı eşlik etmektedir (95). İşitme azlığı ya da kaybı ile vitiligo süresi arasında ilişki olduğunu gösteren ve aksini savunan çalışmalar bulunmaktadır (88). Çalışmalar, vitiligolu hastaların işitme ile ilgili beyin sapı çekirdekçiklerinde

etkilenen melanositlerin, işitsel uyarılara yanıt süresinde uzamaya neden olduğunu göstermiştir (96, 97).

Pediyatrik Vitiligo

Vitiligo, hastaların yaklaşık yarısında çocukluk döneminde başlar. Çocukluk döneminde var olan hafif kadın hakimiyeti, erişkin dönemde ortadan kaybolmaktadır (98). Sinai Çölü'nde yapılan bir çalışmada, 2194 Mısırlı çocukta vitiligo prevalansı %0,18 bulunmuştur (99).

Çocuk ve adölesanlarda, vitiligoya endokrinopatilerin eşlik etme oranı erişkinlere göre daha düşüktür (3). Çocukluk döneminde segmental vitiligoya daha sık rastlanır. Segmental vitiligo, çocukluk çağındaki vitiligoların %20-33 kadarını oluşturmaktadır. Segmental vitiligo vakalarının %87'si 20 yaşından önce başlamaktadır (46).

2.1.7 Etiyopatogenez

Vitiligo, genetik ve çevresel faktörlerle tetiklenen bir deri hastalığıdır. Vitiligolu deride melanositler kaybolduğu için patogenezi suçlanan tüm teoriler melanosit hasarı üzerine odaklanmıştır (46). Vitiligoda melanosit yıkımına neden olan çok sayıda teori öne sürülmüştür. Bunlar genetik, otoimmün, nöronal, biyokimyasal, oksidatif stres, viral enfeksiyon kaynaklı veya melanosit ayrılma teorileridir. Otoimmün teori ve oksidatif stres teorisi araştırma verileri ile en çok desteklenen teorilerdir (100). Vitiligo patogenezi oldukça karmaşıktır ve birbiriyle etkileşen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Halen vitiligo patogenezi tümüyle açıklayabilen tek bir teori bulunmamaktadır (101).

Genetik Faktörler

Vitiligolu hastaların ailelerinde ve vitiligolu ikizlerde yapılan çalışmalar, vitiligo gelişiminde genetik faktörlerin önemine dikkat çekmektedir (102, 103). Genetik çalışmalar, vitiligonun basit Mendel genetiği ile açıklanamadığını göstermiştir. Bu nedenle vitiligo, patogenezi birden fazla genin suçlandığı ve nesilden nesile genetik aktarımın bireyler arasında değişkenlik gösterdiği çok faktörlü bir hastalık olarak tanımlanmıştır. (46, 63, 104).

Vitiligo hastaların akrabalarında %25-50 arasında değişen oranlarda vitiligo varlığı bilinmektedir (53). Kuzey Amerika ve İngiltere’de 2624 vitiligo hastası ile gerçekleştirilen geniş çaplı bir araştırmada, hastaların kardeşlerinde vitiligo görülme sıklığı %6,1 bulunmuştur. Bu oran, normal popülasyonda beklenen vitiligo sıklığından 18 kat daha fazladır. Çalışmanın sonuçları, hastalığın genetik zeminini destekler niteliktedir. Aynı çalışmada vitiligo hastalarının monozygotik ikizlerinde sadece %23 oranında vitiligo varlığı tespit edilmesi, vitiligonun sadece genetik faktörler ile açıklanamayacağını ve çevresel tetikleyicilerin de patogeneizde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (53).

Yakın dönem bir çalışmada, vitiligoda yaklaşık 36 farklı yatkınlık geni saptandığı bildirilmiştir (105). Bu genlerin %90’ı immünregülatuar proteinlerin kodlanması ile ilgiliyken, kalan %10’u melanosit proteinlerinin kodlanmasını ilgilendirmektedir (105). Şimdiye kadar çok sayıda çalışmada, HLA A2, DR4, DR7, DQB1*0303, DQ7, DR1, B13, DQW3, CW6 ve A30’ un vitiligo ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 63, 106-108). Vitiligo ile ilişkili olduğu ilk tespit edilen yatkınlık geni kromozom 17p13 üzerinde yer alan *SLEVI* genidir. Ardından *AIS1*(1p31,3-p32.2), *AIS2* (7q) ve *AIS3* (8p) genetik yatkınlık lokusları tanımlanmıştır. *AIS1*, *AIS2* ve *SLEVI* özellikle otoimmünite hikayesi bulunan ailelerde saptanırken, *AIS3* otoimmünitenin eşlik etmediği ailelerde bildirilmiştir. Bu nedenle, otoimmünitenin eşlik etmesi ya da etmemesi durumuna göre, yaygın vitiligonun 2 ayrı klinik ve fenotipik alt gruba ayrılabilceği savunulmuştur (46).

Genom çalışmalarında, *PTPN22*, *LPP*, *IL2RA*, *UBASH3A*, *C1QTNF6* genlerinin ve majör histokompabilite kompleksi olarak bilinen MHC I ile II moleküllerinin, yaygın vitiligo hastaları için muhtemel yatkınlık genleri olduğu belirtilmiştir (109-111). Farklı etnik gruplar arasında önemli bir genetik heterojenite söz konusudur. Örneğin, Kuzey Amerika ve İngiltere’de yaşayan beyaz ırktan vitiligolu 71 aile ile yapılan bir çalışmada majör yatkınlık geni 1p31 kromozomu üzerinde yer alan *AIS1* bölgesi olarak bulunurken (104), Çin’de 57 ailede yapılan bir çalışmada 4q13-q21 kromozomu vitiligo için majör yatkınlık geni olarak saptanmıştır (112).

Vitiligo duyarlılığı ile ilişkilendirilen diğer aday genler ise katalaz (*CAT*) geni, 2p16 kromozomu üzerinde yer alan vitiligo-ilişkili protein 1 (*VIT1*), katekol-o-

metiltransferaz (*COMT*), mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü (*MITF*), guanazin trifosfat siklohidrolaz I (*GTPCH*), sitotoksik T lenfosit antijen 4 (*CTLA4*) ve keratinosit kökenli kök hücre faktörü (*C-KIT*) genleridir (63, 103, 113). Kromozom 17p13 üzerinde yer alan *NALP1* geni lósinden zengin tekrar proteinlerini kodlamaktadır ve doğal immün sistemin bir düzenleyicisi olarak bilinmektedir. Vitiligo ile ilişkili çoklu otoimmün hastalık varlığı, otoimmün tiroid hastalığı ve diğer bazı otoimmün, otoinflamatuvar hastalıklar *NALP1* geni ile ilişkilendirilmektedir (114).

Otoimmünite

Vitiligonun çok sayıda otoimmün hastalık ile birliktelik göstermesi sonucu otoimmünite teorisi de patogeneze suçlanan mekanizmalar arasında kendine yer bulmuştur (103). Otoimmün teori, humoral ve hücrel immünitedeki değişimlerin melanosit yıkımına neden olduğunu ileri sürmektedir (115). İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda melanositlere karşı geliştiği gösterilen antikorlar, humoral immünitenin vitiligodaki muhtemel rolünü desteklemektedir. Vitiligolu deride yapılan histolojik ve immünhistokimyasal çalışmalar ise hücrel immünitenin de etkilendiğini kanıtlarını sunmaktadır (115). İmmüniteye karşı gelişen bu reaksiyon humoral ve hücrel mekanizmalar dışında doğrudan sitokinler aracılığıyla da gelişebilir (101).

Humoral İmmünite

Vitiligo ve otoimmün endokrinopatilerin birlikteliği, hastalık patogenezinde humoral immünitenin yerini ortaya koyan en önemli kanıt olarak gösterilmektedir (46). Her iki hastalıkta da serbest dolaşan organ spesifik antikorlar gözlenir. Bu nedenle, vitiligo patogenezinde suçlanan humoral immünite ‘antikor aracılı immünite’ olarak da adlandırılır. Sıklığı artmış olan bu organ spesifik antikorlar arasında özellikle antitiroglobulin, antitiroid peroksidaz, gastrik antiparietal antikorlar ve antinükleer antikorlar yer almaktadır (116). Vitiligo şimdiye kadar Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Tip 1 diyabetes mellitus, alopesi areata, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, otoimmün poliglandüler sendrom, miyastenia gravis, liken planus ve psoriazisin de içerisinde yer aldığı pek çok otoimmün hastalık ile ilişkilendirilmiştir (46, 115). Kuzey Amerika ve İngiltere’de 2624 hasta ile

gerçekleştirilen bir çalışmada tiroid hastalığı sıklığı vitiligolu hastalarda %20 bulunurken, normal popülasyonda bu oran %2 olarak saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalıkları içerisinde, vitiligo en çok Hashimoto tiroiditi ile ilişkilendirilmektedir (53). Yine aynı çalışmada vitiligolu hastalarda ve hastaların 1. derece akrabalarında vitiligo, otoimmün tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, sistemik lupus eritematosus ve inflamatuvar bağırsak hastalığı başta olmak üzere altı farklı otoimmün hastalık sıklığı, normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (53).

Vitiligolu hastalarda söz konusu organ spesifik antikorlar dışında, hücre yüzeyinde ve sitoplazmada yer alan melanosit antijenlerine karşı da antikor varlığı bildirilmiştir (115, 117). Bu antikorların özellikle tirozinaz, tirozin ilişkili protein 1 ve 2 (TRP1 ve TRP2) gibi bazı melanosit antijenlerine karşı olduğu saptanmıştır. Melanositlerde bulunan SOX-9 ve SOX-10 transkripsiyon faktörlerinin (SOX, Sex Determining Region Y-Related HMG-box) ve melanosit-konsantr edici hormon reseptörü-1 (MCH1)'in hem vitiligoda hem de otoimmün poliendokrin sendrom Tip 1'de etkilendiği bildirilmiştir (115). Hücre yüzeyine ve sitoplazmasına yönelik tespit edilen diğer antijenik proteinler ise glikoprotein 100 (gp100) ve Melan-A ya da diğer adıyla T hücresi tarafından tanınan melanom antijeni-1 (melanoma antigen recognized by Tcell-1) (MALT-1) dir (118). Tüm bu antikorlar, kültüre ortamlarda kompleman aracılı lizis ve antikor bağımlı hücrel sitotoksikite aracılığı ile melanosit yıkımını tetiklemektedir (119).

Hücrel İmmünite

Patogenez ile ilgili çalışmalar, vitiligodaki melanosit yıkımında humoral immünite dışında sitotoksik T lenfositlerin de önemli rol oynadığı ile ilgili önemli kanıtlar sunmaktadır. Vitiligolu deriyi çevreleyen alanlarda ve yıkıma uğrayan melanositlerin etrafında çok sayıda aktif sitotoksik CD8⁺T lenfosit gözlenmiştir (120). Ayrıca vitiligolu hastaların lezyonlu derisinden izole edilen CD8⁺T hücrelerinin, sağlıklı deriye nakledilmesiyle melanosit yıkımının gerçekleştiği gösterilmiştir (121, 122). Bu gözlemler, CD8⁺T hücrelerinin vitiligoda melanosit ölümünde büyük rol oynadığını ve vitiligonun CD8⁺T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (46).

CD8⁺T hücreleri dışında, olgunlaşmış Langerhans hücrelerinin, dermal dendritik hücre alt gruplarının ve interlökin (IL)-17A⁺T hücrelerinin de, vitiligo yamalarında ve yamaları çevreleyen deride arttığı gösterilmiştir (123). Yakın dönem çalışmalar özellikle immünolojik toleranstan sorumlu regülatuar T hücreleri olan Treg hücrelerinin sayısal ve fonksiyonel yetersizliğinin, melanositlere karşı immün toleransın kırılmasına neden olarak otoimmün hipotezin merkezine yerleştiğini savunmaktadır. Aynı çalışmalar, Treg hücrelerinin yetersizliğinde, vitiligonun progresif seyrettiğini ve yeni tedavi seçeneklerinin Treg hücreleri üzerine yoğunlaşması gerektiğini savunmaktadır (124-126).

Sitokinlerin rolü

Birden fazla sitokinin, vitiligodaki melanosit yıkımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda hastaların vitiligolu derisinde tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), IL-10 ve IL-17 sitokin düzeylerinin artmış ekspresyonu gözlenmiştir (101). TNF- α ve IFN- γ , yardımcı T hücre (Thelper) (Th1) aracılı sitokinler olduğu için, vitiligonun Th1 aracılı otoimmün bir hastalık olduğu savunulmaktadır (101). Vitiligo süresi, hastalık yaygınlığı ve şiddet skorları ile IL-17 ve IL-17 mRNA düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (127). Ekzojen uygulanan IL-17'nin, direkt melanosit fonksiyonu ve sağkalımı ile ilgili faktörleri etkisiz hale getirerek, depigmentasyona neden olduğu gösterilmiştir (127).

Nöronal Hipotez

Nöronal hipotez ilk kez 1959 yılında Lerner tarafından segmental vitiligonun dermatomları takip eden bir dağılım paterni sergilemesi, terleme ve emosyonel stres ile birliktelik göstermesi üzerine ortaya atılmış bir patogeneze teorisidir (101). Sinir uçlarının pigment hücrelerine yakın sonlanırken salgıladıkları nörokimyasal mediatörlerin, melanositlere sitotoksik aktivite gösterdiği savunulmaktadır (51). Vitiligonun viral ensefalit, periferik sinir hasarı, Horner sendromu ve multiple skleroz gibi nörolojik hastalıkları takiben ortaya çıkmasının bu hipotezi desteklediği belirtilmektedir (100).

Vitiligo hastalarının dermal sinirlerinde saptanan aksonal dejenerasyon bulgularının kontrol grubunda gözlenmemesi (128), immünohistolojik çalışmalarda lezyon etrafındaki deride sinir büyüme faktörleri ve nöropeptid ekspresyonu ile ilgili

anormallikler gözlenmesi (129) ve epidermal melanositler ile sinir sistemi arasındaki bağlantıyı gösteren çalışmaların varlığı nöronal hipotezin diğer önemli kanıtları olarak sunulmaktadır (130).

Melanosit Ayrılma Hipotezi

Bu teori, anormal sentezlenen ekstraselüler matriks proteinlerinin, travmanın, reaktif oksijen metabolitlerinin ve diğer stres faktörlerinin neden olduğu kronik süreçlerin bazal membrandan melanosit ayrılmasına neden olduğunu savunmaktadır (46, 101). Bazal membrandan ayrılan melanositler epidermise doğru göç eder. Bu nedenle bu teori ‘melanosit adezyon defekti’ veya ‘transepidermal melanositoraji’ olarak da adlandırılır.

Le Poole ve arkadaşları, vitiligo hastalarının lezyonlu derisinde, melanositlerin bazal membranda yer alan fibronektine adezyonunu inhibe eden ‘tenaskin’ isimli bir ekstraselüler matriks molekülünün artmış olduğunu göstermiştir (131). Bazal membranda melanositlerin adezyonundan sorumlu bir başka yapı olan ‘diskoidin’ reseptör düzeylerinin de vitiligolu hastaların lezyonlu derisinde azaldığı gösterilmiştir (132). Ayrıca vitiligolu hastaların normal derisinde ortalama 4 dakikalık hafif friksiyon sonrası 4-24 saat içerisinde melanositlerin bazal membrandan ayrılarak suprabazal alanlara göçünün tetiklenebileceği de bildirilmiştir (133).

Viral Teori

Vitiligonun, kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ve otoimmün hepatit ile oldukça güçlü ilişki sergilediği belirtilmektedir. Aksine HCV seropozitivitesi açısından vitiligo hasta grubu ve kontrol grubu arasında fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur (134). Bir çalışmada hepatit B virüs (HBV) seropozitivitesi, vitiligolu hastalarda kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur (135). Önceden geçirilmiş olan veya eş zamanlı geçirilen Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının da etyopatogeneizde rol sahibi olabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır (136). İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV), Epstein- Barr virüs (EBV), insan herpes virüsleri (HHV) ve hepatit E virüsü ile birliktelikleri bildirilen vitiligo olguları mevcuttur. Bu virüslerin, vitiligoya sebep oldukları yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (101).

Oksidatif Stres Teorisi

Oksidatif stres teorisine göre, vitiligoda lezyonlu deride hücre içi yapıların oksidasyon ve redüksiyon durumlarında bir dengesizlik söz konusudur. Enzimatik olan ve olmayan antioksidanların düzeyinde de bir azalma mevcuttur (137). Bunun sonucunda hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen metabolitlerinin üretiminde dramatik bir artış gözlenir (101). Reaktif oksijen metabolitleri, hücre içerisinde tehlike sinyali yaratır ve makrofaj, doğal öldürücü hücreler ve inflamatuvar dendritik hücreler gibi doğal immün sistem elemanlarını uyarak inflamasyon yanıtını başlatır. Diğer yandan da, bazı hücre içi bileşenleri okside ederek melanosit yıkımını tetiklediği ve bunun doğal bir sonucu olarak da depigmente maküllere neden olduğu savunulmaktadır (138).

Azalmış Melanosit Ömrü Hipotezi

Eskiden melanosit ömründeki azalmanın, melanositlerin erken apoptozuna bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak bu konuda yapılan bir çalışma, melanosit ömründeki azalmanın, apoptozdan sorumlu düzenleyici moleküller ile ilişkili olmadığını göstermiştir (46). Melanosit ömründeki azalmanın, melanositlerin sağkalımından sorumlu olan bazı önemli faktörlerin eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle kök hücre faktörü (SCF), MITF ve C-KIT düzeylerindeki eksikliklerin, melanositlerin ömründe kısalmaya neden olduğu düşünülmektedir (46, 139, 140).

İntrinsik Defekt Teorisi

Bu hipotezde, melanositlerdeki hücre içi defektlerin veya melanosit sentezi esnasında toksik metabolitlere maruziyetin etyopatogeneizde rolü olduğu savunulmaktadır. İntrinsik defekt teorisi, melanositlerin kendiliğinden yıkımı teorisi olarak da bilinir. Bazı endüstriyel ürünlerde, temizleme ürünlerinde veya saç boyalarında bulunabilen fenol, sülfidril gibi kimyasal ajanlarla maruziyet sonucu depigmentasyon gelişebildiği bilinmektedir. Muhtemelen toksik metabolitler nedeniyle veya melanositlerdeki hücre içi defektler sonucu tirozinaz aktivitesi azalmakta, melaninin üretiminde veya melanozomların keratinositlere transferinde aksaklıklar gelişmektedir (141). Bunlar dışında, endoplazmik retikulumun çalışmasında aksaklıklar, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) düzeyinde

eksiklikler, TRP-1'in ekspresyonunda veya şaperon, kalneksin ya da endoplazmik retikulumla etkileşiminde bozukluklar melanosit yıkım teorisinde suçlanan mekanizmalar arasında sayılabilir (46, 101, 141).

Karma Teori

Vitiligo etyopatogenezinde yer alan tüm teorilerin akla yatkın açıklamaları olmasına karşın, henüz vitiligoyu tek başına tümüyle açıklayabilecek bir hipotez bulunmamaktadır (46). Bu nedenle 'karma teori' öne sürülmüştür. Bu teori, oksidatif stres, genetik, nöronal faktörler, toksik metabolitler, viral enfeksiyonlar, otoimmünite, değişmiş hücresel çevre ile melanosit migrasyonu ve proliferasyonunda yetersizlikler gibi muhtemel tüm vitiligo patogenezi mekanizmalarının neden olduğu ortak sonuçlar ile vitiligonun ortaya çıktığı hipotezine dayandırılmaktadır (46, 67, 142). Vitiligonun tek bir klinik durumdan öte çok faktörlü etyolojiye sahip bir sendrom olduğu yönünde görüşler de bulunmaktadır (46, 101).

2.1.8 Eşlik Eden Hastalıklar

Otoimmün Hastalıklar

Vitiligonun, otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkisi oldukça iyi bilinmektedir. Vitiligonun alopesi areata, pernisiyöz anemi, tip 1 diyabetes mellitus, atopik dermatit, psoriasis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları yanı sıra romatoid artrit, miyastenia gravis, diskoid ve sistemik lupus eritematozus, Guillain Barre sendromu ve Sjögren hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143, 144). Vitiligolu 2441 hastayı içeren bir derlemede antinükleer antikor seviyesinin hastaların % 40'ında ve tiroid peroksidaz antikorlarının hastaların %50'sinde yüksek olduğu bildirilmiştir (145). Aynı derlemede hastaların %50'sinde düşük veya yetersiz 25-hidroksi vitamin D düzeyleri saptanmıştır (145). Eşlik eden otoimmün hastalığı olan vitiligo hastaları, olmayan vitiligo hastaları ile kıyaslandığında lezyonlarının daha yaygın olduğu gözlenmiştir. (144). Vitiligo, otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ve tip 2'nin birer komponenti olarak da klinik bulgu verebilir. Otoimmün poliglandüler sendrom Tip1'de ek olarak Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı veya primer hipoparatiroidi gibi otoimmün poliendokrinopatiler ile kandidiazis ve ektodermal displazi de gözlenir (146). Vitiligonun hem liken sklerozus ve hem de MELAS olarak bilinen

mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar ile seyreden mitokondriyal bir hastalık ile ilişkisi de tanımlanmıştır (46, 147). Yirmi sekiz hastanın dahil edildiği bir çalışmada vitiligo, MELAS tanılı hastaların %11'inde saptanmıştır (148).

Vitiligoya Eşlik eden Genetik Sendromlar

Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu

Bu sendrom vitiligo, kronik üveit, alopesi, lökotişi, işitme bozuklukları, aseptik menenjit ve 8. kranial sinir tutulumu gibi meningial irritasyon bulguları ile seyreden nadir bir multisistemik hastalıktır (46).

Alezzandrini Sendromu

Unilateral fasiyal vitiligo, kaşlarda, kirpiklerde ve skalpte lökotişi, unilateral retinal dejenerasyon, görme bozuklukları ve işitme kaybı ile seyreden nadir bir hastalıktır (46, 149).

Kabuki Sendromu

Gelişme geriliği, entelektüel kapasitede hafif veya orta düzeyde azalma, iskelet anomalileri, visseral anomaliler, dermatoglik anormallikler ve fasiyal dismorfizm ile karakterize nadir gözlenen bir sendromdur. Bu hastaların bir kısmında immünolojik defektler ve vitiligo gibi otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir (150, 151).

Ataksi-telenjiyektazi ve Nijmegen Breakage hastalıkları ile vitiligonun birlikteliği tanımlanmıştır (148).

Vitiligoya Eşlik Eden Psikososyal Sorunlar

Vitiligo, sadece fiziksel bozukluklarla seyreden bir hastalık değildir. Yapılan çok sayıda çalışma, vitiligoda emosyonel bozuklukların, yoğun stres durumunun, çökkün duygu durumu, hayattan zevk almada azalma, benlik saygısında azalma gibi belirtiler veren majör depresyonun ve anksiyete bozukluklarının eşlik ettiğini göstermektedir (152). Eşlik eden mental ve emosyonel etkilenme, kadın hastalarda ve deri rengi koyu olan bireylerde daha belirgindir. Tüm bu durumların şiddeti, vitiligonun yaygınlığı ve yerleşim yerleri, deri fototipi ve kültürel zemin gibi

faktörler ile değişiklik gösterebilmektedir (153, 154). Psikiyatrik komorbiditelerin sıklığı Batı Avrupa’da %25-30, Hindistan’da ise % 56-75 arasında bildirilmiştir (155, 156). Vitiligo çocuk hastalarda ciddi psikolojik travma yaratarak, çocuk hastaların sosyal ve emosyonel gelişiminde yetersizliklere neden olabilmektedir (157).

2.1.9 Tanı

Vitiligo hastalığının tanısı, hastadan alınan hikaye ve yapılan fizik muayene ile konulmaktadır. Hikayede özellikle tetikleyici faktörlerin varlığı sorgulanmalıdır. Hastalığın klinik tanısında Wood lambası oldukça önemli bir yer tutar. Wood lambası hipopigmente ve depigmente lezyonların ayırıcı tanısında kullanılan yaklaşık 365 nm dalgaboyunda ultraviyole A ışığı yayarak çalışan bir el cihazıdır. Depigmente alanlar Wood lambası altında yapılan değerlendirmede parlak, açık mavimsi beyaz bir floresan verir. Böylece lezyon sınırları, normal deriden kolaylıkla ayırt edilir (6). Wood lambası özellikle, deri rengi açık olan bireylerde ve gün ışığında vitiligolu ve sağlıklı deri arasında belirgin kontrast gözlenmeyen lezyonların tanısının kesinleştirilmesinde daha da önem kazanmaktadır (46). Wood lambası muayenesi ile vitiligolu ve normal deri arasındaki kontrast artar ise lezyon ‘depigmente’, artmaz ise ‘hipopigmente’ olarak isimlendirilir (51).

Dermatoskopi, vitiligonun benzer klinik patern sergileyen diğer hipopigmentasyon hastalıklarından ayırımında fayda sağlamaktadır. Vitiligo yamalarında, diğer hipopigmentasyon hastalıklarından farklı olarak, perifoliküler ve perilezyonel hiperpigmente maküller ve telenjektazi görülmesi beklenir (158).

2.1.10 Ayırıcı Tanı

Sık veya nadir görülen çok sayıda dermatolojik hastalık vitiligoyu taklit edebilmektedir. Vitiligoyu taklitçilerinden ayırt etmede, lezyonlu derinin yapısında değişiklik olması ya da olmaması ile tam depigmentasyon varlığı ya da yokluğu oldukça önem taşımaktadır. Vitiligoda, derinin yapısında değişiklik ve skuam oluşumu beklenmez. Morfea ve liken sklerozus gibi deride sertleşmenin ön planda olduğu hastalıklar, vitiligodan bu nedenle kolaylıkla ayırt edilebilir (54). Tek başına genital bölgeyi etkileyen vitiligo olgularında ise liken sklerozusun dışlanması, bu

bölgede her iki hastalığın birliktelik gösterebilmesi nedeni ile her zaman kolay olmayabilir.

Lezyonlu derinin tam depigmente olması durumunda kimyasal, ilaç ilişkili, melanom veya skleroderma ilişkili lökoderma, postinflamatuvar depigmentasyon, treponematoz veya onkoserkiazisin geç evreleri ayırıcı tanıda akla getirilmelidir (46, 159-163). Hipopigmente lezyonların varlığında vitiligonun, postinflamatuvar hipopigmentasyondan, hipopigmente mikozis fungoidesten, pitriazis albadan, pitriazis versikolordan, İto'nun hipomelanozisi'nden ve tüberoskleroza bağlı hipopigmente maküllerden ayırt edilmesi gerekmektedir (46, 51). Gövde ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşen tek taraflı ve dermatomal dağılım gösteren, düzensiz kenarlara sahip olan nevüs depigmentoza ve doğuştan varolan, lezyona lam ile basıldığında depigmentasyonda kaybolma gözlenen nevüs anemikus ayırıcı tanıda düşünülmelidir (51). Genç bir hastanın gövdesinde tek yuvarlak lezyon varlığı, 3. evrede yani gerilemekte olan halo nevüsü akla getirmelidir. Genellikle orta ve ileri yaş hastalarda, ekstremitelerin sıklıkla güneşe maruz kalan alanlarında görülen çok sayıda minik, semptomsuz ve porselen beyazı maküller idiyopatik guttat hipomelanozisi düşündürmelidir (164). Patogenezinde *Propionibakterium acnes* veya alt tiplerinin suçlandığı, çoğunlukla gövdede yerleşen hipopigmente maküller ile karakterize progresif maküler hipomelanoziste Wood lambası altında turuncukırmızı noktasal floresan gözlenmesi oldukça karakteristiktir ve vitiligodan ayırımında önemlidir (165).

2.1.11 Histopatoloji

Vitiligoda temel histopatolojik bulgu dermoepidermal bileşkedeki melanosit hasarıdır (88). Karakteristik olarak epidermiste melanin pigmentinin ve melanositlerin tam kaybı beklenmektedir. Ancak depigmente maküllerin sınırında rezidüel melanositlere ve az sayıda melanin granüllerine rastlanabilir (88). Bu bulgular ancak melanin için spesifik olan Fontana-Masson boyası veya tirozinaz için spesifik olan dihidroksifenil alanin tekniği kullanıldığında ortaya konulabilmektedir. Aktif melanositleri belirlemede dihidroksifenilalanin (DOPA) ve aktif veya inaktif melanositleri belirlemede HMB-45, Mel-5, NKI/beteb boyamaları tercih edilebilmektedir (88).

Vitiligo lezyonlarının sınırlarında CD8⁺T hücrelerin baskın olduğu ve CD4⁺T lenfositlerin de eşlik ettiği inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir (7). Bazal ve parabazal keratinositlerin vakuoler dejenerasyonu, fokal spongiöz, Langerhans hücre sayısında artış, Merkel hücrelerinde azalma veya tamamen kaybolma, bazal membranda kalınlaşma ve aktif vitiligo lezyonlarında dermoepidermal bileşkede dermal lenfohistiyositik infiltrat vitiligoda izlenebilen diğer histopatolojik bulgulardır (166).

2.1.12 Prognoz

Vitiligonun klinik seyri hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Genç yaştaki hastalarda kısa hastalık süresi ve yüz, boyun ve gövde yerleşimli lezyonlar tedavi yanıtı için iyi prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. Mukozaların tutulumu, akral yerleşim gösteren lezyonlar, ailede vitiligo hikayesinin eşlik etmesi, köbnerizasyon varlığı ve segmental vitiligo ise tedavi yanıtı için kötü prognostik faktörlerdir (6, 167).

Vitiligonun stabil seyrettiği dönemler arasında aktivasyon dönemleri izlenebilir. Çocuklarda ve adolesanlarda vitiligo sıklıkla stabil seyreder. Ancak vitiligonun stabil olarak tanımlanabilmesi için 12 aylık takip sürecinde seri fotoğraf çekimlerinde, hastanın vitiligo lezyonlarında değişim olmadığının gösterilmesi gerekmektedir (1, 4, 6).

2.1.13 Vitiligoda Yaygınlık ve Şiddet Değerlendirmesi

Vitiligoda, hastalık yaygınlığının ve tedavi etkililiğinin güvenilir ve objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi için standart değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç vardır (168). Vitiligoda, hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılacak yöntem hakkında henüz tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (169). Elli yedi farklı çalışmanın incelendiği bir derlemede, repigmentasyon yanıtının değerlendirilmesi için her çalışmada farklı yöntemler kullanıldığı belirtilmiştir (170).

Vitiligoda hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını değerlendirmek amacı ile kullanılan mevcut yöntemler subjektif, yarı objektif ve objektif olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir (171).

Subjektif Değerlendirme Yöntemleri

Görünür Işık Altında Fotoğraflama

Seri klinik fotoğraflamalar, hastanın vitiligo progresyonu ve tedavi yanıtı hakkında değerlendirme yapma imkanı sağlanmaktadır (172). Ancak deri rengi açık bireylerde ve görünür ışık altında yapılan fotoğraflama, çoğu zaman hipopigmentasyon ve depigmentasyon ayırımında yetersiz kalmaktadır (173).

Ultraviyole Fotoğraflama

Bu yöntem, epidermisteki melaninin UV ışığı görünür ışığa göre daha seçici abzorbe etmesi ile melanin içeren pigmente derinin belirlenmesi temeline dayandırılmaktadır (173). Görünür ışık altında fark edilemeyen epidermal pigmentasyon varyasyonlarını belirginleştirmek ve pigmentasyon anormalliklerinin yaygınlığını göstermek için kullanılmaktadır.

Dijital Fotoğraflama

Dijital kameralar, 1556x1024 pikseli aşabilen çözünürlük kapasiteleri ile yüksek kalitede fotoğraflama imkanı sağlamaktadır. En büyük avantajları, kalıcı görsel kayıt oluşturmaları iken çok sayıda teknik kısıtlılık vitiligo değerlendirmesinde dijital fotoğraflamanın etkililiğini azaltmaktadır (173).

Vitiligo Hastalık Aktivite Skoru

Hastanın kendi vitiligo aktivite düzeyini, kendisinin değerlendirdiği bir skorlama yöntemidir. Bu yöntemde, 'aktif vitiligo' yeni lezyonlar gelişmesi ve/veya var olan lezyonlarda artış olması anlamına gelmektedir. Hastalık aktivitesinin sonlanma süresine göre +4 ile -1 arasında bir puanlama yapılır (171).

Yarı Objektif Değerlendirme Yöntemleri

Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI)

Kavramsal olarak psoriasis şiddet değerlendirmesi için günlük pratikte sıklıkla kullanılan psoriasis alan şiddet indeksinden (PAŞİ) türetilen nicel ve parametrik bir değerlendirme yöntemidir (174, 175). Bu yöntemde, bir 'el ünitesi' aynı elin palmar alanı ve parmakların volar bölgesinin toplamından oluşmaktadır. Bir el ünitesi, vücut yüzey alanının %1'ine karşılık gelmektedir (168, 176). Bu yönteme

göre tüm vücut baş ve boyun, eller, ellerin haricinde üst ekstremiteler, gövde, ayaklar haricinde alt ekstremiteler ve ayaklar şeklinde 6 ayrı vücut bölgesine ayrılmıştır. Aksiller bölge üst ekstremitelere, gluteal ve inguinal bölgeler ise alt ekstremitelere dahil edilmiştir (171). Rezidüel depigmentasyon yaygınlığı ise %10, %25, %50, %75, %90 ve %100 olarak puanlandırılmaktadır.

VASI skoru hesaplanırken, herbir vücut bölgesi için, el ünitelerinin sayısı ve değerlendirilen yamadaki depigmentasyon yüzdesi belirlenir. Her bir vücut bölgesi için belirlenen toplam el ünitelerinin sayısı ve depigmentasyon yüzdesinin çarpımı ile 6 ayrı skor hesaplanır. Her bir vücut bölgesi için ayrı ayrı belirlenen 6 skor toplanarak toplam VASI skoru elde edilir (174).

Avrupa Vitiligo Grubu Skorlaması

Avrupa vitiligo grubu skorlaması (Vitiligo European Task Force) (VETF), vitiligoda hastalık yaygınlığını, evresini ve progresyonunu bir arada değerlendiren dinamik bir skorlama yöntemidir. Ancak değerlendirmenin zahmetli ve zaman alıcı olması nedeni ile klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. Vitiligo yaygınlığı dokuzlar kuralına göre kollar, bacaklar, gövde, baş-boyun, genital olmak üzere 5 ayrı bölge için değerlendirilir (174, 177). Her vücut bölgesinde bulunan en büyük vitiligo yamasında pigmentasyon düzeyi için Wood lambası aracılığı ile 0 ile 4 arasında değişen bir puanlama yapılır. Vitiligo progresyonu belirlenirken progresif, stabil ve regresif hastalık için sırasıyla +1, 0, -1 şeklinde puanlama yapılır.

Vitiligo Yaygınlık Skoru

‘Uluslararası Vitiligo Çalışma Grubu’ 23. ve 24. Avrupa Deri ve Zührevi Hastalıkları Kongresi’nde (Amsterdam, 2014 ve Kopenhag, 2015) ve 23. Dünya Dermatoloji Kongre’sinde (Kanada, 2015) vitiligo yaygınlık skorunun temelini atmıştır. Tüm vücudun 19 ayrı bölgeye ayrılmasıyla oluşturulan bu skorlama yöntemine, internet üzerinden ulaşılmakta ve programda gösterilen vücut şablonlarına göre hastaya en çok uyan depigmentasyon yaygınlığı herbir bölge için belirlenmektedir (178).

Araştırımacı Genel Değerlendirmesi

Farklı çalışmalarda ‘eyrekli derecelendirme leği’ veya ‘5 basamaklı repigmentasyon derecelendirmesi’ adı ile isimlendirilmiştir (179, 180). Bu yöntemde tedavi başlangıcında ve/veya takibinde olan vitiligo lezyonları Tablo 2.1’de gösterildiği gibi ‘yanıtsız’, ‘minimal yanıt’, ‘orta düzey yanıt’, ‘iyi yanıt’ ve ‘mükemmel yanıt’ şeklinde derecelendirilmektedir. Hem klinik takiplerde hem de araştırma çalışmalarında hızlı bir yöntem olması ve hem hasta hem de klinisyen tarafından uygulanabilme avantajı kullanımını yaygınlaştırmaktadır (175, 181).

Tablo 2.1. Vitiligoda Araştırımacı Genel Değerlendirmesi

Repigmentasyon Düzeyi	Pigmentasyon Yüzdesi	Yanıt
0	%0	Yanıtsız
1	%1-24	Minimal yanıt
2	%25-49	Orta düzey yanıt
3	%50-74	İyi yanıt
4	>%75	Mükemmel yanıt

Objektif Değerlendirme Yöntemleri

Objektif değerlendirme yöntemleri, fotoğraf kayıtları üzerinden alan hesaplaması sağlayan ‘morfometri tabanlı görüntü analiz yöntemi’nden (182-184), deri yüzeyinden yansıyan renklerin analizine dayanan ‘kalorimetri tabanlı görüntü analiz programı’ndan (185-188) ve malign ve benign deri lezyonlarının birbirinden ayırımında kullanılan ‘reflektan konfokal mikroskopi’den oluşmaktadır (189, 190).

Yaşam Kalitesindeki Etkilenmeyi Değerlendiren Yöntemler

Vitiligonun hastalar üzerinde psikolojik etkilerinin bulunduğu bilinmektedir (174). Bu yüzden, hastalık şiddet ve tedavi yanıt değerlendirmeleri, psikolojik etkilerinde gözetimi amacı ile yaşam kalitesindeki etkilenmeyi ölçen yöntemleri de içermelidir. Bu amaçla vitiligo hastalık yükünün fiziksel, psikolojik, sosyal ve bireysel iyilik haline etkilerinin standart sorularla ölçüldüğü Sağlık İlişkili Yaşam

Kalitesi Skorlaması, Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (152, 174) ve Vitiligo Yaşam Kalite İndeksinin kullanılması önerilmektedir (191).

2.1.14 Tedavi

Vitiligoda çok sayıda tedavi seçeneği varlığına karşın, henüz hastaların tümünde tam kür sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (6). Vitiligoda tedavinin amacı, hastalık progresyonunu durdurmak, kıl foliküllerindeki veya foliküller arasında bulunan alanlardaki melanosit prekürsörlerini uyarak repigmentasyonu sağlamaktır.

Uygun tedavi yöntemi belirlenirken, hastanın yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, deri fototipi, lezyonların yerleşimi, hastanın eşlik eden diğer hastalıkları ve bunlara yönelik almakta olduğu tedaviler, eşlik eden otoimmün hastalık, halo nevüs veya saçlarda erken beyazlaşma varlığı, aile hikayesi, önceden vitiligoya yönelik aldığı tedaviler ve bu tedavilere yanıtı ve son olarak objektif veya subjektif yöntemlerle hesaplanan vitiligo hastalık şiddet skorları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (8). Vitiligoda mevcut tedavi yöntemleri, topikal ve sistemik olmak üzere farmakolojik, cerrahi, fiziksel ve diğer tedavi yöntemleri olarak dört başlık altında değerlendirilebilir (7).

I.Farmakolojik Tedaviler

Topikal Tedaviler

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, anti-inflamatuar ve immünmodülatör etkileri nedeni ile vitiligo tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Uygulama kolaylığı ve düşük fiyat avantajı sayesinde fokal vitiligo lezyonlarında ilk basamak tedavi ajanı olarak tercih edilmektedir (7, 8). Baş boyun bölgesinde yer alan, koyu tenli bireylerdeki ve yeni gelişen vitiligo lezyonları kortikosteroidlere oldukça iyi yanıt verirken, akral bölgelerde yanıt minimal kalmaktadır. Atrofi, telenjektazi, hipertrikoz, akneiform döküntüler ve stria gibi lokal yan etkiler kullanımlarını kısıtlamaktadır. Çocuk hastalarda, geniş alanlarda uzun süreli güçlü topikal kortikosteroid kullanımının, adrenal süpresyona neden olabilmesi endişelere neden

olmaktadır (192). Topikal kortikosteroidler ile fototerapinin birlikte kullanımının, fototerapinin etkililiğini arttırdığı bilinmektedir (193).

Güçlü topikal kortikosteroidlerin yüz dışındaki bölgelere günde 1 defa, 3 ay süre veya her ayın 15 günü uygulanacak şekilde 6 ay süre ile kullanımı önerilmektedir (8). Üç ya da dört aylık tedavi süresi sonunda klinik yanıt sağlanamazsa, topikal kortikosteroid kullanımı bırakılmalıdır (7).

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus, topikal immünmodülatör makrolaktamlar grubunda yer almaktadır. Sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonunu, aktivasyonunu ve maturasyonunu engeller. Bu konuda yapılan az sayıdaki randomize çalışma, topikal kalsinörin inhibitörlerinin, vitiligoda özellikle baş boyun bölgesinde etkili olduğunu göstermiştir (8). Atopik dermatitli hastalar için, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), topikal kalsinörin inhibitörleri ile aynı anda UV ya da güneş ışığına maruziyetten kaçınılması konusunda uyarmaktadır (8). Bu konuda uzun dönem güvenlik çalışmaları mevcut değildir (194).

Takrolimus (195) ve pimekrolimus (196) ile yapılan her iki çalışma da, klobetazol propionata benzer yanıtlar elde edildiğini göstermektedir. En sık yan etkileri yanma, kaşıntı ve eritemdir (197, 198). Nadiren geçici deri hiperpigmentasyonu yaptığı da bildirilmiştir (199). Günde iki defa ve en az 6 ay süre ile kullanılmaları önerilmektedir. Yanıt alınması durumunda 12 ay veya daha uzun süre devam edilmesi tavsiye edilmektedir. Topikal kalsinörin inhibitörleri, derinin ince olduğu bölgelerde düşük yan etki profili ile topikal kortikosteroidlere karşı alternatif bir tedavi seçeneğidir (8).

Topikal Vitamin D analogları

Topikal vitamin D analoglarının, vitiligo tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Topikal D vitamini analoglarından topikal kalsipotriol ile yapılan bir çalışmada 3-9 ay sonunda vitiligolu hastaların %77'sinde %30-100 arasında değişen oranlarda repigmentasyon yanıtı bildirilmiştir (200). Chiaverini ve arkadaşları ise yarım vücut karşılaştırmalı yaptıkları çalışmaları ile topikal kalsipotriolün vitiligoda tek başına fayda sağlamadığını göstermiştir (201). Ancak topikal kortikosteroidlere yanıtı olmayan hastalarda topikal vitamin D analoglarının tedaviye eklenmesinin yanıt oranlarını

arttırdığı belirtilmektedir (202, 203). Yalcin ve arkadaşları, topikal kalsipotriol kullanımının PUVA tedavisinin etkililiğini arttırdığını ve tedavi yanıtını hızlandırdığını bildirmiştir (204). Topikal kalsipotriol (205) ve topikal takalsitol için küçük hasta gruplarında aksini gösteren sonuçlar da bildirilmiştir (206).

Topikal Psödokatalaz Krem

Dar bant UVB ve topikal psödokatalaz kremin kombine kullanıldığı bir çalışmada, hastaların %90'ında, 2 ila 4 aylık süre sonunda yüz bölgesinde ve el dorsumlarında belirgin repigmentasyon saptanmıştır (9). Ancak çalışmanın kontrol grubu olmadığı için, etkinin dar bant UVB tedavisine mi yoksa topikal psödokatalaz kreme mi ait olduğu tartışmalıdır. Yarım vücut karşılaştırmalı çift kör bir çalışmada ise simetrik vitiligo lezyonlarının yarısına %0,05 betametazon diğer yarısına ise topikal psödokatalaz krem uygulandığında, tedavi yanıtları benzer bulunmuştur (184).

Prostaglandin E2 (PGE2)

Melanositler üzerinde uyarıcı, proliferatif ve immünmodülatör etkileri olduğu bilinen PGE2 ile lokalize ve stabil vitiligo lezyonlarının tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Olgu serilerinde PGE2 0.25mg/g jelin 6 ay kullanımı sonunda 56 hastanın 40'ında repigmentasyon yanıtı elde edilmiştir. Yanıt veren 40 hastanın 8'inde tam ve 22'sinde mükemmel repigmentasyon yanıtı gözlemlendiği belirtilmektedir (10).

Bimatoprost, glaukoma ve kirpik hipotrikozisinde endikasyonu olan prostaglandin F2 sentetik analogu topikal tedavi ajanıdır. Bimatoprost kullanımı sonrasında perioküler alanda hiperpigmentasyon yan etkisi bildirilmiştir (207). Bunun üzerine bimatoprost %0,03 oftalmik solüsyon, 10 hastada günde 2 kez ve 4 ay süreyle kullanılmıştır. Üç hastada %100, 3 hastada %75-99 ve 1 hastada %50-75 arasında değişen repigmentasyon yanıtı gözlenmiştir (208, 209). Bimatoprost ile en iyi yanıt, yüz bölgesinde elde edilmiştir. Yüz dışında bimatoprost %0,03 oftalmik solüsyonun etkililiğini değerlendiren randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada ise topikal bimatoprostun topikal mometazon furoatın etkililiğini arttırdığı belirtilmiştir (210).

Sistemik Tedaviler

Oral Steroid Minipuls Tedavi

Oral minipuls tedavisi, söz konusu ilacın, tedavi etkililiğine ulaşılırken yan etkilerini sınırlandırmak amacı ile aralıklı olarak daha yüksek dozlarda uygulanması yöntemidir (8). Pasricha ve arkadaşları, 40 progresif vitiligolu hastada, haftanın ardışık 2 gününde 5mg/gün betametazon ya da deksametazon kullanımı ile hastaların %89'unda 1-3 ay içerisinde hastalık aktivitesinin durduğunu bildirmiştir. Ancak hiçbir hastada tam repigmentasyon sağlanamamıştır (211). Haftanın ardışık 2 günü 10 mg/gün deksametazon tedavisi 6 ay süre ile uygulandığında ise hastaların %88'inde vitiligo aktivitesinin 18,2 hafta sonunda durduğu ancak %72,4'ünde hiç repigmentasyon gözlenmediği bildirilmiştir (212). Rath ve arkadaşları, oral minipuls steroid tedavisinin ancak fototerapi ile birlikte kullanıldığında repigmentasyon yanıtına katkı sağladığını bildirmiştir (213).

Oral minipuls steroid tedavisinin, 3 ila 6 aylık süre sonunda hastalık progresyonunu durdurması beklenirken, repigmentasyona ek katkı sağlamadığı bilinmektedir. Kullanımları sırasında hastaların çoğunda kilo alımı, insomniya, ajitasyon, akne, menstüriyal düzensizlikler ve hipertrikoz gibi yan etkiler gözlenebilmektedir (8).

Diğer İmmünsüpresif Ajanlar

Siklofosfamid

Otuz üç hastalık bir vaka serisinde günde 2 kez 50 mg siklofosfamid tedavisi kullanan hastaların 29'unda akral bölgeleri de içeren alanlarda repigmentasyon gözlemlendiği bildirilmiş ancak repigmentasyon düzeyi ile ilgili detaylı bilgiye yer verilmemiştir (8).

Siklosporin

Sistemik siklosporinin 6mg/kg/gün dozunda kullanıldığı bir çalışmada, 6 hastanın beşinde 5-30 hafta sonunda repigmentasyon yanıtı oldukça düşük düzeyde kalmıştır. Bir hastada ise hiç yanıt alınmadığı belirtilmiştir (11).

Anti-Tümör Nekroz Faktör (Anti-TNF) Ajanlar

Segmental olmayan progresif vitiligolu 4 hastada, 4 aylık etanersept kullanımının hiçbir hastada fayda sağlamadığı bildirilmiştir (214). Eş zamanlı psoriasis de olan segmental olmayan vitiligolu bir hastada 3 ay etanersept kullanımı ile minimal repigmentasyon yanıtı elde edilmiştir (215). Ankilozan spondilit için infliksimab tedavisi almakta olan hastanın segmental olmayan vitiligo lezyonlarında, 6 ay sonunda progresyonda durma ve bazı yamalarda kısmi ya da tam repigmentasyon yanıtı gözlenmiştir. (216). Algahmdi ve arkadaşları yaygın vitiligolu 6 hastaya infliksimab, adalimumab ve etanersept tedavisi uygulamıştır ve hiçbir tedavi grubunda fayda gözlenmemiştir (12). Ayrıca romatoid artrit tedavisi için infliksimab tedavisi almakta olan bir hastada tedavi ile tetiklenen vitiligo gözlendiği de bildirilmiştir (217).

Anti-CD 20 Kimerik Monoklonal Antikor

Ruiz-Arguelles ve arkadaşları, çok sayıda otoimmün hastalığın tedavisinde yer alması nedeni ile anti-CD20 kimerik monoklonal antikor (rituksimab) tedavisini 5 vitiligo hastasında denemiştir. Tek uygulanmanın ardından 6 ay sonraki takiplerde hastaların 3'ünde aşık düzelme, 1'inde minimal düzelme gözlenirken, 1 hastada hiç değişim gözlenmemiştir. Sonuçlar vitiligo açısından umut verici olarak yorumlanmıştır (13).

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri

JAK 1/3 kinaz inhibitörü olan tofasitinibin 5 mg/gün dozunda 5 ay kullanımı ile alında ve ellerde tama yakın repigmentasyon sağlanırken, vücudun diğer bölgelerinde parsiyel repigmentasyon yanıtı bildirilmiştir (218). Alopesi areata için JAK1/2 kinaz inhibitörü olan ruksolitinib tedavisini almakta olan hastanın yüz bölgesindeki vitiligo lezyonlarında 20. hafta sonunda %51 oranında repigmentasyon yanıtı elde edilmiştir. Ancak ruksolitinib tedavisinin kesilmesini takiben, 12. hafta sonunda alopesi areata için sağlanan etkililik devam ederken, vitiligo lezyonlarında %51 repigmentasyon oranının %16'ya gerilediği bildirilmiştir (14).

Antioksidan Tedaviler ve Vitaminler

Vitamin B12 ve folik asitin tek başına veya dar bant UVB ile birlikte kullanıldığında, vitiligo progresyonunu durdurduğu ve farklı düzeylerde repigmentasyon yanıtı sağladığı belirtilmektedir. Çalışmaların randomize olmaması ve kontrol grubunun bulunmaması nedeni ile vitamin B12 ve folik asit takviyesinin önerilmesiyle ilgili kanıtlar henüz yeterli seviyede değildir (219). İki ayrı prospektif randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, başta vitamin E olmak üzere vitamin C, poliansatüre yağ asitleri ve α -lipoik asit gibi antioksidan vitaminlerin fototerapi ile kombinasyonunun fototerapinin etkililiğini arttırdığını göstermektedir (219).

Geleneksel Çin tıbbında yıllardır kutanöz, nörolojik ve vasküler pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan ginkgo biloba yapraklarından elde edilen öz madde iki ayrı prospektif çalışmada 12 hafta süre ile kullanılmıştır (220, 221). İlk çalışmada, tedavi grubundaki hastaların %80'inde, kontrol grubunun ise %20'sinde %75 ve üzeri repigmentasyon yanıtı elde edildiği belirtilmiştir (220). İkinci prospektif çalışmada ise tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla VASI ve VETF skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir (221). Antioksidan ve immünmodülatör özellikler sergileyen *Polypodium leucotomos* bitkisi, üç prospektif randomize kontrollü çalışmanın ikisinde dar bant UVB ve diğerinde PUVA tedavisi ile kombine edilmiştir. Sonuçlar, *Polypodium leucotomos* ekstraktının, dar bant UVB ve PUVA'nın tedavi etkililiğini arttırdığını ve fotokoruyucu rol üstlendiğini göstermiştir (219).

Siddiqui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tek başına PUVA ve L-fenilalanin uygulanan gruplarda repigmentasyon yanıtı elde edilemezken, PUVA ve L-fenilalanini birlikte kullanan hastaların %71,2'sinde repigmentasyon gözlenmiştir. Birkaç randomize çalışmada da, günlük L-fenilalanin takviyesi ile birlikte PUVA tedavisinin veya güneş ışığının repigmentasyon oranlarını arttırılabileceği belirtilmiştir (219, 222).

Ghorbanibirgani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 52 vitiligo hastası çörek otu ve balık yağı kapsüllerinin uygulandığı 2 ayrı gruba randomize edilmiştir. Balık yağı, eikopentanoik asit ve dokozaheksanoik asit gibi omega 3 yağ asitlerini barındırmaktadır. Çörek otu ise içerisinde bulunan α -linolenik asit ve stearidonik asit sayesinde immün yanıtı düzenlemekte, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antitümör ve

antioksidan etkiler sergilemektedir. Bu çalışmada hem çörek otu hem de balık yağı kullanan grupta 6 ay sonunda VASI skorlarında anlamlı düşüş saptanmıştır (223).

Afamelanotid

Vitiligo hastalarında melanokortin sisteminde bozukluklar olduğu ve hem dolaşımında hem de vitiligolu deri bölgelerinde α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) seviyelerinde azalma olduğu bilinmektedir (224). Afamelanotid, α -MSH'ın güçlü ve uzun etkili sentetik analogudur. Deri fototipi III-IV olan ve etkilenen vücut yüzey alanları %15-50 arasında değişen 55 vitiligo hastasında, afamelanotid ile dar bant UVB tedavileri kombine edilmiştir. Bu randomize çalışmada, 5 ay sonunda afamelanotidin dar bant UVB'nin tedavi etkililiğini artırdığı bildirilmiştir (225).

II. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Vitiligoda cerrahi tedaviler, son 25 yıldır özellikle seçilmiş lokalize vitiligo lezyonlarında ve diğer medikal tedavilere yanıtız hastalarda başarı ile uygulanmaktadır (15). Özellikle stabil vitiligoda, Köbner fenomeni negatif olan, hem verici hem alıcı bölgenin beslenmesinin iyi olduğu, keloid ve hipertrofik skar hikayesi eşlik etmeyen olgularda cerrahi yöntemler önerilmektedir (8, 51, 226). Fokal vitiligo ile lökotrişinin eşlik ettiği geniş segmental vitiligo lezyonları olan hastalar, cerrahi tedaviye en uygun hasta grubunu oluşturmaktadır (8).

Vitiligonun cerrahi tedavisinde normal pigmente deri alanından elde edilen sağlıklı melanositlerin depigmente alana nakledilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla 'punch greftleme'(8, 227), otolog emme bülü greftleme (228-230), ince dermo-epidermal greftler (51, 231) ve kültüre olmayan melanosit ve keratinosit greftlenmesi teknikleri kullanılabilir (228, 232). Bunlar dışında melanosit veya keratinositlerin, bFGF gibi doğal melanosit büyüme faktörlerinin bulunduğu ortamlarda kültüre edilerek greftlenmesi de oldukça başarılı sonuçlar yaratmıştır (51, 233). Otolog kültüre olmayan dış kök kılıfı kıl greftlemesi, segmental ve lokalize vitiligo tedavisinde yeni kullanılmakta olan başarılı bir hücre greftleme tekniğidir (234-236).

Bazı transplantasyon teknikleri lokal anestezi altında gerçekleştirilebilirken yaygın vitiligo lezyonlarının varlığında, genel anestezi önerilmektedir (237). Bu işlemlerde muhakkak tam steril ortam sağlanmalıdır (238).

Vitiligoda cerrahi tedavinin hangi yaştan itibaren güvenle uygulanabileceği hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Hastalara, Köbner fenomeni ve vitiligonun beklenmedik klinik gidişatı nedeni ile relapslar olabileceği hakkında bilgi verilmelidir. Daha iyi ve uzun süreli yanıt elde edilmesi için cerrahi işlemler mutlaka medikal tedaviler ile ya da UV ışık tedavileri ile kombine edilmelidir (8).

III. Diğer Tedavi Yöntemleri

Kamufraj

Vitiligonun, hastaların özbenlik durumu üzerinde etkisi nedeniyle kamufraj tekniklerinin tedavideki yeri oldukça önemlidir (16, 239). Bronz görünüm yaratan boyalar, beyaz görünüm veren losyonlar, renklendirici içeren kapatıcı kremler, kompakt, likid veya çubuk fondatenler, sabitleyici pudra ve spreyler, yarı kalıcı veya kalıcı dövme ve saçlı deri ya da yüz bölgesindeki kıllara yönelik boyalar kamufraj amacı ile kullanılabilir (8).

Mikropigmentasyon

Dövme yöntemi olarak da bilinir. Yaklaşık 6 mikrometre boyutundaki küçük, çözünemeyen ve aktif olmayan pigment granüllerinin yüzeysel dermise enjekte edilmesi tekniğidir (17). Dermise enjekte edilen pigment granülleri kollajen fiberlerinin ve mononükleer hücrelerin içerisine yerleşerek kalıcı bir hal alır. Klasik tedavilere yanıt vermeyen diz, dirsek, distal falanksalar, dudak, aksilla ve genital bölge mikropigmentasyon için uygun vücut bölgeleridir (240, 241).

Avrupa Dermatoloji Forumu'nun 2013 yılı vitiligo tedavi rehberinde (Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus) mikropigmentasyon, özellikle siyahi popülasyonda dudak ve meme başı lezyonları için önerilmiştir. Bunun dışındaki alanlarda vitiligonun beklenmedik klinik seyri nedeni ile dikkatli olunması ve bu işlemlerden kaçınılması gerektiği belirtilmektedir (8, 242).

Depigmentasyon

Mevcut tedavilere yanıtız ve yaygın vitiligo lezyonları olan hastalarda, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle geride kalan pigment adacıklarının yok edilmesi yöntemi olan depigmentasyon kozmetik açıdan olumlu sonuçlar yaratmaktadır.

Bir hidrokinon derivesi olan monobenzen etil ester (MBEH) ile sıklıkla 1-4 ay sonunda, geri dönüşüz depigmentasyon sağlanmaktadır (243). Koyu pigmente ve depigmente deri arasındaki kontrastın daha belirgin olması nedeniyle, deri fototipi V-VI olan hastalar bu tedavi için en uygun adaylar olarak gösterilmiştir (8, 243). MBEH tedavisine karşı gelişen direncin üstesinden gelmek için retinoid asit ile birlikte kullanımının fayda sağladığı gösterilmiştir (244). Q-anahtarlı Ruby ve Alexandrite lazer ışıkları, melanin tarafından abzorbe edildiği için depigmentasyon tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (18). Kriyoterapi uygulaması kolay, güvenli, etkili ve uygun maliyetli bir diğer depigmentasyon seçeneğidir. Ancak skar riski göz önünde bulundurulmalıdır (8).

Psikolojik Destek

Vitiligolu tüm hastalara ‘Son dönemlerde vitiligonuz sizi ne kadar rahatsız ediyor?’ sorusu sorulmalıdır. Mümkünse, hangi hastalara psikolojik destek gerekeceğinin belirlenmesi için, psikolojik değerlendirme odaklı bir görüşme ayarlanmalıdır (8).

Otuz iki hastadan oluşan randomize bir çalışmada, konvansiyonel vitiligo tedavisine ek olarak bilişsel ve davranışsal terapiler 2 ay süre ile uygulandığında, yaşam kalite skorlarında, özgüvende ve algılanan vücut imajı düzeylerinde anlamlı yükselme saptanmıştır (19). Ancak bunun dışında, şu an için vitiligo hastalarında önerilebilecek ve üstünlüğü kanıtlanmış herhangi bir psikolojik destek yöntemi bilinmemektedir (8).

IV. Fiziksel Tedavi Yöntemleri

2.2. Fototerapi

Fototerapi terimi, ‘ışık ile ilişkili’ anlamına gelen Yunanca ‘fotos’ ön ekinin, iyileştirme anlamındaki ‘therapeia’ sözcüğü ile birleşmesinden ortaya çıkmıştır (20).

Fototerapi, deri hastalıklarının tedavisinde iyonize olmayan elektromanyetik radyasyonun kullanılması yöntemidir. Fotokemoterapi ise elektromanyetik radyasyonun fotoduyarlandırııcı bir kimyasal ajan ile birlikte kullanılmasıdır.

Bu amaçla PUVA, UVA1, dar bant UVB ve geniş bant UVB fototerapileri kullanılmaktadır. Elektromanyetik spektrumda UVA1 340-400 nm, UVA2 320-340 nm, dar bant UVB 311-313 nm ve geniş bant UVB 290-320 nm arasında yer almaktadır (245).

2.2.1 Psöralen Ultraviyole A (PUVA)

PUVA, bitkisel kökenli fototoksik bir kimyasal olan psöralenin UVA ile birlikte kullanılması yöntemidir (245). Psöralenler, hücrelerdeki ışık fotonları ile etkileşerek hücresel yapıların işlevlerini değiştirebilen doğal fototoksik maddelerdir. DNA çapraz bağlanması ile DNA sentezini ve mitozu baskılar ve apoptozu aktive ederler (246). Topikal ya da oral uygulanabilen üç tip psöralen bulunmaktadır. Bunlar, metoksalen ya da 8-metoksipsöralen, trioksalen (4,5'8-trimetoksipsöralen) ve 5-metoksipsöralendir. En sık kullanılan ise 8-metoksipsöralendir (245).

UVA dalgaboyu, elektromanyetik spektrumda 320 ile 400 nm arasında yer almaktadır. En fazla emisyon gücüne 352 nm'de sahip olan UVA kaynakları yaygın olarak kullanılmaktadır (247). PUVA tedavisinde dozlar, joule/cm² (J/cm²) şeklinde ifade edilmektedir.

PUVA'nın deride immün düzenleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir (245). Hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerine olan etkileri, psoriasis hastalarında yapılan çalışmalar sayesinde açıklığa kavuşmuştur. PUVA'nın, kontrolsüz hücre proliferasyonunu baskıladığı bilinmektedir (248). Aynı zamanda PUVA, antijen sunan hücrelerin düzeyinde ve fonksiyonlarında da değişikliklere neden olmaktadır. Treg hücrelerinin aktivitesini baskımlarken tüm T hücre popülasyonunda apoptozu uyarmaktadır. Aynı zamanda inflammatuar sitokinlerin seviyelerini, vasküler ve hücre içi adezyon moleküllerinin düzeylerini düşürmekte ve böylece immün yanıtı baskılamaktadır. PUVA psoriasis, vitiligo, atopik dermatit, kronik graft versus host hastalığı, mikozis fungoides gibi çok sayıda inflammatuar deri hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (249-251).

PUVA melanositlerde proliferasyonu, melanogenezisi ve melanozomlardan keratinositlere melanin transferini de uyarmaktadır. UVA dışında psöralenler de melanogenezisi uyarır. Melanogenez vitiligoda terapötik etkililik yaratırken, diğer inflamatuvar deri hastalıklarının seyrinde hiperpigmentasyon yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır (252).

Oral PUVA'da, psöralen alımından 1-3 saat sonra hastalar UVA tedavi kabinlerine alınır. Öncesinde deri fototipine göre veya minimal fototoksik doza (MFD) göre başlangıç dozu belirlenmelidir. Banyo PUVA, el ve ayak gibi lokalize deri bölgelerinin ya da tüm vücudun trimetoksipsöralen solüsyonunun içerisinde 15 ila 30 dakika süre ile bekletilmesinin hemen ardından UVA uygulanması yöntemidir. En önemli avantajı, oral psöralenler ile rastlanan sistemik yan etkilerin gözlenmemesidir (253). Topikal PUVA, lokalize inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde tercih edilen UVA ile aynı tedavi yöntemidir. Hastalıklı deri bölgesine, 8-metoksipsöralenin topikal uygulanmasını takiben UVA tedavisi verilir. Ancak topikal psöralenin homojen olarak uygulanmaması durumunda şiddetli eritem yanıtı ile ileri boyutta hiperpigmentasyon yan etkisi gözlenebilir (46, 245, 254).

Ultraviyole A1

UVA spektrumu, 340-400 nm dalgaboyu arasında yer alan UVA1 ve 320-340 nm dalgaboyu arasında yer alan UVA2 olarak ikiye ayrılmaktadır. UVA2'nin UVB'ye benzer eritem yanıtına neden olması, immünmodülatör ve fotokarsinogenez etkilerinin benzerlik göstermesi bu ayrımın ana sebebidir. Uzun dalgaboyu nedeni ile UVA1 epidermal yapılar dışında, orta ve derin dermiste de etkililik göstermektedir (245). UVA1, T hücre apoptozuna neden olarak atopik dermatit ve mikozis fungoides gibi T hücre infiltratının yoğun olduğu kronik inflamatuvar ve neoplastik deri hastalıklarında (255) ve matriks metalloproteinazları (MMP) aktive ederek morfea gibi sklerotik deri hastalıklarında fayda sağlamaktadır (256).

2.2.2 Vitiligo Tedavisinde PUVA

Vitiligoda repigmentasyon yanıtı için 12-24 ay gibi uzun bir süre tedavi devamlılığının sağlanması önemlidir. Seanslar arasında, en az 1 gün bulunacak şekilde haftada 2-3 gün PUVA tedavisi uygulanır. Yaklaşık 30 ila 40 seans veya 4 ila

5 ay sonunda yanıt sağlanamazsa PUVA tedavisi sonlandırılmalıdır. Tedavi yanıtı çok sayıda perifoliküler repigmentasyon alanlarının gözlenmesi veya 2 cm ve daha ufak lezyonlarda kapanma olması şeklinde tanımlanmıştır.

Vitiligoda bir diğer fotokemoterapi yöntemi ise fotoduyarlandırıcı Khellin ile UVA tedavisinin birlikte kullanımıdır. Fototoksik olmaması önemli bir avantaj iken, hastaların %30'unda geçici karaciğer transaminazlarında yükselme yaratması önemli bir yan etkisidir. Oral PUVA ve diğer tedavi yöntemleri ile Khellin-UVA'yı karşılaştıran hiçbir çalışma mevcut değildir (245).

Topikal 8-metoksipsöralen ile fotokemoterapi, az sayıda küçük lezyonları olan hastalarda veya çocuklarda tercih edilmektedir. UVA uygulamasından 30 dakika önce topikal psöralen uygulaması yapılır. Başlangıç dozları 0,25 J/cm² veya daha düşük olarak seçilir. Ardından belirgin eritem gözlenene kadar 0,25 J/cm² dozunda artışlar yapılmaktadır.

Oral PUVA, 10-12 yaş üstündeki hastalara önerilmelidir. Dudaklar, ellerin dorsal yüzleri, el ve ayak parmakları, avuç içi, ayak tabanı ve meme uçları PUVA'da tedaviye dirençli bölgelerdir (245).

Vitiligo hastalarında PUVA tedavisinin etkililiğini değerlendiren az sayıda kontrollü çalışmanın mevcut olduğu belirtilmektedir. El Mofty ve arkadaşları, 20 vitiligo hastasını iki gruba ayırarak ilk gruba 15j/cm², ikinci gruba 5j/cm² dozlarında UVA tedavisi uygulamıştır. Hastaların %60 ve üzeri repigmentasyon oranları sırasıyla %50 ve %10 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, UVA'nın psöralen ile beraber kullanılmadığında da vitiligoda fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (257). Yarım vücut karşılaştırmalı 135 vitiligo hastasını içeren randomize bir çalışmada, topikal flutikazon propionat kremin PUVA ile birlikte kullanılmasının tek başına PUVA tedavisine göre üstün bulunduğu bildirilmiştir (188). Yalcin ve arkadaşları, daha önce PUVA tedavisine yanıtı seyreden 21 yaygın vitiligo hastasında, haftada 3 gün sıklıkla PUVA tedavisine ek olarak günde iki defa %0,005 topikal kalsipotriol tedavisi uygulamıştır. PUVA ile topikal kalsipotriolün birlikte kullanımının, repigmentasyon yanıtının erken başlamasına ve daha yüksek olmasına katkı sağladığı belirtilmiştir (204). Bir başka çalışmada ise 2 gruba randomize edilen 60 vitiligo hastasından PUVA ile beraber sistemik azatiyopürin kullanan grupta, tek başına

PUVA tedavisi alan gruba göre 4. ay sonunda repigmentasyon oranları daha yüksek bulunmuştur (258).

2.3 Ultraviyole B

Ultraviyole B fototerapisi, ekzojen fotoduyarlandırıcıya gerek olmadan etkililik göstermektedir (245). Geniş bant UVB, dekadlarca psoriasis tedavisinde kullanılmıştır. Dar bant UVB tedavisinin psoriasteste daha etkili olduğu 1980'lerin başında fark edilmiştir. Dar bant UVB, 311-313 nm dalgaboyları arasında yer almaktadır. Günümüzde dar bant UVB tedavisi, başta psoriasis ve vitiligo olmak üzere atopik dermatit, erken evre mikozis fungoides, polimorf ışık erüpsiyonu ve pruritik deri hastalıklarının tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (259).

UVB ışığı, epidermis ve yüzeyel dermiste yer alan ve kromofor olarak adlandırılan deoksiribonükleik asit (DNA), histidin yıkım ürünü olan ürokanik asit, melanin ve keratin gibi moleküller tarafından absorbe edilir. UVB için derinin en önemli kromoforu DNA'dır. Ancak bunun dışında, hücre yüzey reseptörleri, kinazlar, fosfatazlar ve transkripsiyon faktörleri gibi membran ve sitoplazma bileşenlerinin de UVB için kromofor olduğu belirtilmektedir (260). UVB, nükleer DNA tarafından absorbe edildikten sonra nükleotidler siklobütan pirimidin dimerleri ve pirimidin fotoürünlerini oluşturur. Bu ürünler, hem UVB'nin tedavi etkililiğinde ve hem de toksisite de anahtar rol oynar. Bu fotoürünlerin oluşumu DNA hasarı yaratır. Bu durumda hücresel yanıtları düzenleyen p53 tümör baskılayıcı gen, hücre döngüsünü durdurur, DNA onarımını başlatır ve apoptozu tetikleyerek hücreleri fotokarsinogeneze karşı korur (261). Onarılamayan DNA molekülleri ise deri karsinogenezinde ilk basamak olan ya da hücre ölümü ile sonuçlanan sitozin-timin değişim mutasyonlarına neden olabilir (46). UVB ile tetiklenen apoptoz sadece keratinositlerde gözlenmez. Başlıca mikozis fungoideste olduğu gibi epidermis ve dermiste yer alan T hücrelerinin apoptozuna da neden olarak neoplastik yükü azaltmaktadır (262).

UVB ışığı, keratinositlerden ve T hücrelerinden çok sayıda proinflatuar ve immünbaskılayıcı sitokinlerin salınımını da uyarır (260). UVB tedavisi IFN- γ , IL-2 ve IL-12 gibi proinflatuar sitokin seviyelerinde azalmaya ve IL-4 ile IL-10 gibi anti-inflatuar sitokin seviyelerinde ise artışa neden olmaktadır (263). Ayrıca

antijen sunumunda rol alan epidermal Langerhans hücrelerinde ve dermal dendritik hücrelerde fonksiyonel yetersizliğe yol açar. Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da azaltarak, efektör T hücrelerine antijen sunulma kapasitesini düşürür. Diğer bir yandan ise efektör ve hafıza T hücrelerinde sayıca azalmaya, dermal T hücrelerinde apoptoza ve baskılayıcı T hücrelerinde ise artışa neden olur.

İmmün baskılayıcı etkilerine rağmen, UVB tedavisi sırasında herpes simpleks virüs enfeksiyonları dışında kutanöz enfeksiyon riskinde artış gözlenmemiştir. UVB'nin keratinosit kökenli antimikrobiyal peptidleri arttırması sayesinde patojen organizmaların deride kolonizasyonunu engellediği öne sürülmektedir (264).

2.3.1. Dar Bant Ultraviyole B'nin Melanogenezis Üzerine Etkileri

Dar bant UVB'nin inaktif melanositleri aktive ettiği ve ardından depigmente yamalara göçlerini uyardığı düşünülmektedir. İnaktif melanositler, kıl folikülünün dış kök kılında yer alır. Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve endotelin-1'in inaktif melanositleri uyardığı düşünülmektedir (265, 266). Temel fibroblast büyüme faktörü, melanosit büyümesini ve yaşamını destekleyen bir büyüme faktörüdür. Endotelin-1 ise melanositlerdeki DNA sentezini uyarmada görevlidir. Dar bant UVB'nin tedavi etkililiğini değerlendiren bir hücre kültür çalışmasında bFGF ve endotelin-1'e karşı nötralizan antikorlar kullanıldığında, melanosit proliferasyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, hem bFGF'in hem de endotelin-1'in dar bant UVB ile uyarılan melanosit proliferasyonunda etkili olduğunu gösterdiği belirtilmiştir (266).

Aktive edilen melanositlerin, depigmente yamalara göçünün dar bant UVB ile uyarılan fokal adezyon kinaz (p125^{FAK}) ve matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) aracılığı ile olduğu öne sürülmüştür. P125^{FAK}, melanositlerin distal dendritlerinde bulunur. Hücre içi iskelet proteinlerinin ekspresyonunu arttırarak hücre göçünde ve adezyonunda rol oynar. MMP-2 kollajen, jelatin, fibronektin gibi ekstraselüler matrikste yer alan yapıların yıkımını sağlayarak dokunun yeniden şekillenmesinde ve hücre göçünde rol oynar. Aynı hücre kültür çalışmasında p125^{FAK} ve MMP-2'ye karşı nötralizan antikorlar kullanıldığında melanosit göçünde duraklama olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, melanositlerin pigment yamalara göçünde dar bant UVB ile uyarılan p125^{FAK} ve MMP-2'nin rol oynadığını göstermektedir (266).

Her iki durumun kıl foliküllerinden yoksun olan distal ekstremitelerin ve kemik çıkıntılarının üzerindeki vitiligo lezyonlarının tedaviye dirençli olmasını açıklayabileceği düşünülmektedir (27). Bunun dışında, dar bant UVB ile sağlanan immün baskılanmanın da melanosit ölümünü durdurarak repigmentasyon yanıtına katkı sağladığı düşünülmektedir (21, 265).

2.3.2 Vitiligoda Dar Bant Ultraviyole B Tedavisi

Dar bant UVB, erişkinlerde yaygın vitiligo varlığında ilk tedavi seçeneğidir. Çocuklarda yaygın vitiligo varlığında ise dar bant UVB sınıf III topikal kortikosteroidlerden sonra ilk tercih edilen tedavi yöntemidir (8, 21).

Dar bant UVB öncesinde, hastaların UV hassasiyetinin belirlenmesi için fototest yapılması önerilmektedir. Bu amaçla sırtın alt kısmı veya glutealar gibi güneş maruziyeti olmayan bir alana 1 cm boyutlarında 6 adet yuvarlak boşluk içeren bir kalıptan artan dozlarda UVB uygulanır. Doz her yuvarlakta 10 mJ/cm² veya %40 oranında arttırılır. Minimal eritem dozu (MED), UVB maruziyetinden 24 saat sonra minimal eritem yanıtı oluşturan en düşük dozdur (267). MED belirlenmesi pratik bir yöntem olmadığı için çoğu merkezde başlangıç dozu, deri fototipine göre belirlenmektedir (268).

Vitiligoda tam kabul görmüş bir dar bant UVB tedavi protokolü yoktur. Haftada ardışık olmayan 2 ya da 3 gün şeklinde uygulanır. Farklı çalışmalara göre tedavi başlangıç dozu 100-280 m J/cm² arasında değişmektedir. MED hesaplanan durumlarda, MED'un %70'i ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Farklı çalışmalara göre her tedavi seansında %10-20 arasında doz artımı yapılabilir. Sıklıkla orta düzey eritem gözlenmesi ile doz sabitlenmektedir (21). Yoğun eritem yanıtının Köbner fenomenini tetikleyebilmesi nedeni ile gözle görülebilen minimal eritem yanıtının hedeflenmesi önem taşımaktadır. Vitiligolu deride muhtemelen epidermal hiperplazi ve stratum korneumda kalınlaşmaya bağlı gelişen tolerans nedeni ile hastaların çoğunda ilk birkaç ayda maksimum tedavi dozuna ulaşılmaktadır (245). Dar bant UVB tedavisi için ideal idame tedavi şeması bilinmemekle birlikte idame tedavisinin remisyon süresini uzattığı bilinmektedir. Ancak vitiligoda idame tedavisi önerilmemekte ve relapsları erken yakalamak için sık kontrol gerektiği vurgulanmaktadır (8).

UVB fototerapisinin kısa dönem yan etkileri, eritem, deri kuruluğu, kaşıntı, bül oluşumu ve tekrarlayan herpes enfeksiyonları olarak bilinmektedir. Fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez, dar bant UVB'nin uzun dönem yan etkileridir. PUVA ve dar bant UVB için fotokarsinogenez riskini değerlendiren bir sistematik derlemede, dar bant UVB'nin deri kanseri riskini arttırmadığı ancak PUVA ile artmış riskin söz konusu olduğu belirtilmiştir (269).

Kseroderma pigmentozum ve lupus eritematozus, dar bant UVB tedavisinin kesin kontrendike olduğu hastalıklar olarak tanımlanmıştır. Fotosensivite varlığı, melanom veya melanom dışı deri kanseri hikayesi, organ nakli olma, arsenik ile ya da iyonize radyasyon ile tedavi görmüş olmak artmış deri kanseri riski nedeniyle göreceli kontraendikasyon durumları olarak kabul edilmektedir (269).

Çoğu çalışmada, yamaların %75'inden daha fazlasında repigmentasyon gözlenmesi 'kozmetik olarak kabul edilebilir repigmentasyon yanıtı' ve %25'inden daha azında repigmentasyon gözlenmesi 'yetersiz yanıt' olarak tanımlanmıştır. Dar bant UVB ile üç aylık tedavi sürecinde hiç repigmentasyon oluşmaması veya 6 ay sonunda %25'den daha az repigmentasyon yanıtı gözlenmesi durumunda dar bant UVB tedavisinin bırakılması önerilmektedir. Repigmentasyon devam ettiği sürece dar bant UVB tedavisine devam edilmesi ancak bu sürenin 2 yıldan uzun olmayacak şekilde ayarlanması önerilmektedir (8).

1997 yılında dar bant UVB ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışmada 3. ay sonunda %8 ve 1. yıl sonunda ise %63 oranında %75 ve üzeri repigmentasyon bildirilmiştir. Dar bant UVB ile yaklaşık bir yıl tedavi edilen hastalarda %75 ve üzeri repigmentasyon oranlarının %12,5 ile %75 gibi geniş bir aralıkta değiştiği bildirilmiştir (22, 23). Dar bant UVB sonrası takipler ile ilgili yapılan çalışmalarda 1 yıl sonunda hastalarda %25 ile %44 arasında değişen oranlarda relaps gözleendiği belirtilmektedir (24, 25). Farklı iki çalışmada, hastaların 2 yıl sonunda sadece %45'inin (26) ve 4 yıl sonunda sadece %14,3'ünün remisyonunda kaldığı bildirilmiştir (24).

Vitiligoda Dar Bant UVB ile Kombinasyon Tedavileri

Vitiligolu hastalarda yapılan 3 randomize çalışmanın sonuçları %75 ve üzerinde repigmentasyon oranlarının dar bant UVB tedavisinde PUVA tedavisine

göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (170). Dar bant UVB ile gözlenen bu fayda dar bant UVB'ye topikal takrolimus (270) veya topikal pimekrolimusun (271) eklenmesi ile arttırılabilmektedir. Pimekrolimus eklenmesi ile gözlenen additif etki sadece yüz bölgesinde sınırlı kalmıştır (271). Her ikisinin de immünsüpresif olması nedeni ile dar bant UVB ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin birlikte kullanımından kaynaklanabilecek olası deri kanseri riskinin muhakkak göz önünde bulundurulması önerilmektedir (27). Buna karşılık Tran ve arkadaşları, topikal kalsinörin inhibitörlerinin UV ile tetiklenen timin dimerlerini azaltarak deri karsinogenezine karşı koruyucu rol oynadığını öne sürmüştür (272).

Topikal kortikosteroidlerin tek başına ya da dar bant UVB ile birlikte vücut yüzey alanının %15-20'sini aşan yaygın vitiligo varlığında ve 6 aydan uzun süre ile kullanımı önerilmemektedir. Atrofi, telenjektazi, hipertrikoz, akneiform döküntü ve çocuklarda adrenal süpresyona neden olma gibi yan etkilerinin bu ajanların uzun süreli kullanımını kısıtladığı belirtilmektedir (8).

Dar bant UVB ile topikal D vitamini analoglarının birlikte kullanımının tedavi üzerine etkisini değerlendiren 3 ayrı randomize kontrollü çalışmadan birinde tedaviye takalsitol (273) diğer ikisinde ise kalsipotriol eklenmiştir (205, 274). Sonuçlar topikal D vitamini analoglarının, dar bant UVB tedavisinin etkililiğini arttırmadığını ortaya koymuştur (28).

Oral E vitamini tabletlerinin ve diğer antioksidan vitaminlerin dar bant UVB tedavisi ile birlikte kullanımının, repigmentasyon yanıtı için gerekli olan dar bant UVB seans sayısını %50 oranında azalttığı ve dar bant UVB tedavisi ile elde edilen repigmentasyon yanıtına katkı sağladığı bildirilmiştir (275, 276). Topikal psödokatalaz kremin (29, 30), tetrahidracurcimonoid kremin (31) ve oral *polipodium leucomotos* takviyesinin (32) dar bant UVB tedavisine ek katkı sağlamadığı bildirilmiştir. Oral betametazonun ise haftada iki defa takviyesinin %75 ve üzeri repigmentasyon oranlarına ulaşmada dar bant UVB'nin etkililiğini arttırdığı gösterilmiştir (213). Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada 4 ay boyunca uygulanan subkutan afamelanotid ve dar bant UVB tedavisinin, tek başına dar bant UVB tedavisine kıyasla kombinasyon tedavisi uygulanan yamalarda daha yüksek repigmentasyon oranı sağladığı gösterilmiştir (225).

Simetrik vitiligo lezyonları olan ve dar bant UVB tedavisi uygulanan 60 hastada, simetrik yama çiftlerinden birine 2 haftada 1 olmak üzere intradermal 5-fluorourasil uygulandığında, repigmentasyon oranları sadece dar bant UVB uygulanan yamalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunurken, akral bölgelerde fark saptanmamıştır (277). Plateletten zengin plazma (platelet rich plasma) (PRP) enjeksiyonlarının dar bant UVB tedavisi ile kombine edildiği yarım vücut karşılaştırmalı bir çalışmada, kombinasyon tedavisi uygulanan yamaların %55'inde mükemmel yanıt gözlenirken, sadece dar bant UVB uygulanan yamaların hiçbirinde mükemmel repigmentasyon yanıtı elde edilememiştir (278). Mohaghegh ve arkadaşlarının yaptığı 21 hastalık bir çalışmada dar bant UVB'ye 'iğneleme yöntemi' eklenen ve eklenmeyen 2 grupta %50 ve üzeri repigmentasyon oranları sırasıyla %41,5 ve %14,6 olarak bildirilmiştir (279).

Dar bant UVB tedavisine lazer ve dermabrazyonun eklenmesinin tedavi yanıtı üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar da yapılmıştır (27). Bayoumi ve arkadaşları 2940 nm Er:YAG lazer ile yaptıkları dermabrazyon sayesinde derin dermise daha fazla UVB ışığı ulaştığını ve böylece melanosit kök hücrelerinin daha fazla uyarıldığını öne sürmüştür. Bu amaçla yaptıkları yarım vücut karşılaştırmalı çalışmada kombinasyon tedavi grubunda sadece dar bant UVB uygulanan yamalara kıyasla repigmentasyon puanları daha yüksek saptanmıştır (33). Bir başka çalışmada dar bant UVB'ye Er:YAG lazer ile dermabrazyon ve topikal 5-fluorourasil eklenmiştir ve sadece dar bant UVB uygulanan yamalara göre repigmentasyon puanları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (34).

Shin ve arkadaşları ise lazer cerrahisi sırasında yara iyileşme sürecinin bir parçası olarak salınan çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin melanositleri uyardığı hipotezini savunmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda dar bant UVB tedavisine (35, 280) ve güneş maruziyetine eklenen ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer tedavisinin repigmentasyon oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (36). Bir başka çalışmada ise vitiligo tedavisinde, dar bant UVB'nin ablatif lazerler ile kombinasyonunun ablatif olmayan lazerler ile kombinasyonuna göre daha başarılı olduğu belirtilmiştir (281).

2.4. Lazerler

‘LASER’ (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) uyarılmış radyasyonun yoğunlaştırılması ile güçlendirilmiş ışık anlamına gelen ve lazerlerin ışık oluşturma ile ilgili fiziksel sürecini tanımlayan bir akronimdir. Lazerlerin çalışma esasları ile ilgili ilk tartışmalar, Albert Einstein’ın elektromanyetik radyasyonu tanımlamasıyla başlamıştır. Elektromanyetik radyasyon, hem dalga hem de parçacık özellikleri sergileyen enerjinin temel halidir (282).

Tüm lazer sistemlerinin enerji kaynağı, katı, sıvı veya gaz ara ortamdan oluşan aktif maddesi, aynaları ve dağıtıcı rezonant odacığı olmak üzere 4 ana bileşeni bulunur. Güç kaynağından çıkan enerji ile aktif maddedeki atomlar uyarılır. Uyarılan atomlardan salınan fotonlar, optik kavitedeki aynalar arasında yansımaya uğrar. Bu yansıma esnasında, fotonların ve uyarılmış atomların çarpışması ile yüksek yoğunlukta ışık oluşumu gerçekleşir. Bu yoğun ışık yarı geçirgen aynanın tutuculuk seviyesini aştığında lazer ışığı olarak dışarı verilir (283).

Lazer ışığı, diğer ışık kaynaklarında bulunmayan bazı özelliklere sahiptir. Bunlar ise monokromatik, eş fazlı ve paralel seyirli olmalarıdır. Monokromatik olma, sadece tek bir renkte ışık yayılımını ifade eder. Eş fazlı olma ise aynı fazda, aynı zamanda ve aynı boşlukta hareket eden ışık dalgalarını tanımlamaktadır. Lazer ışıklarının eş fazlı olma özelliği sayesinde, dalgaboyunun izin verdiği ölçüde küçük spot büyüklüklerine odaklanılabilir. Lazer ışık dalgaları birbirine paralel olarak yollarına devam eder. (282).

Lazerin, deriye uygulanması durumunda lazer-doku etkileşimi dört şekilde gerçekleşir. Lazer ışığı doku tarafından absorbe edilebilir, doku içerisine dağılabilir, dokudan direk geçebilir ya da dokudan dışarı geri yansır (284). Fotobiyolojinin ilk kuralı olan Grotthuss-Draper yasasına göre, bir ışığın dokuda klinik etki yaratması için absorbe edilmesi gerekmektedir (284). Işık, doku tarafından absorbe edilir edilmez fotonlar enerjisini kromofor olarak adlandırılan atomlara ya da moleküllere aktarır. Absorbe edilen lazer ışığının miktarı, deride o dalgaboyunda absorpsiyon özelliği bulunan kromoforlarca belirlenir (282, 285).

Kromofor, belirli dalga boylarında karakteristik absorpsiyon özellikleri sergileyen ve lazer ışıklarının aktivitesine olanak sağlayan özel hedef moleküllerdir. Deride üç ana endojen kromofor bulunur. Bunlar pigment ve epilasyon lazerlerinin

primer kromoforu olan melanin, vasküler lazerlerin primer kromoforu olan hemoglobin ve ablatif lazerlerin primer kromoforu olan sudur. Dövmeler, derideki ekzojen kromoforların bir örneğidir (283, 284).

Lazer enerjisinin, deride absorbe edildikten sonra klinik etkisini üç yolla gerçekleştirmesi olasıdır. Bunlar fototermal, fotokimyasal ve fotomekanik yollardır (284). Dermatolojide kullanılan lazerlerin çoğu etkilerini ‘fototermal yollar’ ile absorbe edilen lazer ışığını ısı enerjisine dönüştürerek gerçekleştirir. Sıcaklık artışı ile hücre içerisinde yer alan DNA ve ribonükleik asit (RNA) gibi yaşamsal önemi olan yapısal proteinler denatürasyona uğrar. Denatürasyon sonucunda, fonksiyon kaybı, makromoleküllerin koagülasyonu ve hücre nekrozu gelişir. Hem sıcaklık hem de süre, hücrelerin yaşamını devam ettirip ettiremeyeceği konusunda belirleyici rol oynar (282).

Işığın dokulara absorbiyonu her zaman ısı oluşumu ile sonuçlanmaz. Fototermal reaksiyonlar, etkilerini spesifik olmayan yollardan gerçekleştirirken, fotokimyasal reaksiyonlar floresans, fosforesans ve fotodinamik etki gibi spesifik reaksiyon yolları aracılığı ile etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Floresans, düşük enerji seviyesinde yer alan elektronların uyarılarak bir üst enerji seviyesine hızla geçiş yapmalarıdır. Fosforesans ise elektronların uyarılmış seviyeye daha yavaş geçiş yapmaları sonucu gözlenen durumdur. Fotodinamik aktivite ise belirli bir dalga boyunda bulunan fotoduyarlandırıcının uyarılmış hale getirilmesi yöntemidir. Ardından fotoduyarlandırıcı birtakım ardışık süreçlere maruz kalır ve uyarılmış tekli oksijen moleküllerini oluşturur. Uyarılmış tekli oksijen molekülleri ise bazı biyolojik moleküllerle etkileşime girer. Plazma ve hücre içi membranları hedef alarak etkilerini gerçekleştirir (286).

Fotomekanik etkileşimin en güzel örneği ise vurular halinde çalışan lazerlerdir. Ani sıcaklık artışı, termal hasarda ani yayılmaya neden olur. Bu durumda oluşan ve stres dalgaları olarak bilinen akustik ve şok dalgaları hücre membranlarını rüptüre eder. Bunun sonucunda membranların geçirgenliği artar. Fotomekanik parçalanma, sıcaklık ve basıncın yüksek olduğu durumlarda kavitasyon oluşumuna da neden olabilir. Kavitasyon oluşumu, vurular halinde çalışan lazerlerin damarları rüptüre ederken kullandığı baskın mekanizmadır (282).

Fototermal, fotokimyasal ve fotomekanik etkiler birarada görülebilir. Ancak yakın dönem lazer sistemlerinin etkilerini sıklıkla fototermal ve fotomekanik etkileşim yolu ortaya çıkardığı düşünülmektedir (284).

Dünyanın lazer ve doku etkileşimi konusunu kavraması, Anderson ve Parrish'in 'selektif fototermolizis' teorisi ile daha anlaşılabilir bir hal almıştır (287). Selektif fototermoliz teorisi, pigmente bir hedefi destrükte etmek için, pigment içeren hedef tarafından spesifik olarak emilen dalga boyundaki isigin, hedefin termal gevseme zamanına (TGZ) esit veya bu süreden daha kısa sürede hedefe ulaştırılması gerekliliği üzerine kurulmuştur (288). TGZ, lazer uygulanan dokuda oluşan ısının yarısını, çevre dokuya iletmeden kaybetmesi için gereken zaman birimidir. Uygun dalgaboyunun seçilmesi, uygun vuru süresinin ve enerjinin belirlenmesi ile doku hasarı, hedeflenen spesifik yapılarda sınırlı kalmaktadır. Bu şekilde, uygun dalga boyunun seçilmesi ve vuru sıklığının hedefin TGZ'na eşit veya daha kısa olması ile belirlenen hedefe özel destrüksiyon sağlanabilir (282).

TGZ hedef yapının boyutu ve şekli ile de ilişkilidir. Pek çok doku için TGZ, hedef yapının boyutunun karesine eşittir. Küre şeklindeki yapılar, silindirik yapılara göre daha hızlı soğur. Silindirik yapılar ise tek düzlemde yer alan yapılara göre daha hızlı soğur. Küçük objelerin soğuma süreleri de büyük objelerin soğuma sürelerinden kısadır (288). Bu nedenle melanozomlar ve dövme pigmenti gibi yapıları hedeflemek için nanosaniyeler ile ifade edilen çok kısa vuru süreleri gerekliken kapillerler ve kıl folikülleri gibi daha büyük yapıları hedeflemek için milisaniyeler ile ifade edilen uzun vuru süreleri gerekmektedir (282).

Lazerin doku üzerinde istenen etkiyi oluşturmada ışığın dalga boyu, enerji yoğunluğu, çapı, uygulama süresi ve uygulama aralığı ile birlikte dokunun optik özellikleri önemli rol oynamaktadır. Lazerlerin dalga boyu, aktif ara maddesine göre belirlenir ve her lazer absorbe edildiği dokuyu etkiler. Lazer ışığının penetrasyon derinliği ise dalga boyuna, lazer ışığının çapına ve enerji yoğunluğuna bağlıdır. Lazer ışığının çapı büyüdükçe penetrasyon derinliği azalmaktayken, çap azaldıkça hedeflenen dokudaki penetrasyon derinliği artmaktadır. Bu nedenle etkili ve güvenli bir lazer cerrahisi uygulaması için, uygun dalga boyundaki lazerin, uygun enerji ve vuru süresinde kullanılması oldukça önem taşımaktadır (289).

Lazer sistemleri, devamlı akım yaratan, yarı-devamlı akım yaratan ve vurular halinde akım yaratan (pulse lazer) lazerler olarak sınıflandırılmaktadır. Devamlı akım lazerleri, sabit ışık demetleri ve uzun maruziyet süresi nedeniyle selektif olmayan doku hasarına neden olur. Yarı-devamlı akım yaratan lazerler, kısa segmentler ile kesintiye uğrayan devamlı lazer enerjisi üretirler. Bu lazerler, düşük zirve gücüne ve yüksek skar riskine sahiptir. Vurular halinde çalışan lazerler, yüksek enerjili lazer ışığını vurular ile yaymaktadır. Uzun vurulu ve kısa vurulu lazerler şeklinde kendi içerisinde ikiye ayrılır. Süper-vurulu tabiri ise karbondioksit lazerlere özgü bir terimdir. Karbondioksit lazerler, çok kısa süreli vurular yapması sayesinde hedef doku etrafında oluşabilecek termal hasarı sınırlandırır. Çoğu kromoforun kısa termal gevşeme zamanına sahip olması nedeni ile vurular halinde çalışan lazerlerin kutanöz lazer cerrahisinde daha uygun olduğu düşünülmektedir (284).

2.4.1 Ekzimer Lazer

Monokromatik ışık yayan 308 nm dalgaboyunda bulunan ekzimer lazerin ve aynı dalga boyunda ışıyan lazer dışı lambaların klinik kullanımı ile 311-313 nm dalga boylu dar bant UVB'nin klinik kullanım alanları benzerlik göstermektedir. Ekzimer lazerin şu an için sadece psoriasis tedavisinde FDA onayı bulunmakla birlikte (21), stabil vitiligo, atopik dermatit, alopesi areata, kutanöz T hücreli lenfoma, liken planus, granüloma anulare ve skleroderma gibi hastalıkların tedavisinde başarılı olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmektedir (46, 290). Lokalize vitiligo lezyonlarında ve tüm vücut dar bant UVB tedavisinin yan etkilerinden kaçınılmak istenilen durumlarda hedefe yönelik fototerapi imkanı ile oldukça faydalı yanıtlar sağladığı bildirilmektedir (8). Ekzimer lazer, konvansiyonel dar bant UVB cihazlarına göre daha kısa sürede daha yüksek miktarda UVB yaymaktadır. Bu nedenle de diğer tedavilere yanıtı olmayan ve skalp, palmar bölge, plantar bölge, diz ve dirsek gibi zor bölgelerde yerleşen lezyonların tedavisinde fayda sağlamaktadır (291). Çalışmalarda haftada 2-3 seans yapılan uygulamaların süresi 4-36 hafta arasında değişmektedir. Tedavi edilen lezyonlarda %75 üzerinde repigmentasyon düzeyi, hastaların %15-50'sinde bildirilmiştir. Yüz, boyun ve gövde lezyonlarının, ekstremitelere göre daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir. Deri fototipi III-IV olan hastalarda, I-II olan hastalara göre tedavi yanıtının daha yüksek bildirilmiştir (21).

2.4.2 Ablatif Olmayan Lazerler

Dermatolojide lazer ile cilt yenilenmesinde, kırışıklık ve skarların tedavisinde, ablatif olmayan, yarı-ablatif ve ablatif lazer sistemleri kullanılmaktadır. Ablatif olmayan lazerler, elektromanyetik spektrumda 1000-1500 nm arasında yer almaktadır. Ablatif olmayan lazerler için hedef kromoforlar, derin dermiste bulunan su, dermal vasküler yapılar ve dermal kollajendir. Ablatif olmayan lazer dalga boyunun, yüzeysel su tarafından absorpsiyonu ablatif lazerlere oranla zayıftır (289). Hedef kromoforlarının dermiste bulunması nedeniyle, ablatif olmayan lazerler epidermiste herhangi bir hasar yaratmazken, dermiste yara oluşumuna neden olarak kollajen yeniden düzenlenmesini uyarırlar (292, 293).

Cilt yenilenmesi için kullanılan ablatif olmayan lazer ve ışık sistemleri üç grupta incelenebilir. İlk grup potasyum titanil fosfat lazer, vurulu boya lazer ve uzun vurulu boya lazer gibi vurular halinde çalışan vasküler lazerlerden oluşmaktadır. İkinci grup, kızılötesi dalga boyunda çalışan 1064 nm Neodymium-doped:Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG), 1320 nm Nd:YAG, 1450 nm Diode ve 1540 nm Er:glass lazerlerden oluşmaktadır. Yoğun atımlı ışık kaynakları (IPL) ise üçüncü grubu oluşturmaktadır. Yoğun atımlı ışık lazerleri, 400-1200 nm dalga boyu arasında yer alan polikromatik özellikte esasen lazer olmayan bir ışık sistemidir (284, 294).

2.4.3 Ablatif Lazerler

Tıpta ablasyon, vücudun bir parçasının cerrahi olarak çıkartılması ya da radyofrekans kataterleri veya lazerler ile dokunun tamamının ya da bir kısmının uzaklaştırılması olarak tanımlanmaktadır. Lazerler ile sağlanan ablasyonda, lazer ışığının hedef kromoforlarca absorbe edildikten sonra termal, mekanik veya kimyasal diğer enerji formlarına dönüştürülmesi etkili olmaktadır.

Ablatif lazerler, dermatolojide yüzde fotoyaşlanma ve kırışıklıklar, diskromi ve atrofik skarların tedavisinde başarılı ile kullanılmaktadır. Dermatolojide bu amaçla kullanılan ablatif lazerler, vurulu veya devamlı-tarayıcı dalgalar ile çalışan 10,600 nm karbondioksit ve 2940 nm Er:YAG lazerlerdir (289). Bu dalgaboylarında en güçlü absorpsiyon gösteren kromofor 'su'dur. Bu sayede su içeriği yüksek olan epidermis buharlaşırken, dermiste yara iyileşme süreci başlar ve kollajen sentezi uyarılır.

Kollajende meydana gelen büzüşmenin ve yeniden düzenlenmenin, ablasyon yapan lazerlerin uzun dönem klinik etkilerini sağlayan en önemli iki faktör olduğu düşünülmektedir. Dermal sıcaklık 55°-62°C düzeyini aştığında, peptidler arası bağlantılarda konformasyonel değişiklikler olmaktadır. Kollajenin üçlü heliks yapısı üçte biri uzunluğuna iner. Ayrıca düz kas aktinlerinde artışın meydana getirdiği kontrakte yapı, kollajen için iskelet görevi görür ve yaranın yeniden düzenlenme fazında kollajen bu iskelet çatı üzerinde birikir (284).

Lazer ile cilt yenileme başlıca seboreik keratoz, verruka vulgaris, ksantelezm, sebase bez hiperplazisi, siringom, trikoepitelyoma gibi benign epidermal, dermal ve adneksiyal lezyonlarda, aktinik keylit, aktinik keratoz, bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi premalign ve malign lezyonlarda, akne, travma, yanık, cerrahi gibi nedenler ile oluşmuş skarlarda, blefaroplasti ve yüz germe gibi insizyonel ve eksizyonel operasyonlarda kullanılmaktadır. Bunlar dışında rinofima, hipertrofik skar ve keloid, piyoderma gangrenozum ve nekrobiyozis lipoidika tedavisinde de başarılı yanıtlar elde edildiğine dair çalışmalar bildirilmiştir (284, 295-301).

Erbium: doped Yttrium-Aluminium-Garnet Lazer

Er:YAG lazer, deri yenilenmesinde ve skarların tedavisinde kullanılan, 2940 nm dalgaboyu ile kızılötesi spektrumunda çalışan bir ablatif lazerdir. Er:YAG lazerin suyu absorbe etme kapasitesi karbondioksit lazere göre 16 kat fazladır. Bu nedenle karbondioksit lazere göre derinin daha yüzeysel tabakalarında etki oluşturabilmektedir. Genel etkililik düzeyleri, karbondioksit lazere çok benzemesine karşın karbondioksit lazerlerin daha üstün olduğu belirtilmektedir. Karbondioksit lazer ile kıyaslandığında Er:YAG lazer ile ağrı, eritem, ödem gibi yan etkiler daha az gözlenmekte ve iyileşme daha kısa sürmektedir (284, 289).

Karbondioksit Lazer

Karbondioksit lazer, 10,600 nm dalgaboyunda yer alan ve dokudaki suyu kromofor olarak hedef alan ablatif bir lazer sistemidir. Karbondioksit lazerlerin vuru süresi 1 milisaniyeden kısadır. Er:YAG lazer ile cm²'ye düşen enerji 2-5 mikrometre derinliğe penetre olurken, karbondioksit lazer ile 20-60 mikrometre derinliğe kadar

ilerleyebilmektedir. Daha derin doku penetrasyonu yapması, dermal yeniden yapılanma açısından karbondioksit lazeri daha üstün kılmaktadır (284).

Önceden kullanılan devamlı akım yaratan karbondioksit lazer cihazları, enerji absorpsiyonun ve dağılımının kontrolsüz olması nedeni ile termal nekroz ve skarlaşmaya neden olmaktadır. Ayrıca yoğun ödem, eritem ve hiperpigmentasyon gibi komplikasyonlar daha sık gözlenmekteydi. Bu nedenle komplikasyonları azaltmak ve iyileşme süresini kısaltmak için fraksiyonel lazer sistemleri geliştirilmiştir.

Fraksiyonel lazer teknolojilerini, konvansiyonel lazerlerden ayıran önemli özellikleri bulunmaktadır. Öncelikle, ablatif olan ve olmayan lazer sistemleri ‘katmanlar’ halinde termal ısınma zonları oluşturmakta iken, fraksiyonel lazerler 50-150 mikrometre çapında ve 0-550 mikrometre derinliğinde eliptik şekilli ‘mikrotermal bölgeler’ (MTB) olarak adlandırılan mikroskobik düzeyde ısınma sütunları oluşturmaktadır. Yani bu lazer sistemi deriye uygulandığında derinin belli bir bölümünü etkiler ve bazı alanlar ise sağlam yani uygulama alanı dışında kalır. Uygulamadan etkilenen deride kontrollü hasar oluşturulurken, sağlam kalan deriden gelen hücreler ise termal hasarın etkilerini onarmada rol almaktadır (37). Fraksiyonel lazerlerin ikinci önemli özelliği ise tüm epidermisi hasarlayan ablatif lazerler ve epidermisi hasarlamadan dermiste termal hasar yaratan ablatif olmayan lazerlerin aksine, hem epidermiste ve hem de dermiste kısmi hasar oluşturmalarıdır. Fraksiyonel lazerler ile her seansta uygulama alanının yaklaşık %20’si etkilendiği için bu lazer sistemleri ‘yarı-ablatif lazerler’ olarak da adlandırılmaktadır (37, 302, 303).

Tüm bu nedenlerle düşük yan etki profili ile yüksek enerjili, vurular halinde çalışan fraksiyonel karbondioksit lazerler, yüz gençleştirmede ve dermal yeniden yapılanmada altın standart olarak kabul edilmektedir (284). Fraksiyonel karbondioksit lazerler akne skarları, cerrahi sonrası skarlar ve gebelikte gözlenen strialarda da başarı ile kullanılmaktadır (289, 304).

2.4.4 Lazer Aracılı İlaç Emilimi

Deri, dışardan gelen yabancı maddelere karşı oldukça önemli bir bariyer görevi görmektedir. Bu nedenle çoğu zaman stratum korneum tarafından topikal

ilaçların biyoyararlanımı %1-5 civarında sınırlandırılmaktadır. Son dönem çalışmalar ablatif olan lazerler ile sağlanan epidermal ve dermal hasarın, ablatif olmayan lazerler ile elde edilen epidermis altındaki termal hasarın ve fraksiyonel lazerler ile elde edilen MTZ bölgelerinin topikal ilaçların deri penetrasyonunu arttırdığını göstermiştir. Fraksiyonel lazerlerin yarattığı hasar bölgelerinin ablatif lazerlere kıyasla daha küçük olması önemli bir avantajı olarak belirtilmektedir. Lazer uygulamaları sonrası topikal ilaçların emilimi hücreler arası alandan, direk hücre içerisinden veya foliküler ve bez yapılar sayesinde olmak üzere 3 ana yolla gerçekleşebilmektedir. Bu amaçla daha önce Er:YAG lazer uygulamaları sonrası 5-aminolevulinik asit, metotreksat, 5-fluorourasil, opioid analjezikler, minosiklin, difenilsiklopropenon, vitamin C düzeylerinin ve karbondioksit lazer uygulamaları sonrası triamsinolon asetonid, timolol ve vitamin C düzeylerinin dokuda artmış olarak saptandığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir.

Lazer aracılı ilaç emilimi çoğu topikal formülasyonun hedef dokuda yüksek emilimini sağlayan, tedavi süresini hızlandıran, daha düşük dozların uygulanma avantajı sayesinde yan etki profilini sınırlandırabilen yeni bir tedavi yöntemi olarak görünmekle beraber güvenlik, dozajlama, yan etkiler ve etkileri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (305).

2.4.5 Karbondioksit Lazer ve Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon

Postinflamatuvar hiperpigmentasyon, kutanöz hasara karşı oluşan kusurlu bir patofizyolojik yanıttır. Karbondioksit lazer uygulaması sonrası %20-30 oranında postinflamatuvar hiperpigmentasyon gözlemlendiği bildirilmiştir. Hastaların %5-10 kadarında lazer sonrası gelişen pigmentasyon yan etkisi tedaviye yanıtız seyretmekte ve ömür boyu devam etmektedir (39).

Postinflamatuvar hiperpigmentasyonun şiddeti, hasarlanan deride inflamasyonun düzeyi ve dermaepidermal bileşke hasarının şiddeti ile ilişkilendirilmektedir. Lazer işlemi sırasında uygulanan kontakt soğutmanın, eritem ve ödemi azaltarak epidermisi koruduğu ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon riskini düşürdüğü bilinmektedir. Aynı bölgeye sekiz atımdan fazla uygulama yapılması, lazerlerin 1-2 hafta gibi kısa aralıklarla uygulanması ve uygulama sonrası özellikle ilk 2 hafta içinde güneş maruziyeti olması postinflamatuvar

hiperpigmentasyon riskini arttırmaktadır. Pigmentasyon riskini arttıran bir diğer durum da yüksek termal hasardır. Hem enerji hem de dansite, yüksek termal hasarın ortaya çıkmasında önemli olmakla beraber, dansitenin daha baskın rol oynadığı düşünülmektedir. (40, 41). Yüksek deri fototipine sahip bireylerde, düşük deri fototipine sahip bireylere göre postinflamatuvar hiperpigmentasyona daha sık rastlandığı belirtilmiştir (306).

2.4.6 Karbondioksit Lazer ve Melanogenezis

İlk olarak Bayoumi ve arkadaşları, ablatif lazerler ile yapılan dermabrazyon sonrasında dar bant UVB ışığının ve topikal kortikosteroidlerin derin dermise daha fazla ulaşabileceğini ve bu sayede melanosit kök hücrelerinin daha fazla uyarılacağını öne sürmüştür. Yaptıkları çalışmada, simetrik depigmente yamalardan dar bant UVB ile birlikte Er:YAG lazer uygulanan yamalarda %50 ve üzeri repigmentasyon oranlarının sadece dar bant UVB tedavisi uygulanan yamalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (33). Anbar ve arkadaşları, dar bant UVB tedavisine eklenen Er:YAG lazer ve topikal 5-fluorourasil krem tedavisinin, tek başına dar bant UVB tedavisine göre daha başarılı olduğunu bildirmiştir (34). Shin ve arkadaşları, ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer ve dar bant UVB tedavisinin birlikte etkililiğini değerlendirmiştir. İki ay ara ile 2 seans karbondioksit lazer uygulanmasının, dar bant UVB'nin vitiligodaki etkililiğini arttırdığı bildirilmiştir (35). Helou ve arkadaşları karbondioksit lazer tedavisinin ardından günlük iki saatlik güneşe maruz kalmanın vitiligoda olumlu sonuçlar yarattığını göstermiştir (36).

Akral vitiligolu hastalarda yapılan bir çalışmada, 5-fluorourasil krem ile karbondioksit lazerin birlikte kullanımının karbondioksit lazerin tedavi etkililiğini arttırdığı gösterilmiştir (307). Bir diğer çalışmada, tüm simetrik vitiligo yamalarına karbondioksit lazer ile birlikte dar bant UVB uygulanmıştır. Lazer sonrası topikal betametazon solüsyon uygulanan taraftaki yamalarda pigmentasyon düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (180). Her iki el dorsumuna dar bant UVB tedavisi ve %0,05 topikal klobetazol propionat uygulanırken, tek eldeki yamalara on seans karbondioksit lazer eklenen bir çalışmada mükemmel repigmentasyon yanıtı lazer eklenen grupta eklenmeyen gruba kıyasla oldukça yüksek oranda elde edilmiştir (280). Segmental olmayan vitiligolu 14 hastanın

simetrik yüz lezyonlarında ise hedefe yönelik UVB tedavisine eklenen karbondioksit lazer tedavisinin repigmentasyona ek katkı sağlamadığı bildirilmiştir (179). Tedaviye dirençli el lezyonları olan hastalarda ise %0,05 betametazon ve %2,0 salisilik asit tedavisine eklenen karbondioksit lazer tedavisi repigmentasyon oranlarını arttırmıştır (308). Bir başka çalışmada ise dar bant UVB tedavisinin ablatif fraksiyonel lazerler ile kombinasyonunun, ablatif olmayan lazerler ile kombinasyonuna göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (281).



3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Çalışma Takvimi

Haziran 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalar arasından yaygın vitiligo tanısı alanlar değerlendirmeye alındı. Aşağıda belirtilen kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya kabul edildi. Bu çalışmanın ek takip süresi Kasım 2016 tarihinde sonlandırıldı.

3.1.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

1. 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olmak
2. Yaygın vitiligo tanısı almak
3. Hastalık süresinin ≥ 2 yıl olması
4. Vitiligo lezyonlarının en az 6 aydır sabit olması
5. Vücut yarısına simetrik yerleşen en az 1 çift vitiligo lezyonu bulunması
6. En az 3 aylık dar bant UVB fototerapisine “yanıtsız” olmak
7. En az 6 aylık dar bant UVB fototerapisine “yetersiz yanıt” vermek
8. Dar bant UVB tedavisi naif vitiligo hastası olmak
9. Diğer vitiligo tedavilerine yanıtsız olmak ya da yetersiz yanıt vermek
10. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalamak

3.1.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Gebe veya emziriyor olmak
2. Keloid ve/veya hipertrofik skar hikayesi olmak
3. Melanom ve/veya melanom dışı deri kanseri tanısı olmak
4. Fotosensivite hikayesi olmak
5. Segmental vitiligosu olmak
6. Aktif vitiligosu olmak

3.2 Tedavi Rejimi

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne çalışmanın başlangıcından çalışmanın sonuna kadar tüm vücut dar bant UVB fototerapisi uygulandı. Dar bant UVB fototerapi seansından hemen önce olmak üzere, daha önce belirlenen simetrik vitiligo yama çiftlerinden birine 2 haftada bir kez olmak üzere fraksiyonel karbondioksit lazer tedavisi eklendi.

3.2.1 Dar Bant UVB Tedavi Rejimi

Tüm hastalara dar bant UVB tedavisi, Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesinde vitiligoda dar bant UVB standart tedavi protokolüne göre Waldmann marka UV7001K model (230V/50Hz) (Waldmaan Medizintechnik, Gevels-berg, Almanya) fototerapi kabininde uygulandı. Kabinde bulunan 40 adet 180 cm uzunluğundaki Philips-TL 100W/01 (Eindhoven, Hollanda) dar bant UVB lambası 310-315 nm ana emisyon aralığında çalışmaktaydı. Lambaların gücü, çalışma süresi boyunca fototerapi cihazı tarafından yapılan otomatik ölçümlere göre 5 ile 10 mW/cm² arasında kaydedildi. Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesi vitiligoda dar bant UVB standart tedavi protokolüne göre bu çalışmada başlangıç dozu belirlenmesinde minimal eritem doz (MED) hesaplaması yerine deri fototipine uygun doz ayarlaması yöntemi kullanıldı. Tüm hastalardan alınan güneş altında yanma ve bronzlaşma hikayesine dayanarak Tablo 3.1'de gösterildiği şekilde deri fototipi belirlendi. Deri fototipi I-II olan hastalarda 100 milijoule, deri fototipi III-V olan hastalarda 250 milijoule enerji dozu ile haftada 3 seans olacak şekilde tedaviye başlandı. Dar bant UVB seansları sırasında tüm erkek hastaların genital bölgesi, tüm kadın hastaların meme uçları, yüzde vitiligo yaması olmayan tüm hastaların yüzleri uygun bir kumaş örtü ile, nevüsler ise yapışkanlı alimünyum folyo ile kapatıldı. Tedavi başlangıcından itibaren 4. aya denk gelen 50. dar bant UVB seansında tüm hastalarda ilk yanıt değerlendirmesi yapıldı. Repigmentasyon yanıtı elde edilen hastalarda tüm vitiligo yamalarının %70'i repigmente olduktan sonra sırasıyla haftada 2 ve haftada 1 seans dozlarına düşülerek en fazla 300 seans olacak şekilde dar bant UVB tedavisi tamamlandı. Hastalara her seansta uygulanacak dar bant UVB tedavi dozu Tablo 3.2'de gösterildiği şekilde ayarlandı.

Tablo 3.1. Fitzpatrick Deri Fototiplerinin Belirlenmesi (309).

Deri Fototipi	
I.	Her zaman yanar, asla bronzlaşmaz
II.	Her zaman yanar, bazen bronzlaşır
III.	Bazen yanar, bazen bronzlaşır
IV.	Bazen yanar, orta düzeyde kolay bronzlaşır
V.	Asla yanmaz, her zaman bronzlaşır
VI.	Kahverengi derili

Tablo 3.2. Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Fototerapi Ünitesi'nde Vitiligoda Uygulanan Dar Bant UVB Tedavi Protokolü

1. Deri fototipi belirlenmesi	
2. İlk seans:	
a) Deri fototipi I-II	100 milijoule, 3 seans/hafta
b) Deri fototipi III-V	250 milijoule, 3 seans/hafta
3. Daha sonraki seanslar:	
a) Bir iki günde gerileyen hafif eritem	Haftalık %10 doz artışı
b) Sınırları belirgin eritem varlığı	Önceki doza geri dönülmesi
c) Ağrılı eritem veya bül varlığı	Birkaç seans atlanması, eritem geriledikten sonra bir önceki dozun %50'si ile devam edilmesi
d) Repigmentasyon adacıklarının gözlenmesi	Doz sabitlenmesi
4. Dar Bant UVB 50. seansında yanıt değerlendirilmesi	
a) Vitiligo yamalarının %70'nin repigmente olması	Sırasıyla haftada 2 seans ve sonra haftada 1 seansa düşülmesi

3.2.2 Karbondioksit Lazer Tedavi Rejimi

Lazer uygulamaları, Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Kozmetoloji ve Lazer Ünitesi'nde bulunan Lutrionic marka ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer (eCO2 plus™, Goyang, Kore) ile gerçekleştirildi.

Ünitemizde karbondioksit lazer uygulamaları için 500, 300 ve 120 mikrometre prob çapları bulunmaktaydı.

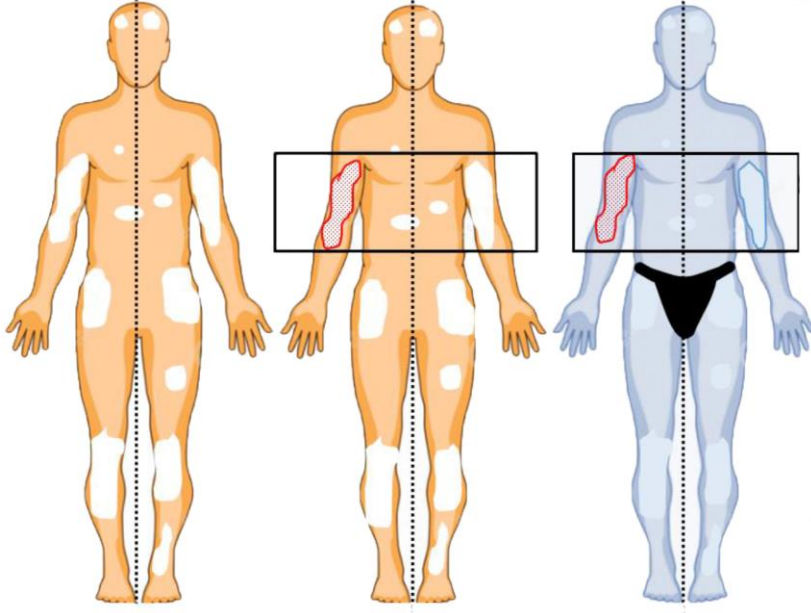
Lazer eklenecek yamanın belirlenmesi

Hastaların vücudu sol ve sağ yarı şeklinde hayali bir çizgi ile vertikal olarak ikiye bölündü. Her hasta için her iki vücut yarısında simetrik yerleşen en az 1 en fazla 4 adet simetrik yama çifti çalışmaya dahil edildi. Simetrik yerleşimli yama çiftlerinin belirlenmesi Şekil 3.1’de şematize edilmiştir. Simetrik yama çiftlerinden rastgele olarak belirlenen birine karbondioksit lazer tedavisi eklenirken diğerine lazer uygulanmadı.

Lazer Parametreleri

Ablatif fraksiyonel lazer 2 hafta aralıklar ile toplam 12 hafta süreyle simetrik yama çiftlerinden rastgele seçilen birine eklendi. Lazer uygulamaları 0., 2., 4., 6., 8., 10., 12. haftalarda olmak üzere toplam 7 seans olacak şekilde gerçekleştirildi. Uygulamalarda 120 mikrometre çap ve 8 mm tarama modu kullanıldı. İlk seansta 50 milijoule/cm² enerji, 30 watt güç ve 50 MTB/cm² dansite ile lazer uygulandı. Enerji en yüksek 100 milijoule/cm² ve dansite en yüksek 200 MTB/ cm² dozlarına kadar artırıldı.

Lazer işleminden önce 5 mg/g lidokain ve 25 mg/g prilokain içeren topikal anestezi EMLA %5 krem® uygulandı. Topikal anestezi kremin etkisini arttırmak amacı ile üzeri streç film ile kapatıldı. Oklüzyon altında 30 ila 60 dakika bekletildi. Lazer uygulamasını takiben, ihtiyaç duyan hastalarda uygulama alanına 10 dakikaya varan sürelerde soğuk uygulama yapıldı.



Şekil 3.1. Simetrik yama çiftlerinin belirlenmesi ve tedavi rejimi

Şekilde sırasıyla vücudun hayali vertikal çizgi ile bölünerek sağ-sol vücut yarısında çalışmaya dahil edilecek simetrik yama çiftlerinin belirlenmesi, lazerin simetrik yama çiftlerinden sadece birine eklenmesi ve dar bant UVB tedavisinin tüm vücuda uygulanması şematize edilmiştir. Şekilde kırmızı renk lazer tedavisini, mavi renk tüm vücut dar bant UVB tedavisini temsil etmektedir.

3.3. Değerlendirme Ölçütleri

3.3.1 Repigmentasyonun Değerlendirilmesi ve Fotoğraflama

Tüm fotoğraflamalar Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Tüm Vücut Ben Haritalama Ünitesi'nde bulunan dijital dermatoskop (FotoFinder Dermoscope™) ile gerçekleştirildi. Tedavi ile yamalarda elde edilen repigmentasyon puanı Tablo 3.3'te gösterildiği şekilde değerlendirildi. Bu değerlendirme her bir yama için başlangıça göre kendi içinde ve her bir yama çifti için birbiri ile karşılaştırmalı olarak fotoğraflar üzerinden yapıldı. Hastaların

vücudunda belirlenen simetrik yama çiftleri, çalışma başlangıcında, sonunda ve her lazer seansı öncesinde olmak üzere toplam 8 defa aynı mesafeden, aynı ortamda, aynı ışıklandırma altında ve aynı araştırmacı tarafından tüm vücudu içerecek şekilde uzaktan ve sadece simetrik yama çiftlerini içerecek şekilde yakından fotoğraflandı. Fotoğraflamalar ek takip süresi boyunca takip edilen hastalar için 20., 24., 28., 36., 48. ve 60. haftalarda da sürdürüldü.

Repigmentasyon değerlendirmesi için 'Diffmg Resim Karşılaştırma Programı, 1.4 sürümü' ile fotoğraflar bilgisayar ekranında yan yana getirildi. Lazer seansı öncesi ve çalışma sonundaki fotoğraflar her defasında başlangıç fotoğrafı ile yan yana getirilerek karşılaştırıldı. Repigmentasyon değerlendirmesi için başlangıçta tüm yamaların repigmentasyon puanı ve yüzdesi '0' olarak kabul edildi. Tablo 3.3'te görüldüğü üzere tedavi ile depigmente yamanın başlangıca göre %1-24 oranında repigmente olması 'minimal yanıt' olarak değerlendirildi ve repigmentasyon puanı 1 olarak belirlendi. Depigmente yamanın başlangıca göre %75 ve üzerinde repigmente olması 'mükemmel yanıt' olarak değerlendirildi ve repigmentasyon puanı 4 olarak belirlendi. Bu çalışmada depigmentasyon alanının genişlemesi durumu 'kötüleşme' olarak değerlendirildi ve puanı -1 olarak belirlendi.

Tablo 3.3. Repigmentasyon puanı, yüzdesi ve yanıtı

Repigmentasyon Puanı	Repigmentasyon Yüzdesi	Repigmentasyon Yanıtı
0	% 0	Yanıtsızlık
1	% 1-24	Minimal yanıt
2	% 25-49	Orta düzey yanıt
3	% 50-74	İyi yanıt
4	> %75	Mükemmel yanıt
-1	-% 1-25	Kötüleşme

Tanımlar

Çalışma Başlangıcı: Lazer uygulamasının dar bant UVB tedavisine eklendiği ilk seansı tanımlamaktadır.

Lazer Eklenen Dönem: Haftada 3 gün tüm vücut dar bant UVB tedavisine lazer seanslarının eklendiği 12 haftalık süreci tanımlamaktadır.

Takip Süresi: Lazer eklenen dönem sonlandıktan sonra, hastaların 4 hafta süre ile takip edildiği dönemdir. Bu dönemde tüm hastalar dar bant UVB tedavilerine aynen devam etmektedirler.

Çalışma Sonu: Lazer eklenen 12 haftalık dönem ve 4 haftalık takip süresinin tamamlandığı an çalışma sonu olarak isimlendirildi. Çalışma başlangıcından çalışma sonuna kadar geçen süre 16 hafta idi.

Ek Takip Süresi: Çalışma sonundan itibaren hastaların büyük bir kısmının haftada 3 gün dar bant UVB tedavisine devam ettikleri 20 haftalık dönem, ek takip süresi olarak isimlendirildi. Çalışma başlangıcından ek takip süresi sonuna kadar geçen süre 36 hafta idi.

Daha İyi Tedavi Yanıtı: Repigmentasyon puanının bir yamada diğer yamadan ≥ 1 puan yüksek olması daha iyi tedavi yanıtı olarak değerlendirildi.

3.4 VASI Skorunun Hesaplanması

Çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda her hastanın VASI skoru literatürde daha önce belirtildiği şekilde hesaplandı (174).

3.5 Ağrı Şiddetinin Değerlendirilmesi

Her hastada, Ek 1’de yer alan görsel ağrı skalası üzerinden lazer uygulaması sırasında ve takip eden ilk günde hissedilen ağrı şiddeti sorgulandı. Hiç ağrı olmaması durumu ‘0’ ve dayanılamayacak şiddette ağrı olması durumu ‘10’ puan olacak şekilde tüm hastalar ağrı şiddetini 0-10 puan arasında değerlendirdi.

3.6 Hasta Takip Formu

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve medikal bilgileri, vitiligonun ortaya çıkmasında rol oynayabilecek tetikleyiciler, aile hikayesi, hastanın deri fototipi ve dermatolojik muayene bulguları, VASI skorları, ağrı şiddet skorları, lazer sonrası gözlenen yan etkiler ve lazer uygulama parametreleri ile ilgili bilgilerinin kayıt edildiği ve vitiligo yamalarının vücut figürü üzerine işaretlendiği hasta takip formu Ek 2’de izlenmektedir.

3.7 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median [min-maks] ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Her hastanın aynı sayıda tedavi programı almadığı durumlarda grup içi ve gruplar arası farklılıklar genelleştirilmiş eşitlik kestirimleri yöntemi (Generalized Estimating Equations – GEE) ile belirlendi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

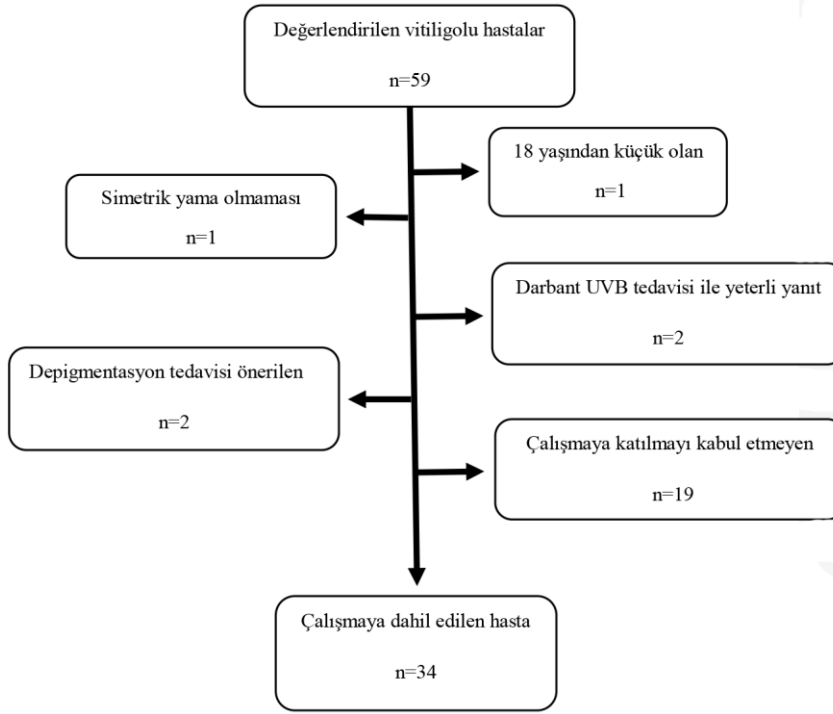
3.8 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Ek 3'te yer alan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.05.2015 tarihinde 2015/05-14-KA-15012 karar numarası ve Ek 4'te yer alan Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 05.06.2015 tarihinde 1729497 sayılı işlem takip numarası ile onay alındı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi. Ek 5'te yer alan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (18.05.2015 tarihli, versiyon no:2) hastalar ve araştırmacı tarafından imzalandı. Endikasyon dışı uygulama nedeni ile çalışmada yer alan tüm hastalar sigortalandı. Sigorta poliçesi Ek 6'da yer almaktadır. (27.04.2015 tarihli sigorta poliçesi, MAPFRE genel sigorta, No:49067428)

Bu çalışmada EMLA %5 krem® temini ve hastaların sigortalanması için gerekli destek, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sağlanmıştır. (Proje no:6412, proje kodu: THD-2015-6412)

4. BULGULAR

Haziran 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalar arasından yaygın vitiligo tanısı alan 59 hasta değerlendirildi. Bu hastalar arasından kabul edilme kriterlerini karşılayan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı kalan hastalara dair bilgiler Şekil 4.1’de izlenmektedir.



Şekil 4.1. Değerlendirilen vitiligolu hastalar ve çalışmaya dahil edilenler

4.1 Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 21’i (%61,8) kadın, 13’ü (%32,8) erkekti. Kadın hastaların erkek hastalara oranı 1,6 idi. Ortalama yaş $38,50 \pm 12,31$ yıl, aralık 18-60 yaş idi. Ortalama hastalık süresi $10,41 \pm 7,73$ yıl, ortanca 7,76 yıl ve aralık 2-

31 yıl idi. Ortalama hastalık tanı yaşı $28,08 \pm 15,318$, ortanca 27 ve aralık 5-57 idi. Hastaların 12'si (%35,2) 20 yaşından önce, 23'ü (%67,6) 30 yaşından önce ve 26'sı (%76,4) 40 yaşından önce vitiligo tanısı almış idi.

Hastaların 3'ünde vitiligo lezyonları ortaya çıkmadan önce fiziksel travma geçirme hikayesi mevcuttu. Üç hastanın birinde masaya çarpma sonucu dirseklerde, birinde ağır cisim düşmesi sonucu ellerde ve diğerinde yere düşme sonucu dizlerde ve dirseklerde vitiligo lezyonlarının ortaya çıktığına veya genişlediğine dair öykü alındı. Hastaların 28'inde (%82,4) vitiligo öncesinde emosyonel stres öyküsü tespit edildi. Yirmi sekiz hastanın 9'unda (%32,1) emosyonel stres yakın birinin ölümü, 9'unda (%32,1) ailevi veya maddi sıkıntı, 6'sında (%21,4) kişisel ya da ailevi medikal sorunlar ve 4'ünde (%14,2) okul veya sınav stresi nedeni ile ortaya çıkmış idi.

Vitiligo lezyonları ortaya çıkmadan önce hastaların 7'sinde (%20,5) güneş yanığı, 1'inde şiddetli enfeksiyon, 6'sında (%17,6) kronik basınç maruziyeti olduğuna dair hikaye alındı. Kronik basınç maruziyeti olan hastalardan 1'inde kemer kullanımı, 4'ünde sıkı sütyen askısı ve 1'inde saat kordonu ile ilişkili öykü alındı. Hiçbir hastada aşılama, ilaç maruziyeti ve mesleki kimyasal maruziyet öyküsü saptanmadı. Hormonal değişim ile vitiligonun ortaya çıkışı arasındaki ilişkinin sorgulanmasında bir hastada puberte ve 9 hastada gebelik (%26,5) hikayesi mevcut iken menapoz hikayesi hiçbir hastada alınmadı. Vitiligo öncesinde gebelik hikayesi, kadın hastaların % 45'inde tespit edildi.

Hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler

Önceki tedaviler	Hasta sayısı ve yüzdesi (%)
Dar bant UVB	22 (%64,7)
Topikal kortikosteroid	21 (%61,8)
Topikal kalsinörin inhibitörü	20 (%58,8)
Topikal vitamin D analogu	5 (%14,7)
İntramusküler kortikosteroid	5 (%14,7)
Topikal katalaz/psödokatalaz	4 (%11,8)
Antidepresan	3 (%9,1)
Oral antioksidan	2 (%5,9)
Psöralen UVA	2 (%5,9)
Ekzimer lazer	1 (%2,9)
Psikolojik destek tedavisi	1 (%2,9)
Oral minipuls steroid	0 (%0)
Depigmentasyon tedavisi	0 (%0)
Cerrahi tedavi	0 (%0)

Eşlik eden sistemik hastalıklar ve klinik durumlar içerisinde Hashimoto hipotiroiditi 11 (%32,4), B12 eksikliği 9 (%26,5), halo nevüs 5 (%14,7), kronik gastrit 4 (%11,7), hipertansiyon 3 (%8,8), işitme azlığı 3 (%8,8) ve insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus 1 hastada bulunmakta idi. Tip 1 diyabetes mellitus hiçbir hastada saptanmadı. Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar ile seyreden sendrom (MELAS), nöbet hikayesi ve tek taraflı görme kaybı hepsi aynı hastada olmak üzere 1 hastada saptandı. Hastaların hiçbirinde alopesi areata, Graves hastalığı, Addison hastalığı ve poliendokrin sendrom tanısı bulunmamaktaydı. Vitiligo başlangıcından sonra bir dönem spontan repigmentasyon gözlenen 2 hasta (%5,8) mevcuttu.

Tiroid replasman tedavisi alan 8 (%23,5) hasta vardı. Bunların 8'i de Hashimoto hipotiroiditi tanısı ile takip ediliyordu. Tiroid replasman tedavisi alan hastalar, Hashimoto hipotiroiditi olan 11 hastanın %72,7'si idi. Oral antidiyabetik alan 1 hasta, B12 replasman tedavisi alan 7 hasta (%20,6), oral proton pompa inhibitörü tedavisi alan 4 hasta (%11,8), antihipertansif tedavi alan 3 hasta (%8,8), oral kontraseptif kullanan 3 hasta (%8,8) ve antidepresan kullanan 3 hasta (%8,8) bulunmaktaydı. Hastaların hiçbirisi son 6 ay içerisinde retinoid kullanmamıştı.

Hastaların 22'sinde (%64,7) ailede vitiligo hikayesi mevcuttu. Hastaların 11'inin (%32,4) birinci derece akrabalarında, 9'unun (%26,5) ikinci derece akrabalarında ve 2'sinin üçüncü derece akrabasında vitiligo hikayesi bulunmaktaydı. Hastalar vitiligo tanı yaşına göre 20 yaş öncesi, 30 yaş öncesi ve 40 yaş öncesi olarak gruplandırıldığında hiçbir grupta vitiligo tanı yaşı ile ailede vitiligo eşlik etme sıklığı arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. (Sırasıyla, $p=0,471$, $p=0,249$, $p=0,678$)

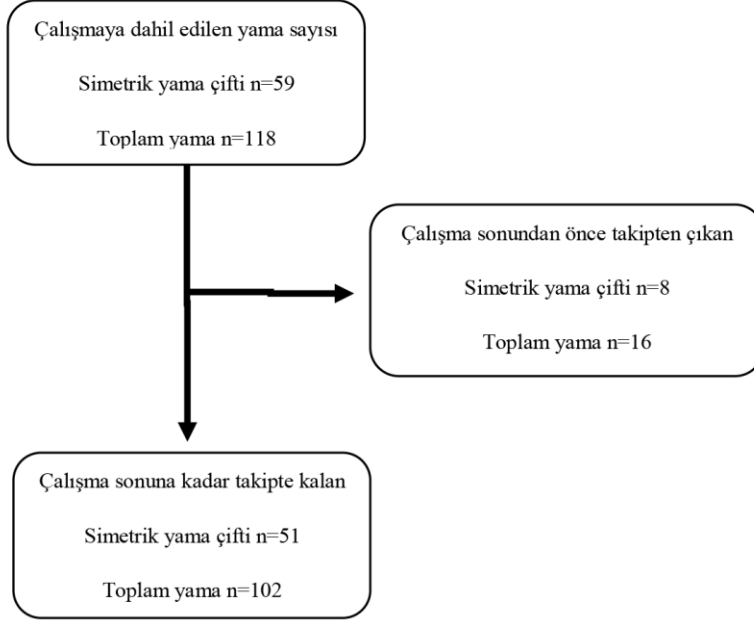
Hastaların Fitzpatrick deri fototipleri 14 (%41,1) hastada tip III, 9 (%26,4) hastada tip IV, 7 (%20,5) hastada tip II, 3 (%8,8) hastada tip V ve 1 hastada tip I olarak belirlendi.

Hiçbir hastada kişisel melanom hikayesi saptanmadı. Bir hastada ailede deri kanseri hikayesi mevcuttu. Hastaların 29'unda (%85,3) 25 ya da daha az sayıda nevüs, 3'ünde (%8,8) 25-50 arasında nevüs ve 2'sinde 50-100 arasında nevüs eşlik etmekteydi.

Hastaların 8'i (%23,5) sigara içmekteydi ve 5'i (%14,7) sosyal alkol tüketicisi idi. Hastaların 4'ü (11,8) yılda 3'den sık uçuk çıkarmakta iken 6'sında (%17,6) son 3 ay içerisinde uçuk çıkarma hikayesi mevcut idi. Hastaların vitiligo yamalarının yerleşim yerleri ve sıklığı Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Vitiligo yamalarının yerleşim yerlerine göre dağılımı

Yerleşim yeri	Hasta sayısı (%)
Gövde	34 (%100)
Ekstremiteler	34 (%100)
Perioral	29 (%85,2)
Ayak dorsumu	27 (%79,4)
El dorsumu	26 (%76,4)
Dirsek	25 (%73,5)
Diz	24 (%72,7)
Anal	24 (%72,7)
Periorbital	24 (%72,7)
Metakarpofalangeal	23 (%67,6)
Periungual	22 (%64,7)
Periumbikal	15 (%44,1)
Saçlı deri	5 (%14,7)
Oral mukoza	2 (%5,8)



Şekil 4.2. Çalışmaya dahil edilen vitiligo yamalarının sayısına dair bilgiler

4.2 Repigmentasyon Değerlendirilmesi

4.2.1 Çalışma Sonunda Repigmentasyon Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 34 hastadan 4'ü çalışma sonundan önce takipten çıktı. Bu nedenle repigmentasyon, 30 hastaya ait 51 simetrik yama çifti (14 hastada 1, 12 hastada 2, 3 hastada 3 ve 1 hastada 4) olmak üzere toplam 102 yamada değerlendirildi. Şekil 4.2'de çalışmaya dahil edilen vitiligo yamalarının sayısına dair bilgiler izlenmektedir. Tablo 4.3'te çalışmaya dahil edilen simetrik yama çifti sayısı, yerleşimi, çalışma sonunda elde edilen repigmentasyon puanı her bir hasta için bazı demografik özellikleri ile birlikte sıralanmıştır.

Tablo 4.3. Hastaların bazı demografik özellikleri ile çalışmaya dahil edilen simetrik yama çifti sayısı, yerleşimi ve çalışma sonunda elde edilen repigmentasyon puanları

Hasta takip no*	Yaş (yıl)	C	Süre (yıl)	Simetrik Yama Çifti		Çalışma sonundaki repigmentasyon puanı	
				Sayı	Yeri	Lazer eklenen	Lazer eklenmeyen
1	30	K	13	1	Gövde	3	3
2	23	K	6	1	Gövde	0	0
3	59	E	2	1	El	0	0
4	37	E	30	1	Kol	1	2
5	33	K	4	1	Kol	2	2
6	27	K	10	1	Gövde	0	0
7	24	E	2	3	Dirsek	-1	0
					Diz	-1	0
					Ayak	0	0
8	34	K	4	1	El bilek	0	0
9	49	E	13	1	El	0	0
10	21	E	6	1	Dirsek	-1	0
11	35	K	6	1	El bilek	-1	0
12	31	K	9	1	El	3	3
13	55	K	4	1	El	0	0
14	31	K	10	3	Ayak	0	0
					Dirsek	0	0
					Diz	0	0
15	42	K	10	3	Dirsek	0	0
					Diz	0	0
					El bilek	0	1
16	60	E	10	2	Dirsek	2	3
					El	0	0
18	33	K	6	2	El bilek	0	0
					Ayak	0	0
19	41	K	26	3	Diz	0	0
					Diz arkası	1	3
					Gövde	2	2
20	38	K	12	2	Ayak	0	0
					El	1	0
21	41	K	23	1	El bilek	-1	0
23	33	E	26	1	El	0	0
24	45	K	15	2	El	0	0
					Dirsek	0	1

Tablo 4.3 Devam: Hastaların bazı demografik özellikleri ile çalışmaya dahil edilen simetrik yama çifti sayısı, yerleşimi ve çalışma sonunda elde edilen repigmentasyon puanları

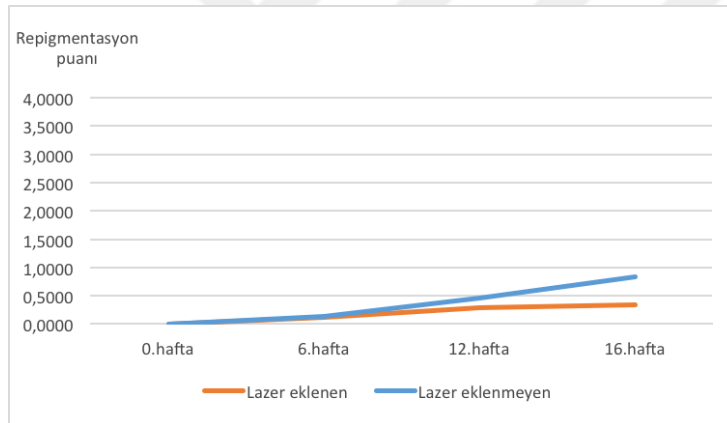
25	55	K	10	2	El	1	1
					Ayak	1	0
26	56	E	40	1	El	0	0
27	54	K	3	2	Gövde	3	3
					El	0	4
29	43	K	2	2	Kol	-1	1
					Bacak	0	1
30	33	E	5	4	Ayak	0	0
					El	0	0
					El bilek	0	0
					Diz arkası	1	3
32	27	E	20	2	Dirsek	1	3
					Diz	1	2
33	60	E	2	2	Dirsek	1	1
					Gövde	2	3
34	23	K	18	2	Dirsek	0	0
					Ayak	0	0

*Bu tabloda 17, 22, 28 ve 31 takip nolu hastalar, çalışma sonundan önce çalışmadan ayrıldıkları için yer almamaktadır. C: cinsiyet, E: erkek, K:kadın

Tablo 4.4'te lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların, lazer eklenen dönem ve takip süresi boyunca ortalama repigmentasyon puanları izlenmektedir. Çalışma sonunda lazer eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları lazer eklenen yamaların ortalama repigmentasyon puanlarından numerik olarak daha yüksek bulundu. Çalışma sonunda simetrik yama çiftlerinin ortalama repigmentasyon puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,11$) Şekil 4.3'te lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların lazer eklenen dönem boyunca ve çalışma sonunda ortalama repigmentasyon puanlarındaki değişim karşılaştırmalı olarak izlenmektedir.

Tablo 4.4. Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların, lazer eklenen dönem ve takip süresi boyunca ortalama repigmentasyon puanları

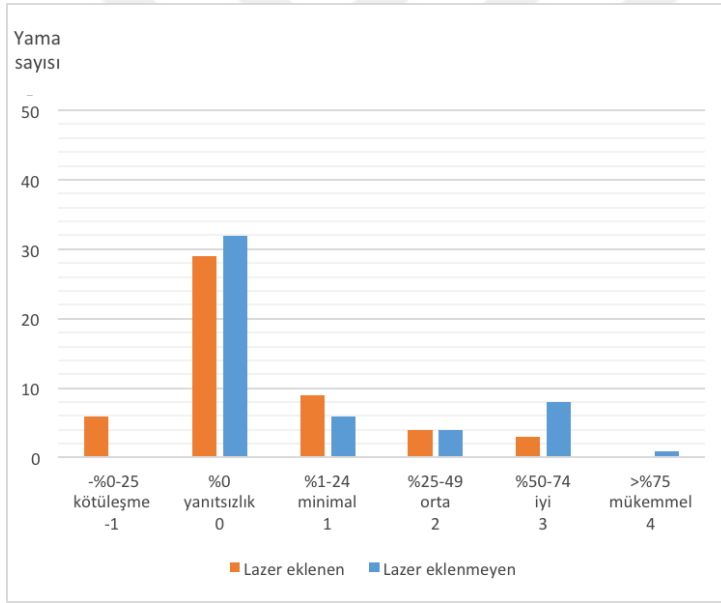
	Repigmentasyon Puanı				P değeri
	Lazer eklenen		Lazer eklenmeyen		
	Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	
0. hafta	0±0	0	0±0	0	1
6. hafta	0.11±0,43	0	0.14±0,34	0	1
12. hafta	0.29±0,92	0	0.45±0,8	0	1
16. hafta	0.35±1,09	0	0.82±0,16	0	0,11



Şekil 4.3. Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanlarının çalışma süresi boyunca değişimi

Şekil 4.4'te lazer eklenen ve eklenmeyen yamalarda çalışma sonunda repigmentasyon yüzdelerindeki, puanlarındaki ve yanıtlarındaki dağılım izlenmektedir. Simetrik yama çiftlerinin çalışma başlangıcı ve çalışma sonundaki repigmentasyon yanıtları değerlendirildiğinde, lazer eklenen yamaların 6'sında (%11,8) 'kötüleşme', 29'unda (%56,8) 'yanıtsızlık', 9'unda (%17,6) 'minimal yanıt',

4'ünde (%7,8) 'orta düzey yanıt', 3'ünde (%5,8) 'iyi yanıt' gözlemlendi. Lazer eklenen yamaların hiçbirinde çalışma sonunda mükemmel yanıt varlığı izlenmedi. Lazer eklenen ve kötüleşme yanıtı elde edilen 6 yamanın 2'si, 3 simetrik yama çifti ile çalışmaya dahil edilen bir hastaya ait idi. Kötüleşme yanıtı gözlenen diğer 4 yamanın her biri birer hastada olmak üzere 4 hastada tespit edildi. Lazer eklenmeyen yamaların çalışma başlangıcı ve çalışma sonundaki repigmentasyon yanıtları değerlendirildiğinde, yamaların 32'sinde (%62,7) 'yanıtsızlık', 6'sında (%11,8) 'minimal yanıt', 4'ünde (% 7,8) 'orta düzey yanıt', 8'inde (%15,6) 'iyi yanıt' ve 1'inde 'mükemmel yanıt' varlığı tespit edildi. Lazer eklenmeyen yamalardan hiçbirinde 'kötüleşme' izlenmedi.



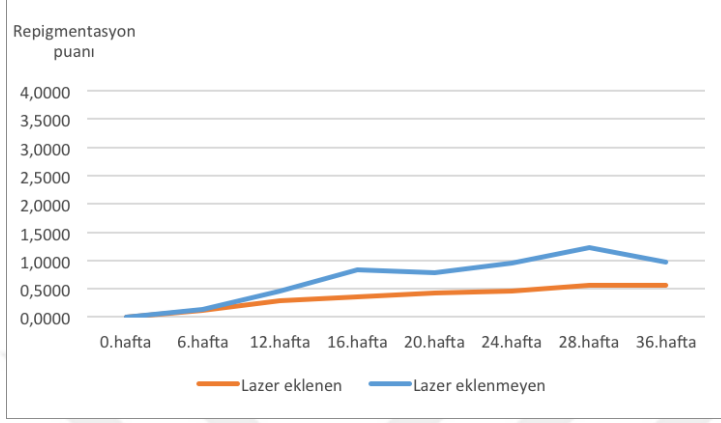
Şekil 4.4. Çalışma sonunda lazer eklenen ve eklenmeyen yamalarda repigmentasyon yüzdelерinin, puanlarının ve yanıtlarının dağılımı

4.2.2 Ek Takip Süresinde Repigmentasyon Değerlendirmesi

Çalışma sonundan sonra hala takipte kalan simetrik yama çifti sayısı 20. haftada n=37, 24. haftada n=47, 28. haftada n=14, 36. haftada n=28, 48. haftada n=12 ve 60. haftada n=4 idi. Çalışma başlangıcından itibaren 24. haftanın sonunda simetrik yama çiftlerinin %92,2'si, 36. haftanın sonunda %55'i halen takip edilmekteydi. Ek takip süresi sonunda lazer eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları lazer eklenen yamaların ortalama repigmentasyon puanlarından numerik olarak daha yüksek bulundu. Simetrik yama çiftlerinin ortalama repigmentasyon puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=1) Lazer eklenmeyen yamalarda lazer eklenen yamalara kıyasla nihayi repigmentasyon puanına ulaşma hızı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0,006) Ek takip süresinde takipte kalan yama sayısına göre lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları ve değişimi Tablo 4.5'te ve Şekil 4.5'te izlenmektedir.

Tablo 4.5. Ek takip süresinde takipte kalan simetrik yama çifti sayısına göre lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları

	Simetrik yama çifti sayısı, %	Repigmentasyon Puanı				P Değeri
		Lazer eklenen		Lazer eklenmeyen		
		Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	
20. hafta	37 (%72,5)	0.43±1,09	0	0.78±1,1	0	1
24. hafta	47 (%92,2)	0,46±1,29	0	0.95±1,33	0	0,94
28. hafta	14 (%27,4)	0.57±1,5	0	1,2±1,7	0	0,22
36. hafta	28 (%55)	0.57±1,73	0	0,97±1,53	0	1



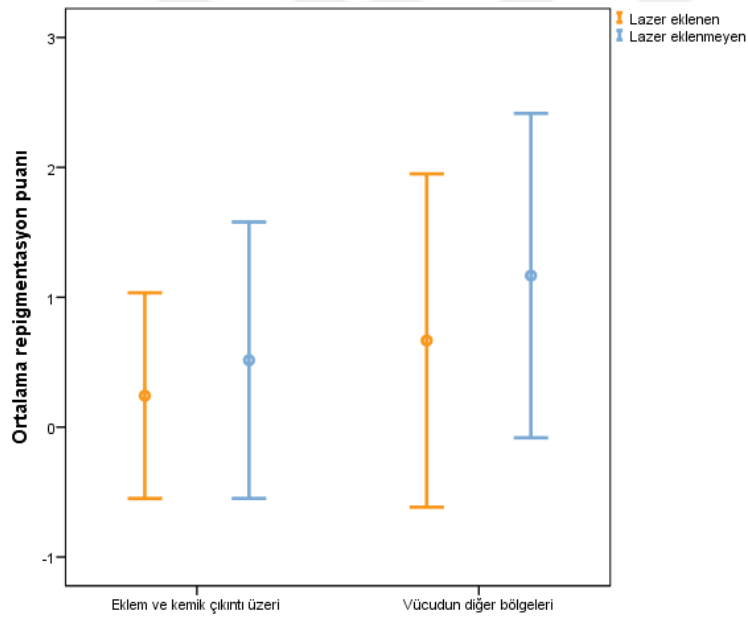
Şekil 4.5. Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ek takip süresi boyunca ortalama repigmentasyon puanlarının değişimi

4.2.3 Simetrik Vitiligo Yama Çiftlerinin Yerleşim Yerlerine Göre Repigmentasyon Değerlendirilmesi

Hastaların simetrik vitiligo yama çiftleri yerleşim yerlerine göre sınıflandırıldığında, 32 simetrik yama çifti (%62,7) eklem ve kemik çıkıntı üzerinde yer alırken, 19 simetrik yama çifti (%37,3) eklem ve kemik çıkıntılarının olmadığı vücudun diğer bölgelerinde bulunmaktaydı. Eklem ve kemik çıkıntı üzerinde yerleşen yamaların ortalama repigmentasyon puanları her iki tedavi grubunda da vücudun diğer bölgelerinde yerleşen yamalara kıyasla daha düşük bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,192$) Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların yerleşim yerlerine göre ortalama repigmentasyon puanları Tablo 4.6'da ve Şekil 4.6'da izlenmektedir.

Tablo 4.6. Simetrik yama çiftlerinin yerleşimlerine göre lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanları

	Simetrik yama çifti sayısı, %	Repigmentasyon puanı				P değeri
		Lazer eklenen		Lazer eklenmeyen		
		Ort±SD	Ortanca	Ort±SD	Ortanca	
Eklem ve kemik çıkıntı üzeri	32 (%62,7)	1,24±0,79	0	1,51±1,06	0	0,192
Vücudun diğer bölgeleri	19 (%37,3)	1,66±1,28	0	2,16±1,24	0	



Şekil 4.6. Simetrik yama çiftlerinin yerleşim yerlerine göre ortalama repigmentasyon puanları

4.3 VASI Skorlarının Değerlendirilmesi

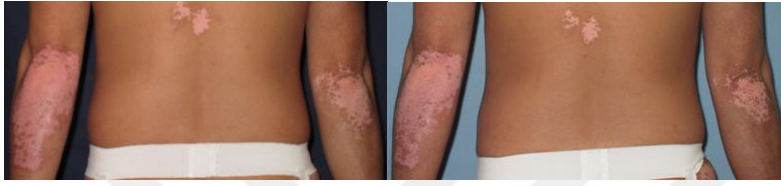
Tüm hastaların tedavi başlangıcında hesaplanan VASI skorlarının ortalaması $14,75 \pm 11,5$, ortanca 11,6 ve aralık 2,2-50,65 idi. Çalışma sonunda hastaların VASI skorunun ortalaması $9,62 \pm 9,6$, ortanca 6,26 ve aralık 0,75-47,15 idi. VASI skorundaki değişim ile simetrik yama çiftlerinin ortalama repigmentasyon puanlarındaki değişim arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. ($p=0,809$)

Hastaların 19'si (%63,3) çalışma başlangıcından önce de dar bant UVB tedavisi almakta idi. Hastaların %82,5'i çalışma süresi boyunca alması gereken 48 seans dar bant UVB fototerapi seansını tamamladı.



Çalışma başlangıcı

Lazer eklenen dönemin sonu



Çalışma sonu

24. hafta



Ek takip süresi sonu

48.hafta



52.hafta

60.hafta

Resim 4.1. 4 nolu hastanın çalışma başlangıcında, çalışma sonunda ve ek takip süresindeki fotoğrafları görülmektedir. Sol dirsekteki yamaya lazer eklenirken, sağdaki yamaya eklenmemiştir.



Çalışma başlangıcı



Lazer eklenen dönemin sonu



Çalışma sonu



24.hafta



36.hafta

Resim 4.2. 1 nolu hastanın sol sütünde izlenen sağ vücut yarısındaki yamaya lazer eklenirken, sağ sütunda izlenen sol vücut yarısındaki yamaya lazer eklenmedi. Çalışma sonunda her iki yamada %50-75 arası repigmentasyon yüzdesi ve 6 basamaklı repigmentasyon derecelendirmesinde repigmentasyon puanı '3' olarak değerlendirildi. Ek takip süresi sonunda, lazer eklenen yamada elde edilen repigmentasyon puanının, çalışma başlangıcındaki repigmentasyon puanına gerilediği izlendi.



Çalışma başlangıcı



Çalışma sonu



28.hafta

Resim 4.3. 23 nolu hastanın sol el dorsumundaki yamalara lazer eklendi. Çalışma sonunda ve ek takipte 28.haftada simetrik yama çiftleri arasında farklılık gözlenmediği izlendi.

4.4. Lazer Parametreleri ve Lazere Ait Yan Etkiler

Ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer çalışma süresince tüm yamalarda ortalama $78,94 \pm 23,108$ mj olmak üzere 50-100 aralığında enerji ve ortalama $140,15 \pm 49,584$ MTB/cm² olmak üzere 50-200 aralığında dansite ile uygulandı.

Yamalara uygulanan lazer enerjisi 50-75 mj ve 100 mj dozlarında olmak üzere 2 gruba ayrıldığında 50-75 mj ile lazer eklenen 25 yama ve 100 mj ile lazer eklenen 26 yama bulunmaktaydı. Uygulanan lazer enerjisi ve ortalama repigmentasyon puanları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p=0,438$) Yamalara uygulanan dansite 50-150 MTZ/cm² ve 200 MTZ/cm² dozlarında olmak üzere 2 gruba ayrıldığında 50-150 MTZ/cm² dansite ile lazer eklenen 29 yama, 200 MTZ/cm² dansite ile lazer eklenen 22 yama bulunmaktaydı. Uygulanan lazer dansitesi ve ortalama repigmentasyon puanları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,512$).

Yamaların 15'inde (%29,4) uzamış eritem, 6'sında (%11,7) noktasal kanama ve 1'inde ödem yan etkisi gözlemlendi. Hiçbir yamada bül oluşumu, keloid ve/veya hipertrofik skar ile bakteriyel enfeksiyon gelişimi gözlenmedi. Hastaların lazer uygulaması sırasında hissettikleri ağrının şiddet ortalaması $5,03 \pm 2,77$ ve medyanı 5 olmak üzere 0-10 aralığında yer almakta idi. Lazer sonrası ilk gün hissedilen ağrının şiddet ortalaması ise $3,22 \pm 2,82$ ve medyanı 3 olmak üzere 0-9 aralığında yer almakta idi.

5. TARTIŞMA

Demografik Özellikler ile İlişkili

Vitiligonun, tüm yaş gruplarındaki kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta izlendiği bilinmektedir (1, 2, 6, 47). Buna karşılık Abel ve arkadaşları, kozmetik kaygıların daha yüksek olması nedeni ile çalışmalarda sıklıkla kadınların daha çok yer aldığını ifade etmiştir (310, 311). Abel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitiligo kadınlarda erkeklere kıyasla 1,3 kat (311), Ezzedine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 kat (312), Kyriakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1,4 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda kadın hasta sayısının, erkek hasta sayısına oranı 1,6 olarak tespit edilmiştir ve bu sonuç literatürdeki çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Vitiligonun başlangıç yaşı göz önüne alındığında hastaların yaklaşık yarısında 20 yaş öncesinde ortaya çıktığı, hastaların %70-80'nin 30 yaş öncesi tanı aldığı belirtilmektedir (58). Danimarka'nın Bronholm Adası'nda gerçekleştirilen geniş bir epidemiyolojik çalışmada, hastaların yarısında vitiligonun 40 yaş sonrası ortaya çıktığı bildirilmiştir (56). Çocukluk çağı başlangıçlı vitiligonun da nadir olmadığı gösterilmiştir. Ezzedine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %37'sinde vitiligo 12 yaş öncesinde başlangıç gösterirken (66), Nicolaidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %32 olarak bulunmuştur (313). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak vitiligonun hastaların %35,2'sinde 20 yaşından önce, %67,6'sında 30 yaşından önce ve %76,4'ünde 40 yaşından önce başlamış olduğu tespit edilmiştir. Bu veri vitiligonun, çoğunlukla genç erişkinlik dönemine kadar başladığı yönündeki bilgileri desteklemektedir.

Sun ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 815 hastalık epidemiyolojik çalışmada en erken vitiligo tanısı alan hastanın yaşı 2 ay (314), Nijerya'da yapılan 351 hastalık bir çalışmada 9 ay (311) ve Tunus'ta yapılan 503 hastalık bir çalışmada 3 yaş olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda en erken vitiligo tanı yaşı 5 idi. Bu veriler, vitiligonun bebeklik ve çocukluk döneminde izlenen depigmentasyon bozukluklarının arasında yer aldığını düşündürmektedir.

Vitiligoda tetikleyici faktörler göz önüne alındığında Martis ve arkadaşlarının 100 vitiligo hastası ile yaptığı çalışmada, fiziksel travma tüm hastaların %8'inde,

emosyonel stres %8'inde ve gebelik %2'sinde öyküden tespit edilmiştir (315). Behl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitiligonun hastaların % 41'inde emosyonel stresi ve %30'unda enfeksiyonları takiben ortaya çıktığı belirtilmiştir (316). Ezzedine ve arkadaşlarının 213 hastalık çalışmasında hastaların %31'inde vitiligonun emosyonel stresi takip ettiği bildirilmiştir (312). Vrijman ve arkadaşlarının çalışmasında emosyonel stres %55,4, güneş yanığı %28,8 ve sistemik hastalıklar ile gebeliğinde içerisinde yer aldığı faktörler hastaların %11,3'ünde öyküden tespit edilmiştir. Yu ve arkadaşları çalışmalarında vitiligo öncesinde hastaların %13'inde fiziksel travma, %9,2'sinde emosyonel stres, %2,8'inde güneş yanığı ve %2,5'inde gebelik hikayesi olduğunu bildirmiştir (317). Çalışmamızda, vitiligo lezyonlarının ortaya çıkmasında veya varolan lezyonların yayılmasında hastaların %82,4'ünde emosyonel stres, %26,5'inde gebelik, %26,4'ünde fiziksel travma, %20,5'inde güneş yanığı, 1 hastada şiddetli enfeksiyon ve 1 hastada puberte hikayesi tespit edilmiştir. Kadın hastaların %45'inde vitiligo öncesinde gebelik hikayesi alınmıştır. Bu veriler, hastaların çoğunda emosyonel stresin tetikleyici olduğunu göstermesi, fiziksel travmanın vitiligodaki yerine dikkat çekmesi ve kadın hastaların yarısında gebeliğin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmesi açısından önem taşımaktadır.

Vitiligonun, otoimmün ve sistemik hastalıklar ile ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (1, 6, 67, 121). Kuzey Amerika ve İngiltere'de 2624 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada tiroid hastalığı sıklığı vitiligolu hastalarda %20, B12 eksikliği %1,9, inflamatuvar bağırsak hastalığı %0,67, Addison hastalığı %0,38 ve sistemik lupus eritematozus %0,19 olarak bildirilmiştir. En sık gözlenen tiroid hastalığı Hashimoto hipotiroditi olarak belirtilmiştir (53). Gill ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada vitiligoya eşlik eden otoimmün hastalıklarda ilk sırada %12 ile tiroid hastalıklarının ve ikinci sırada %2,8 ile alopesi areatanın yer aldığını bildirmiştir (144). Martis ve arkadaşlarının çalışmasında atopik dermatitin %2, alopesi areatanın %1, kronik ürtikerin %1 ve liken planusun %1 sıklıkta eşlik ettiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %9'unda diyabetes mellitus, %4'ünde hipertansiyon, %2'sinde hipotiroidi, %1'inde epilepsi ve %1'inde iskemik kalp hastalığı gözlemlendiği bildirilmiştir (315). Abel ve arkadaşları 351 hastalık çalışmasında vitiligoda diyabet mellitus sıklığını %1,7, B12 eksikliğini %0,8 ve hipertiroidi sıklığını %0,6 olarak bildirmiştir (311). Mitokondriyal ensefalopati,

laktik asidoz ve inme benzeri ataklar ile seyreden sendrom (MELAS) nadir gözlenen bir durum olmakla birlikte vitiligo ile ilişkisi tanımlanmıştır (6, 318). Yirmi sekiz MELAS tanılı hastanın 3'ünde vitiligonun eşlik ettiği bildirilmiştir (148). Çalışmamızda yer alan hastaların %32,4'ünde Hashimoto hipotiroiditi varlığı tespit edilmiştir. Bu bulgu literatürle uyumlu olacak şekilde Hashimoto hipotiroiditinin vitiligoda en sık rastlanan otoimmün ve sistemik hastalık olduğu bilgisini desteklemektedir. Çalışmamızda hastaların 9'unda B12 eksikliği, 4'ünde kronik gastrit, 3'ünde hipertansiyon, 1'inde insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus ve 1'inde MELAS saptanmıştır. Bu veriler, vitiligonun sadece deri tutulumu ile seyreden otoimmün bir deri hastalığı olmaktan öte, belki de tıpkı psoriasis gibi otoimmüniteyle giden bir hastalık spektrumunun deri bulgusu olabileceğini düşündürmekte ve sistemik hastalıklarla ilişkisini vurgulamaktadır.

Literatürde vitiligoda aile hikayesi %8 ile %56,8 arasında geniş bir aralıkta değişmektedir (64, 312, 315, 319). Behl ve arkadaşlarının 1000 vitiligo hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların 1. derece akrabalarında vitiligo sıklığı %15,6 bulunurken, ikinci derece yakınlarında %7,5 olarak bildirilmiştir (316). Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, vitiligolu hastaların birinci derece akrabalarında vitiligo riskinde 13 kat ve ikinci derece akrabalarında 3 kat artış olduğunu göstermiştir (314). Her iki çalışmada da üçüncü derece akrabalarda risk artışı olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmalarda vitiligo için aile hikayesi pozitif olanlarda, ortalama tanı yaşının daha düşük olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların %64,7'sinde ailede vitiligo hikayesi mevcuttu. Bu hastaların %32,4'ünün birinci derece akrabalarında, %26,5'inin ikinci derece akrabalarında ve 2'sinin üçüncü derece akrabalarında vitiligo tanısı eşlik etmekteydi. Çalışmamızda hastalar 20 yaş öncesi, 30 yaş öncesi ve 40 yaş öncesi vitiligo tanısı alanlar olarak gruplandırıldığında, literatürden farklı olarak aile hikayesi varlığı ile erken tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Halo nevüse vitiligolu hastalarda normal popülasyona göre 10 kat daha sık rastlanmaktadır (77). Literatürde halo nevüs sıklığının %4,4 ile %26 arasında değişen oranlarda vitiligoya eşlik ettiği bildirilmektedir (80, 320, 321). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların %14,7'sinde halo nevüs eşlik ettiği tespit edilmiştir.

Tedavi ile İlişkili

İlk olarak 1983 yılında Takuo ve arkadaşları vitiligolu epidermisi hasarladıktan sonra hasarlanmış alana 5-fluorourasil krem uyguladıklarında repigmentasyonda artış olduğunu bildirmişlerdir. O zamandan bu yana ablasyonun vitiligo tedavisi üzerine etkisi ilgi çeken bir araştırma konusu haline gelmiştir (322). 2012 yılından sonra ablatif lazerler ile ultraviyolenin kombine edildiği çalışmalar hız kazanmıştır. Bizim çalışmamızda vitiligoda dar bant UVB tedavisine ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer eklenmesinin repigmentasyonu arttırabileceği hipotezi simetrik yerleşimli vitiligo yama çiftlerinde vücut yarısı karşılaştırmalı olarak test edilmiş ve çalışma sonunda bu hipotez %83.3 güç ile dışlanmıştır. Buna karşılık şu ana kadar benzer hipotezi test eden diğer çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tablo 5.1’de bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda elde edilen veriler özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Çalışmamızla aynı hipotezi test eden diğer çalışmalara ait bazı tedavi ve yanıt parametreleri

	Tedavi Parametreleri				Yanıt Parametreleri (%)*								P değeri
	Hasta sayısı / simetrik yama çifti sayısı	Lazer (uygulama çapı µm)/seans sayısı	UV uygulama zamanı/ uygulama sıklığı	Ek topikal tedavi	Mükemmel (>%75)		İyi-Orta (%25-74)		Minimal-Yanıtsız (%0-24)		Kötüleşme (-%)		
Esme, 2017.	30/51	CO2 (120 µm)/ 7 seans	Lazerden hemen sonra/ haftada 3 gün	-	0 [§]	2°	13,7 [§]	23,5°	74,5 [§]	74,5°	11,8 [§]	-	0,11
Bayoumi, 2012. (33)	16/24	Er:YAG (5mm)/ 1 seans	2 gün sonra/ haftada 2 gün	Hidrokortizon 17-bütirat	16,7 [§]	0°	37,5 [§]	8,4°	45,8 [§]	91,6°	-	-	0,034
Anbar, 2008. (34)	50/64	Er:YAG (3-5 mm)/ 1 seans	7-15 gün sonra/ haftada 2 gün	5-fluourasil	43,7 [§]	7,8 °	34,4 [§]	14°	21,9 [§]	78,1°	-	-	<0,05
Shin, 2012. (35)	10/10	CO2 (300 µm)/ 2 seans	5 gün sonra/ haftada 2 gün	-	0 [§]	0°	30 [§]	0°	70 [§]	100°	-	-	<10 ⁻⁴
Helou, 2014. (36)	10/10	CO2 (?)/ 3seans	5 gün sonra/ her gün, günde 2 saat***	-	20 [§]	0°	70 [§]	60°	10 [§]	40°	-	-	?
Yuan, 2016. (281)	20/28	CO2 (?)/ 6 seans	(?)/ haftada 2 gün	Betametazon solüsyon	50 [§]	10°	35 [§]	50°	15 [§]	40°	-	-	0,003 0,008
Vachiramon, 2016. (280)	26/26	CO2 (300 µm)/ 10 seans	Lazerden hemen sonra /haftada 2 gün	%0,05 klobetazol propionat	7,7 [§]	3,9°	38,5 [§]	7,7°	53,8 [§]	88,4°	-	-	0,0004
Kanokrunsee, 2016. (179)	12/12	CO2 (300 µm)/ 10 seans	Lazerden hemen sonra / 2 haftada 1	%0,05 klobetazol propionat	33,3 [§]	41,6°	33,2 [§]	16,6°	33,3 [§]	41,6°	-	-	1,00

§ Lazer eklenen yama ° Lazer eklenmeyen yama

***Tüm hastalar, lazerden 5 gün sonra başlanacak şekilde her ayın 25 günü ve toplam 2 ay süreyle günde 2 saat güneşe maruz kalmıştır.

Anbar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 50 vitiligo hastasının 64 simetrik vitiligo yama çiftinden rastgele belirlenen birine tek seans Er:YAG lazer uygulamasını takiben 5-fluorourasil krem oklüzyon altında tatbik edilmiştir (34). Hastaların en fazla 4 ay süre ile haftada 2 gün dar bant UVB tedavisi aldığı bu çalışmada kombinasyon tedavi grubunda yer alan yamaların yaklaşık dörtte üçünde %25 ve üzerinde repigmentasyon izlenirken sadece dar bant UVB tedavisi uygulanan yamalarda bu oran dörtte birden az olarak saptanmıştır ($p<0,05$) (34). Kombinasyon tedavi grubunda yer alan yamaların sırasıyla 2., 3. ve 4. ayda ortalama repigmentasyon puanları sadece dar bant UVB uygulanan yamaların ortalama repigmentasyon puanlarından daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada çapı 5mm ve altında olan vitiligo yamalarında, çapı 6 mm ve üzerinde olan yamalara göre repigmentasyon yanıtlarının daha yüksek olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu nedenle vitiligonun erken dönemde tedavisinin önemi vurgulanmış, Er:YAG lazerin dar bant UVB tedavisine eklenmesinin dar bant UVB'nin kümülatif dozunu ve seans sayısını azaltabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 30 hastanın 51 simetrik yama çifti olmak üzere toplam 102 vitiligo yamasına 4 ay süre ile haftada 3 gün dar bant UVB fototerapisi (Waldmann, UV7001K) uygulandı. Simetrik yama çiftlerinden birine ablatif lazer olarak Er:YAG lazer yerine ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer uygulandı. Anbar ve arkadaşları lazer eklenen yamalarda repigmentasyon puanlarında artış izlerken, bizim çalışmamızda repigmentasyon puanlarında artış olmadığı gibi istatistiksel anlamlılık düzeyine çıkmamakla birlikte puanlarda gerileme saptanmıştır. Çalışmalar arasındaki bu farkı açıklayabilecek 2 faktör göze çarpmaktadır. Bunlardan birincisi haftada 2 kez uygulanan dar bant UVB'nin lazer ile kombinasyonda haftada 3 kez uygulanan dar bant UVB'ye göre daha avantajlı olabileceğidir. İkinci faktör ise suya afinitesi daha yüksek olan Er:YAG lazer ile oluşturulan termal hasar epidermiste ve yüzeysel dermiste sınırlı kalırken, bizim çalışmamızda kullandığımız karbondioksit lazer ile elde edilen termal hasarın daha derin dermisi etkiliyor olmasının repigmentasyon üzerine farklı etkilerinin olabileceğidir. Çalışmaya başlarken karbondioksit lazerin daha derin dermise ulaşabilmesinin kıl folikülündeki melanosit kök hücrelerinin uyarılmasında bir avantaj sağlayabileceği düşüncesi, çalışma sonunda elde ettiğimiz veriler ışığında çürümüştür.

Bayoumi ve arkadaşları, 12 hafta süre ile tüm vücut dar bant UVB tedavisi altındaki 16 vitiligo hastasının 24 simetrik yama çiftinden rastgele belirlenen birine Er:YAG lazeri tek seans uygulamıştır (33). Lazer uygulanan tarafa 17-hidrokortizon-bütirat krem 3 ay boyunca kullanılmıştır. Bir ay sonunda kombinasyon tedavisi uygulanan yamaların yarısında %50 ve üzerinde repigmentasyon izlenirken, sadece dar bant UVB uygulanan yamalarda bu oran %4,2 olarak bildirilmiştir. ($p=0,0001$) Kombinasyon tedavi grubundaki yamaların %16'sında tam veya tama yakın repigmentasyon gözlenirken, sadece dar bant UVB uygulanan yamalardan hiçbirinde tam veya tama yakın repigmentasyon gözlenmediği belirtilmiştir. Bayoumi ve arkadaşları, elde ettikleri bu sonucu Er:YAG lazer ile sağlanan ablasyon sonrasında dar bant UVB ışığının ve topikal kortikosteroidlerin derin dermise daha fazla ulaşması ve melanosit kök hücrelerinin daha fazla uyarılması ile ilişkilendirmiştir. Bizim çalışmamızda karbondioksit lazer 2 hafta arayla 7 seans kullanılmış ve topikal steroid kullanılmamıştır. Çalışmamızda 16. hafta sonunda yapılan repigmentasyon değerlendirmesine göre %50 ve üzeri repigmentasyon yanıtı lazer eklenen yamaların %5,8'inde, lazer eklenmeyen yamaların ise %17,6'sında izlenmiştir. Çalışmamızda Bayoumi ve arkadaşlarının çalışmasının aksine lazer eklenen hiçbir yamada mükemmel yanıt elde edilemezken, lazer eklenmeyen 1 yamada mükemmel yanıt varlığı tespit edilmiştir. Bu durumda vitiligo tedavisinde dar bant UVB'ye ablatif lazer eklenecekse lazerin bizim çalışmamızda yaptığımız gibi 2 hafta arayla 7 seans uygulanması yerine tek seans uygulanmasının veya topikal steroid ile kombine edilmesinin daha avantajlı olduğu düşünülebilir.

Shin ve arkadaşları, haftada 2 seans tüm vücut dar bant UVB tedavisi uygulanan vitiligolu 10 hastanın simetrik yama çiftlerinden birine ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer tedavisi eklemiştir. Çalışmada 10 hasta yer almakla birlikte, çalışmaya kaç simetrik yama çiftinin alındığı belirtilmemiştir. Lazer 100 mJ enerji, 150 MTZ/cm² dansite ve 300 mikrometre çap ile 2 ay aralıkla toplam 2 seans uygulanmıştır. Hastalara lazerden sonraki 5. güne kadar dar bant UVB tedavisi uygulanmamış, 5. günden itibaren dar bant UVB tedavisine devam edilmiştir. Sonuçlarda son lazer seansından 2 ay sonra lazer eklenen vücut yarısında hastaların 5'inde değişen oranlarda yanıt gözlenirken, 5 hastada yanıtızsızlık izlenmiştir. Lazer eklenmeyen vücut yarısında ise hastaların 2'sinde yanıt elde edilirken 8 hastada

yanıtsızlık olduğu bildirilmiş ve ortalama repigmentasyon puanları gözönüne alındığında lazer eklenen tarafın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha üstün olduğu belirtilmiştir. ($p=0,023$) Shin ve arkadaşları, dar bant UVB tedavisinin lazerden hemen sonra eklenmesinin repigmentasyon yanıtını daha çok arttırabileceği düşüncesini vurgulayarak, bu çalışmada elde ettikleri veriler ışığında yapılacak yeni çalışmalarla ideal tedavi protokolünün bulunabileceğini ve sonuçlarının doğrulanması gerektiğini ifade etmişlerdir (35). Çalışmamızda karbondioksit lazer Shin ve arkadaşlarının kullandığına benzer şekilde 50-100 mJ enerji ve 50-200 MTZ/cm² dansite aralığında ancak Shin ve arkadaşlarınınkinden farklı olarak 300 mikrometre çap yerine 120 mikrometre çap ile uygulanmıştır. Lazer ışığının çapı azaldıkça yüksek enerji yoğunlukları ile hızlı bir buharlaşma sağlandığı, ışık çapı büyüdükçe ise ablasyon derinliğinin azaldığı bilinmektedir (323). Bu nedenle çalışmamızda derin dermiste yer alan melanosit kök hücrelerinin uyarılmasını hedeflemek için 300 mikrometre çapa kıyasla daha derine ulaşabilecek 120 mikrometre çap tercih edilmiştir. Shin ve arkadaşlarınınkinden benzer süreler sonunda yapılan değerlendirmede beklenenin aksine lazer eklenen yamaların ortalama repigmentasyon puanlarının, lazer eklenmeyen yamaların ortalama repigmentasyon puanlarından düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmamız vitiligo tedavisinde dar bant UVB'ye karbondioksit lazer eklenecekse bunun 120 mikrometre çap ile değil de, 300 mikrometre çap ile uygulanmasının daha avantajlı olabileceğini düşündürmektedir.

Lübnan'ın Beyrut kentinde yapılan bir çalışmada Helou ve arkadaşları yaygın vitiligo 10 hastada belirledikleri 10 yamaya 1 ay arayla 3 seans karbondioksit lazer uygulamıştır (36). Lazer 100 mJ enerji, 125 MTZ/cm² dansite ile uygulanmış ancak lazerin uygulama çapı hakkında bilgi verilmemiştir. Hastalara lazer uygulamasından 5 gün sonra başlayarak 25 gün süreyle bir sonraki lazer seansına kadar devam edecek şekilde toplam 2 ay her gün 15:00-18:00 saatleri arasında günlük 2 saat güneş maruziyeti önerilmiştir. Bu çalışmada lazer uygulanan yama ile lazer uygulanan yamaya en yakın olan ve aynı süre güneşe maruz kalan yama repigmentasyon yanıtı açısından karşılaştırılmıştır. On altı hafta sonunda lazer eklenen yamalarda eklenmeyen yamalara göre daha iyi yanıt elde edildiği belirtilmiştir. Hastaların 'görsel analog skalası' üzerinden yaptıkları memnuniyet değerlendirmesine göre de lazer eklenen yamalarda lazer eklenmeyen yamalara kıyasla daha iyi yanıt gözlemlendiği

ifade edilmiştir. Bu çalışmada lazer eklenen ve eklenmeyen yama çiftlerinin simetrik seçilmesine dikkat edilmemesi, örneğin lazer eklenen yamalardan 4'ü yüz bölgesinde yer alır iken, lazer eklenmeyen yamalardan sadece 1'inin yüz bölgesinde yer alması bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Helou ve arkadaşları çalışmalarında lazer eklenen yamalarda en iyi yanıtın yüz, boyun ve bacak bölgesinde elde edildiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda simetrik yama çiftlerinden hiçbir yüz ve/veya boyun bölgesinde bulunmamaktaydı. Çalışmamızda lazer eklenen ve eklenmeyen yamalar, eklem ve kemik çıkıntı üzerinde veya vücudun diğer bölgelerinde yerleşme durumuna göre kıyaslandığında simetrik yama çiftleri arasında repigmentasyon yanıtı açısından farklılık tespit edilmemiştir. Dikkat çekici bir başka özellik ise hem Shin ve arkadaşlarının hem de Helou ve arkadaşlarının çalışmalarında ultraviyolenin lazerden 5 gün sonra uygulanmaya başlanmasıdır. Çalışmamızda hastalar dar bant UVB fototerapisini lazer uygulamasının hemen peşinden almışlardır. Çalışmamızın sonunda repigmentasyon yanıtlarında artış olmamasında dar bant UVB'nin hemen lazerden sonra verilmiş olmasının payı olup olmadığı düşündürücüdür. Tablo 5.1'de görüldüğü üzere repigmentasyon yanıtında artış elde edilen çalışmaların bir kısmında ultraviyole, bizim çalışmamıza benzer şekilde hemen lazer uygulamasından sonra verilmiştir. Çalışmamızda lazer eklenen yamalarda daha iyi yanıt elde edilememesinin, karbondioksit lazer ile tetiklenen inflamatuvar yanıtın, lazerin hemen ardından uygulanan dar bant UVB fototerapisinin anti-inflamatuvar etkileri nedeni ile baskılanması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Daha gerçekçi bir çıkarımın ancak diğer bütün tedavi parametreleri sabitlendikten sonra sadece ultraviyole uygulanma zamanı değiştirilerek yapılacak karşılaştırmalı bir çalışma ile ortaya konulabileceği kanısındayız.

Yuan ve arkadaşları dar bant UVB tedavisi uygulanan 20 vitiligo hastasında toplam 28'er tane yan yana yerleşen 4 yama grubu belirlemiş ve yamalardan ikisine farklı üretici firmalara ait 2 ayrı karbondioksit lazeri, üçüncü yamaya 1,565 nm dalga boyunda ablatif olmayan bir lazeri 1 ay ara ile toplam 6 defa uygulamıştır (281). Dördüncü yamaya hiçbir lazer tedavisi eklenmemiştir. Dar bant UVB tedavisi haftada 2 seans tüm vücuda uygulanmıştır. Lazer eklenen tüm yamalara hemen uygulama sonrası topikal betametazon solüsyon 30 dk süre ile oklüzyon altında tatbik edilmiştir. Son lazer seansından sonraki 6. ayın sonunda %50 ve üzeri

repigmentasyon yanıtı karbondioksit lazer eklenen yamaların yarısından fazlasında izlenirken, ablatif olmayan lazer eklenen yamaların yarısından azında ve lazer eklenmeyen yamaların ancak dörtte birinde izlenmiştir. Yuan ve arkadaşları çalışmalarında fraksiyonel lazerlerin fotoyaşlanma parametreleri ile uygulandığını belirtmiş olmakla birlikte karbondioksit lazerin uygulama çapını belirtmemişlerdir. Kliniğimizde fotoyaşlanmada karbondioksit lazer uygulamalarında aynı kişi için önce 120 mikrometre çap ile derin dermisi etkileyecek şekilde uygulama yapılmakta, peşinden epidermal yenilenmeyi sağlamak için 300 veya 500 mikrometre çap ile bölge bir kez daha taranmaktadır. Bu nedenle Yuan ve arkadaşlarının çalışmalarında karbondioksit lazeri hangi çap ile uyguladıkları anlaşılamamış ve karşılaştırma yapılamamıştır.

Vachiramon ve arkadaşları 26 vitiligo hastasının her iki el dorsumuna eller için özel dizayn edilmiş hedefe yönelik dar bant UVB tedavisi (M-series, Brayn, OH) ile birlikte çalışma başından sonuna kadar günde 2 kez %0,05 topikal klobetazol propionat uygulamıştır (280). Rastgele belirlenen eldeki vitiligo yamalarına haftada 1 kez ve toplam 10 seans karbondioksit lazer (Lutronic eCO2™, Goyang, Kore) 100 mJ enerji, 150 MTB/cm² dansite ve 300 mikrometre çap ile uygulanmıştır. Lazerden hemen sonra olacak şekilde haftada 2 gün ve toplamda 20 seans hedefe yönelik dar bant UVB tedavisine devam edilmiştir. Tüm hastalar son lazer seansından itibaren 12 hafta süre ile takip edilmiştir. Lazer eklenen yamaların yaklaşık dörtte birinde %50 ve üzeri repigmentasyon gözlenirken lazer eklenmeyen yamalarda bu oran %3,9 olarak bildirilmiştir. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,065). Vachiramon ve arkadaşları çalışmalarında iyi ve mükemmel repigmentasyon yanıtı arasındaki farklılığı istatistiksel olarak belirleyebilmek için mevcut hasta sayılarının az olduğunu ve gözlenen repigmentasyon yanıtının postinflamatuvar hiperpigmentasyona bağlı olup olmadığının ayrımının histopatolojik örnekleme yapılmadığı için zor olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda 51 simetrik yama çiftinin 12'si el dorsumlarında bulunmaktaydı ve bu çalışmadan farklı olarak UVB tedavisi fototerapi kabinlerinde uygulanmıştı. Çalışma sonunda el dorsumunda bulunan simetrik yamaların 9'unda (%75) lazer eklenen ve eklenmeyen yamalarda karşılıklı olarak yanıtızlık gözlendi. İki çalışma arasında ultraviyolenin hedefe yönelik uygulanması dışında en büyük farkın bizim çalışmamızda 120

mikrometre çap kullanılırken, Vachiramon ve arkadaşlarının çalışmasında 300 mikrometre çapın kullanılmasının olduğu izlenmektedir. Shin ve arkadaşları ve Vachiramon ve arkadaşları uygulamalarda 300 mikrometre çap kullanarak repigmentasyon yanıtında anlamlı artış yakalarken bizim çalışmamızda 120 mikrometre çap ile repigmentasyonda artış izlemememiz, uygulama çapının elde edilen sonuçta belirgin etkisi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda kullanılan 120 mikrometre çapın daha derin dermisi etkilemesi ve bu nedenle epidermisteki keratinositlerin, epidermisteki keratinosit kökenli sitokinlerin ve bu sitokinler ile ilişkili inflamatuvar sürecin yeterince uyarılamamış olması ihtimali, çalışmamızda lazer eklenen yamalarda daha iyi yanıt elde edilmemesinin olası nedenleri arasında düşünülebilir. Vachiramon ve arkadaşları da bizim çalışmamızda yaptığımıza benzer şekilde dar bant UVB tedavisini hemen lazer uygulamalarından sonra yapmışlardır. Bu durum her 2 çalışmada elde edilen sonuçlardaki farklılık gözönüne alındığında farkı yaratan parametrenin dar bant UVB'nin lazerden ne kadar sonra uygulandığından daha çok lazerin hangi çap ile uygulandığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca bizim çalışmamızda tedaviye topikal steroid eklenmemiş olması da repigmentasyon yanıtında artış olmamasında önemli bir etken olabilir.

Kanokrungeee ve arkadaşları, vitiligo 12 hastanın yüz yerleşimli 12 simetrik yama çiftine 2 haftada bir hedefe yönelik geniş bant UVB tedavisi (DuaLight™, TheraLight Inc., Carlsbad, CA) ile birlikte topikal %0,05 klobetazol propionat krem uygulamıştır. Rastgele belirlenen simetrik yamalardan birine 2 haftada bir olmak üzere toplam 10 seans karbondioksit lazer tedavisi (Lutronic, Goyang, Kore) eklenmiştir. Bu çalışmada lazer uygulamaları 60-100 mJ enerji, 200 MTB/cm² dansite ve 300 mikrometre çap ile 760-1070 mikrometre derinliğe ulaşılarak gerçekleştirilmiştir. Hedefe yönelik geniş band UVB lazerden hemen sonra uygulanmıştır. Çalışma sonunda 12 simetrik yama çiftinin 9'unda (%75) lazer eklenen ve eklenmeyen yamalarda repigmentasyon puanlarının benzer olduğu, 2 hastada ise lazer eklenen yamaların repigmentasyon puanlarının lazer eklenmeyen yamaların repigmentasyon puanlarına kıyasla 1'er birim geride kaldığı belirtilmiştir. Lazer eklenen ve eklenmeyen yamaların repigmentasyon puanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=1,00) Lazer eklenen yamalarda lazer eklenmeyen yamalara göre repigmentasyon puanlarının 1'er birim geride kaldığı 2

hastada yüz dışında yani lazer uygulanmayan vücut bölgelerinde yer alan vitiligo yamalarında Köbner fenomeni pozitifliği olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, lazer uygulanmayan bir vücut bölgesinde Köbner fenomeni pozitif olan hastalarda lazer tedavisinin dar bant UVB tedavisine eklenmesinin, beklenen tedavi yanıtında gerilemeye neden olabileceği ifade edilmiştir (179). Kanokrugnsee ve arkadaşları, çalışmalarında lazer eklenen yamalarda repigmentasyonda artış olmamasının, bu çalışmada seçilen tüm simetrik yama çiftlerinin zaten dar bant UVB ve topikal kortikosteroidlere yüksek yanıt veren yüz bölgesinde yerleşmesi nedeniyle lazerin bu bölgede ek katkı sağlayamamasından kaynaklanabileceğini ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda, hiçbir simetrik yama çifti yüz bölgesinde yerleşmediği gibi 32 yama çifti (%62,7) eklem ve kemik çıkıntı üzeri gibi tedavilere dirençli vücut bölgelerinde yerleşmekteydi. Kanokrugnsee ve arkadaşları çalışmalarında, lazer eklenen hiçbir yamada kötüleşme yani depigmentasyonda genişleme gözlenmemesinin yamaların bir yandan dar bant UVB ve topikal kortikosteroid tedavisinin etkisi altında olmasıyla ilişkili olabileceği yorumunu yapmıştır. Bizim çalışmamızda ise lazer eklenen 51 yamadan 6'sında kötüleşme izlenmiştir. Çalışmamızda gözlenen kötüleşme yanıtının, Kanokrugnsee ve arkadaşlarının belirttiği gibi çalışmamızda topikal kortikosteroid kullanılmaması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Kanokrugnsee ve arkadaşları, çalışmalarında 760-1070 mikrometre derinliğe ulaşan bir lazer uygulaması ile yüz epidermisini geçerek dermise ulaşabildiklerini, bu çalışmadaki lazer uygulama derinliğinin melanosit kök hücrelerini uyarmak için yeterli olduğuna inandıklarını ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan lazer cihazı ile 50-100 milijoule enerji ile 120 mikrometre çap kullanılarak 762-1712 mikrometre derinliğe ulaşılmaktadır. Kanokrugnsee ve arkadaşlarının çalışmasındaki lazer ışığının invazyon derinliği de göz önüne alındığında, çalışmamızda lazer eklenen yamalarda repigmentasyon puanında artış olmaması ve hatta kötüleşme gözlenmesinin en kritik nedeninin lazer ışığının 762 mikrometreden derine ulaşmasını sağlayan 120 mikrometre uygulama çapını kullanmamız olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızı benzer hipotezi test eden diğer çalışmalarla kıyaslayabilmek ve bu sayede ortak bir dil kullanabilmek için çalışma başlangıcında, çalışma sonunda ve takiplerde çekilen fotoğrafların karşılaştırılmasında diğer çalışmalardaki gibi '5

basamaklı repigmentasyon derecelendirmesi'ni kullanmayı planlamış olmamıza rağmen (33-36, 179, 180, 280, 307, 308) çalışma sırasında lazer eklenen yamalarda depigmentasyonda genişleme gözlenmesi nedeniyle diğer çalışmalardan farklı olarak 5 basamaklı repigmentasyon skalasına 'kötüleşme' anlamı taşıyan ve '-1' olarak skorlanan 6. bir repigmentasyon puanı daha eklenmiştir. Çalışmamızda lazer eklenen 51 yamanın 6'sında kötüleşme izlenmesi ve beklenenin aksine lazer eklenmesinin repigmentasyon puanlarında artış ile sonlanmamasında, olumlu yanıt elde edilen diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda 120 mikrometre çap ile 762-1712 mikrometre derinliğe ulaşan lazer uygulamaları yapılmasının ve yamalara lazer sonrasında veya çalışma süresi boyunca topikal kortikosteroid uygulanmamasının neden olmuş olabileceği düşüncesindeyiz.

Bizimle aynı hipotezi test eden çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda görsel analog skalası ile memnuniyet puanı sorgulaması yapılmadı. Çalışmamıza dahil edilen yamaların 9'unun dirsekte, 6'sının gövde ön arka yüzlerde, 3'ünün kol ekstansör yüzünde ve 2'sinin diz arkasında yer alması nedeni ile hastaların simetrik yama çiftlerini aynı anda karşılaştıramayacak olmasının sağlıklı bir kendi kendine değerlendirmeye engel olabileceği düşünüldü. Her hastanın lazer eklenen ve eklenmeyen yamalarını çalışmanın doğası gereği bilmesi bu tür değerlendirmelerin objektif yapılmasını engelleyebilecek bir durumdur düşüncesindeyiz. Bununla birlikte çalışmamızın hasta memnuniyet puanlamasının görsel analog skalası ile değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda vitiligoda dar bant UVB tedavisine ablatif fraksiyonel karbondioksit lazerin 120 mikrometre çap ile eklenmesi durumunda repigmentasyonu arttırmadığı izlenmiştir. Bu nedenle takip eden çalışmalarda vitiligoda dar bant UVB tedavisinin etkililiğini arttırmada 120 mikrometre çapın kullanılmamasını önermekteyiz. Bugüne kadar bu hipotezi test eden çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde dar bant UVB tedavisine ablatif bir lazer eklenecek ise bunun derin dermisi etkilemeyecek ve yüzeysel ablatif etki sağlayacak olan Er:YAG lazer ile veya 300 mikrometre çapın kullanıldığı karbondioksit lazer ile uygulanmasının, dar bant UVB seans sıklığının haftada 3 yerine 2 olarak belirlenmesinin ve uygulamanın topikal kortikosteroid ile kombine edilmesinin planlanan protokoller için daha uygun olacağı anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vitiligo kişiden kişiye farklı şiddette seyredebilen kronik bir deri hastalığıdır. Hastanın yaşına, hastalığın yaygınlığına ve etkilenen bölgelere göre farklı tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte var olan tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen hastalar mevcuttur ve henüz küratif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. En etkili yöntem olarak tanımlanan dar bant UVB ile %12,5 ve %75 arasında değişen oranlarda yanıt izlenmektedir. Bu çalışmada dar bant UVB tedavisine karbondioksit lazer eklenmesinin repigmentasyonu arttırabileceği hipotezi test edilmiştir. Sonuç olarak;

- ❖ Literatürde yer alan ve bizimle aynı hipotezi test eden diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada 120 mikrometre çap ile lazer uygulamaları yapılmış, dar bant UVB fototerapisi haftada 3 seans sıklıkla uygulanmış, topikal kortikosteroid kullanılmamış ve ilk defa lazer eklenen yamalarda kötüleşme yanıtı tespit edilmiştir.
- ❖ Çalışmamız, dar bant UVB tedavisine karbondioksit lazerin eklendiği çalışmalar arasında en fazla hasta sayısına ve en fazla yama sayısına ulaşan çalışmadır.
- ❖ Çalışmamızda lazer eklenen yamaların repigmentasyon puanları, lazer eklenmeyen yamalara kıyasla numerik olarak düşük bulunmuş ancak arada istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.
- ❖ Fraksiyonel karbondioksit lazer bu çalışmada kullanılan lazer parametreleri ile uygulandığında dar bant UVB tedavisinin etkililiğini arttırmamıştır.
- ❖ Dar bant UVB tedavisine, ablatif fraksiyonel karbondioksit lazerin bu çalışmada kullanılan lazer parametreleri ile eklenmesinin repigmentasyonu arttırabileceği ve hızlandırabileceği hipotezi % 83,3 güç ile dışlanmıştır.
- ❖ Vitiligoda dar bant UVB ve ablatif lazerlerin kombine edildiği ideal bir protokol yaratılacaksa, o protokolda karbondioksit lazerin 120 mikrometre çap ile kullanılmaması, haftada 3 seans yerine 2 seans dar bant UVB fototerapisi uygulanması ve topikal kortikosteroidlerin bu protokole eklenmesi avantajlı olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
2. Bologna J, Orlow S. Melanocyte Biology. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Second edition. 2008:901-11.
3. Marinho FdS, Cirino PV, Fernandes NC. Clinical epidemiological profile of vitiligo in children and adolescents. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):1026-8.
4. Ezzedine K, Lim H, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan C, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3):1-13.
5. Hann S-K, Gauthier Y, Benzekri L. Segmental vitiligo. *Vitiligo*2010:41-49.
6. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview: part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):473-91.
7. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CCSd. Vitiligo-Part 2-classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):784-90.
8. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna M, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5-19.
9. Schallreuter K, Wood J, Lemke K, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology*. 1995;190(3):223-9.
10. Kapoor R, Phiske M, Jerajani H. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):861-3.
11. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses: a clinical and immunopathologic analysis *Arch Dermatol*. 1990;126(3):339-50.(abstract).
12. Alghamdi KM, Khurram H, Taieb A, Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF- α Agents. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(4):534-9. (abstract).
13. Ruiz-Argüelles A, García-Carrasco M, Jimenez-Brito G, Sánchez-Sosa S, Pérez-Romano B, Garcés-Eisele J, et al. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: a pilot study. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):229-36.
14. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):370-1.

15. Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol Surg.* 2005;31(10):1277-84.
16. Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9(1):72-5.
17. Patel NS, Paghdal KV, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo. *Dermatol Surg.* 2012;38(3):381-91.
18. Alghamdi K, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(7):749-57.
19. Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: A preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol.* 1999;72(3):385-96.
20. Şavk E. Dünyada ve Türkiye'de Fototerapinin Tarihçesi. FotoDermatoloji. Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E, editörler. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları. 2015:169-78.
21. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):470-7.
22. Chen GY, Hsu M, Tai HK, Chou TC, Tseng CL, Chang HY, et al. Narrow-Band UVB Treatment of Vitiligo in Chinese. *J Dermatol.* 2005;32(10):793-800.
23. Kanwar A, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):332-6.
24. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):274-8.
25. Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):473-6.
26. Sitek J, Loeb M, Ronnevig J. Narrowband UVB therapy for vitiligo: does the repigmentation last? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(7):891-6.
27. Yazdani A, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1610-22.
28. Li R, Qiao M, Wang X, Zhao X, Sun Q. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;33(1):22-31.
29. Yuksel EP, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanli AY. Comparison of the efficacy of narrow band ultraviolet B and narrow band ultraviolet B plus topical catalase-superoxide dismutase treatment in vitiligo patients. *Eur J Dermatol.* 2009;19(4):341-4.

30. Bakis-Petsoglou S, Le Guay J, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):910-7.
31. Asawanonda P, Klahan S-O. Tetrahydrocurcuminoid cream plus targeted narrowband UVB phototherapy for vitiligo: a preliminary randomized controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(5):679-84.
32. Middelkamp-Hup M, Bos J, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):942-50.
33. Bayoumi W, Fontas E, Sillard L, Le Duff F, Ortonne J-P, Bahadoran P, et al. Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultraviolet B and potent topical steroids for treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. *Br J Dermatol*. 2012;166: 208–211.
34. Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, Ewis AA, El-Khayyat MA. Effect of one session of ER: YAG laser ablation plus topical 5Fluorouracil on the outcome of short-term NB-UVB phototherapy in the treatment of non-segmental vitiligo: a left–right comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(6):322-9.
35. Shin J, Lee J, Hann SK, Oh S. Combination treatment by 10 600 nm ablative fractional carbon dioxide laser and narrowband ultraviolet B in refractory nonsegmental vitiligo: a prospective, randomized half-body comparative study. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):658-61.
36. Helou J, Maatouk I, Obeid G, Moutran R, Stéphan F, Tomb R. Fractional laser for vitiligo treated by 10 600 nm ablative fractional carbon dioxide laser followed by sun exposure. *Lasers Surg Med*. 2014;46(6):443-8.
37. Goel A, Krupashankar D, Aurangabadkar S, Nischal K, Omprakash H, Mysore V. Fractional lasers in dermatology-Current status and recommendations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(3):369.
38. Kumar R, Parsad D, Kanwar A, Kaul D. Altered levels of Ets-1 transcription factor and matrix metalloproteinases in melanocytes from patients with vitiligo. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):285-91.
39. Rokhsar CK, Ciocon DH. Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation after carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg*. 2009;35(3):535-7.
40. Chan HH, Manstein D, Yu C, Shek S, Kono T, Wei W. The prevalence and risk factors of post-inflammatory hyperpigmentation after fractional resurfacing in Asians. *Lasers Surg Med*. 2007;39(5):381-5.
41. Ho SG, Chan HH. The Asian dermatologic patient. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(3):153-68.
42. Taylor SC. Skin of color: biology, structure, function and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):S41-S62.

43. Tey H. Approach to hypopigmentation disorders in adults. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):829-34.
44. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007;445(7130):843-50.
45. Tey HL. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):6-11.
46. Bolognia JL, Jorizzo M, Rapini R. Pigmentary Disorders: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Second edition. 2008:913-38.
47. Tarlé RG, Nascimento LMd, Mira MT, Castro CCSd. Vitiligo-part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461-70.
48. Kovacs S. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:647-66.
49. Millington GW, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol*. 2007;46(9):990-5.
50. Freilich AR. Tzaraat—biblical leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(1):131-4.
51. Denli Y AM, Maraklı SS, Yücel A. Pigmentasyon Bozuklukları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji* 3 baskı. 2008:1465-90.
52. Kopera D. Historical aspects and definition of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997;15(6):841-3.
53. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208-14.
54. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol*. 2011;38(5):419-31.
55. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206-12.
56. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo: epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):47-52.
57. Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Calès-Quist D, Hélénon R, Quénéhervé C, Claire RCS. Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *Int J Dermatol*. 2000;39(1):18-20.
58. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(3):149.
59. Grimes PE, Billips M. Childhood vitiligo; clinical spectrum and therapeutic approaches. Vitiligo: A Monograph on the Basic and Clinical Science. 2008;1:61-8.
60. Al-Refu K. Vitiligo in Children: A Clinical-Epidemiologic Study in Jordan. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):114-5.

61. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S. Case detection rates of vitiligo by gender and age. *Int J Dermatol*. 2009;48(3):328-9.
62. Sun X, Xu A, Wei X, Ouyang J, Lu L, Chen M, et al. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. *Int J Dermatol*. 2006;45(10):1176-81.
63. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet*. 1994;55(5):981.
64. Alzolibani A. Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2009;18(3):119-25.
65. Zhang Z, Xu S-X, Zhang F-Y, Yin X-Y, Yang S, Xiao F-L, et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(2):167-73.
66. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M, et al. Pre-vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):490-5.
67. Halder RM, Chappell JL, editors. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg*; 2009;28(2):86-92.
68. Silverberg NB. Pediatric vitiligo. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):347-66.
69. Barros JC, Carlos F, Abreu LC, Barros JA, Paschoal FM, Nomura MT, et al. A study of clinical profiles of vitiligo in different ages: an analysis of 669 outpatients. *Int J Dermatol*. 2014;53(7):842-8.
70. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(5):671-4.
71. Gauthier Y, Andre MC, Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res*. 2003;16(4):322-32.
72. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):690-9.
73. Ezzedine K, Gauthier Y, Léauté-Labrèze C, Marquez S, Bouchtnei S, Jouary T, et al. Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):965-71.
74. Ezzedine K, Mahé A, Geel N, Cardot-Leccia N, Gauthier Y, Descamps V, et al. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):716-21.
75. Gan EY, Cario-André M, Pain C, Goussot J-F, Taïeb A, Seneschal J, et al. Follicular vitiligo: A report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1178-84.
76. Hann S-K, Kim Y-S, Yoo JH, Chun Y-S. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):589-96.

77. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Mossalayi D, Alghamdi K, et al. Halo nevi association in nonsegmental vitiligo affects age at onset and depigmentation pattern. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):497-502.
78. De Vijlder HC, Westerhof W, Schreuder GMT, De Lange P, Claas FH. Difference in pathogenesis between vitiligo vulgaris and halo nevi associated with vitiligo is supported by an HLA association study. *Pigment Cell Res*. 2004;17(3):270-4.
79. Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, et al. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):945-9.
80. Cohen BE, Mu EW, Orlow SJ. Comparison of Childhood Vitiligo Presenting with or without Associated Halo Nevi. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):44-8.
81. Lee DY, Kim CR, Park JH, Lee JH. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. *Int J Dermatol*. 2011;50(8):925-7.
82. Topal IO, Gungor S, Kocaturk OE, Duman H, Durmuscan M. Nail abnormalities in patients with vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):442-5.
83. Van Geel N, Speckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrödger DJ, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(3):564-73.
84. Pedace FJ, Muller S, Winkelmann R. The biology of psoriasis. An experimental study of the Koebner phenomenon. *Acta Derm Venereol*. 1968;49(4):390-400.
85. Ruiz-Maldonado R, de la Luz Orozco-Covarrubias M, editors. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg*; 1997;16(1):36-43.
86. Ezzedine K, Le Thuaud A, Jouary T, Ballanger F, Taieb A, Bastuji-Garin S. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(1):134-9.
87. Cunha D, Pacheco FA, Cardoso J. Vitiligo: A good prognostic factor in melanoma? *Dermatol Online J*. 2009;15(2):15.
88. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):335-43.
89. Bottoni U, Paolino G, Ambrifi M, Didona D, Albanesi M, Clerico R, et al. Association between autoimmune disease and cutaneous melanoma with regard to melanoma prognosis. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(3):254-9.
90. Teulings H, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos J, Nijsten T, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):162-71.

91. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1110-6.
92. Albert DM, Wagoner MD, Pruett RC, Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo and disorders of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(3):153-6.
93. Cowan CL, Halder RM, Grimes PE, Chakrabarti SG, Kenney JA. Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(1):17-24.
94. Albert DM, Nordlund JJ, Lerner AB. Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology*. 1979;86(6):1145-58.
95. Akay B, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(10):1144-50.
96. Aydogan K, Turan O, Onart S, Karadogan S, Tunali S. Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(1):110-3.
97. Fleissig E, Gross M, Ophir I, Elidan J, Bdolah-Abram T, Ingber A. Risk of sensorineural hearing loss in patients with vitiligo. *Audiol Neurotol*. 2013;18(4):240.
98. Wang X, Du J, Wang T, Zhou C, Shen Y, Ding X, et al. Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(1):62-5.
99. Yamamah GA, Emam HM, Abdelhamid MF, Elsaie ML, Shehata H, Farid T, et al. Epidemiologic study of dermatologic disorders among children in South Sinai, Egypt. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1180-5.
100. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):167-81.
101. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):221-30.
102. Zhang X-J, Chen J-J, Liu J-B. The genetic concept of vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2005;39(3):137-46.
103. Passeron T, Ortonne J-P. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun*. 2005;25:63-8.
104. Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, et al. A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Gene*. 2003;72(6):1560-4.
105. Czajkowski R, Męcińska-Jundziłł K. Current aspects of vitiligo genetics. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(4):247-55.
106. Orecchia G, Perfetti L, Malagoli P, Borghini F, Kipervarg Y. Vitiligo is associated with a significant increase in HLA-A30, Cw6 and DQw3 and a decrease in C4AQ0 in northern Italian patients. *Dermatology*. 1992;185(2):123-7.

107. Valsecchi R, Bontempelli M, Cainelli T, Leghissa P, Landro A. Vitiligo is associated with a significant increase in HLA-DR6 and a decrease in DQw2 antigens in Northern Italian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1995;5(1):9-14.
108. Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol.* 2005;14(3):175-82.
109. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet.* 2012;44(6):676-80.
110. Quan C, Ren Y-Q, Xiang L-H, Sun L-D, Xu A-E, Gao X-H, et al. Genome-wide association study for vitiligo identifies susceptibility loci at 6q27 and the MHC. *Nat Genet.* 2010;42(7):614-8.
111. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1686-97.
112. Chen J-J, Huang W, Gui J-P, Yang S, Zhou F-S, Xiong Q-G, et al. A novel linkage to generalized vitiligo on 4q13-q21 identified in a genomewide linkage analysis of Chinese families. *Am J Hum Gene.* 2005;76(6):1057-65.
113. Grimes PE. New insights and new therapies in vitiligo. *JAMA Dermatol.* 2005;293(6):730-5.
114. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2007;356(12):1216-25.
115. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2003;16(2):90-100.
116. Betterle C, Caretto A, De Zio Ad, Pedini B, Veller-Fornasa C, Cecchetto A, et al. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. *Dermatology.* 1985;171(6):419-23.
117. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystryn JC. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol.* 1988;90(6):783-9.
118. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn J-C. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med.* 1983;158(1):246-51.
119. Gilhar A, Pillar T, Eidelman S, Etzioni A. Vitiligo and idiopathic guttate hypomelanosis: repigmentation of skin following engraftment onto nude mice, abstract. *Arch Dermatol.* 1989;125(10):1363-6.
120. Ogg GS, Dunbar PR, Romero P, Chen J-L, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med.* 1998;188(6):1203-8.

121. Van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellemijn TA, Van der Veen JW, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2220-32.
122. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):676-82.
123. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, Moussai D, Gulati N, Sullivan-Whalen M, et al. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One.* 2011;6(4):18907.
124. Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C, Wainwright DJ, Strickland FM, Overbeck A, et al. Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(2):276-86.
125. Chatterjee S, Eby JM, Al-Khami AA, Soloshchenko M, Kang H-K, Kaur N, et al. A quantitative increase in regulatory T cells controls development of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5):1285-94.
126. Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev.* 2015;14(1):49-56.
127. Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M, et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):397-404.
128. Al'Abadie MS, Warren MA, Bleehe SS, Gawkrödger DJ. Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo: an ultrastructural study. *Int J Dermatol.* 1995;34(12):837-40.
129. Mozzanica N, Villa ML, Foppa S, Vignati G, Cattaneo A, Diotti R, et al. Plasma α -melanocyte-stimulating hormone, β -endorphin, met-enkephalin, and natural killer cell activity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(5):693-700.
130. Hara M, Toyoda M, Yaar M, Bhawan J, Avila EM, Penner IR, et al. Innervation of melanocytes in human skin. *J Exp Med.* 1996;184(4):1385-95.
131. Le Poole I, Van Den W, Westerhof W, Das P. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol.* 1997;137(2):171-8.
132. Ricard AS, Pain C, Daubos A, Ezzedine K, Lamrissi-Garcia I, Bibeyran A, et al. Study of CEN3 (NOV) and DDR1 in normal melanocytes and vitiligo skin. *Exp Dermatol.* 2012;21(6):411-6.
133. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):95-101.
134. Akbayir N, Gökdemir G, Mansur T, Sökmen M, Gündüz S, Alkim C, et al. Is there any relationship between hepatitis C virus and vitiligo? *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):815-7.

135. Akcan Y, Kavak A, Sertbas Y, Olut A, Korkut E, Bicik Z, et al. The low seropositivity of hepatitis B virus in vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):110-1.
136. Toker S, Sarycaoglu H, Karadogan S, Mistik R, Baskan E, Tunaly S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):141-2.
137. Morrone A, Picardo M, Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1992;5(2):65-9.
138. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(10):731-7.
139. Lee A-Y, Kim N-H, Choi W-I, Youm Y-H. Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):976-83.
140. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, Shimizu A, Shimada S, Kobayashi T, et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol*. 2004;202(4):463-75.
141. Dell'Anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2006;19(5):406-11.
142. Poole I, Das P, Wijngaard R, Bos J, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory, abstract. *Exp Dermatol*. 1993;2(4):145-53.
143. Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, Lin MW, Chen TJ, Chen CC, et al. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1362-9.
144. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):295-302.
145. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013;227(4):311-5.
146. Collins S, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine A. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1088-93.
147. Karvonen S, Haapasaari K, Kallioinen M, Oikarinen A, Hassinen I, Majamaa K. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS). *Br J Dermatol*. 1999;140:634-9.

148. Taïeb A, Morice-Picard F. Rare Inherited Diseases and Vitiligo. *Vitiligo* 2010;107-115.
149. Andrade A, Pithon M. Alezzandrini syndrome: report of a sixth clinical case. *Dermatology*. 2010;222(1):8-9.
150. Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;132(3):260-2.
151. Stagi S, Gulino AV, Lapi E, Rigante D. Epigenetic control of the immune system: a lesson from Kabuki syndrome. *Immunol Res*. 2016;64(2):345-59.
152. Amer AA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol*. 2016;55(6):608-14.
153. Thompson A, Clarke S, Newell RJ, Gawkrödger D. Vitiligo linked to stigmatization in British South Asian women: a qualitative study of the experiences of living with vitiligo. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):481-6.
154. Kostopoulou P, Taïeb A. Psychological interventions. *Vitiligo*. 2010;447-449.
155. Talsania N, Lamb B, Bewley A. Vitiligo is more than skin deep: a survey of members of the Vitiligo Society. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(7):736-9.
156. Pahwa P, Mehta M, Khaitan BK, Sharma VK, Ramam M. The psychosocial impact of vitiligo in Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(5):679.
157. Linthorst H, De Korte J, Grootenhuis M, Bos J, Sprangers M, Van Der Veen J. Impact of childhood vitiligo on adult life. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):915-20.
158. Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(6):505.
159. Jalalat SZ, Cohen PR. Gefitinib-associated vitiligo: report in a man with parotid squamous cell carcinoma and review of drug-induced hypopigmentation. *Dermatol Online J*. 2013;19(10).
160. Llamas-Velasco M, Fraga J, Kutzner H, Steegmann JL, García-Diez A, Requena L. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: a histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*. 2014;41(5):417-26.
161. Arya V, Bansal M, Girard L, Arya S, Valluri A. Vitiligo at injection site of PEG-IFN- α 2a in two patients with chronic hepatitis C: case report and literature review. *Case Rep Dermatol*. 2010;2(2):156-64.
162. Oiso N, Sato M, Kawada A. Vitiligo after combination therapy of pegylated interferon- α 2a, ribavirin and vitamin D in a patient with chronic hepatitis C. *J Dermatol*. 2013;40(9):772-3.
163. Ghasri P, Gattu S, Saedi N, Ganesan A. Chemical leukoderma following application of transdermal methylphenidate patch. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):237.

164. Shin MK, Jeong KH, Oh IH, Choe BK, Lee MH. Clinical features of idiopathic guttate hypomelanosis in 646 subjects and association with other aspects of photoaging. *Int J Dermatol*. 2011;50(7):798-805.
165. Wu Xg, Xu Ae, Song Xz, Zheng Jh, Wang P, Shen H. Clinical, pathologic, and ultrastructural studies of progressive macular hypomelanosis. *Int J Dermatol*. 2010;49(10):1127-32.
166. F Montes L, Abulafia J, Wilborn WH, Hyde BM, Montes CM. Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol*. 2003;42(1):57-61.
167. Anbar T, Westerhof W, Abdel-Rahman A, El-Khayyat M. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(3):157-63.
168. Komen L, Graça V, Wolkerstorfer A, Rie M, Terwee C, Veen J. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):437-43.
169. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:750342.
170. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, González U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003263.
171. Alghamdi K, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(12):1463-71.
172. Aspres N, Egerton IB, Lim AC, Shumack SP. Imaging the skin. *Australas J Dermatol*. 2003;44(1):19-27.
173. Ardigò M, Muzio F, Picardo M, Brazzelli V. Non-invasive methods for vitiligo evaluation. *Vitiligo*. 2010:183-95.
174. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol*. 2004;140(6):677-83.
175. Eleftheriadou V, Thomas K, Whitton M, Batchelor J, Ravenscroft J. Which outcomes should we measure in vitiligo? Results of a systematic review and a survey among patients and clinicians on outcomes in vitiligo trials. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):804-14.
176. Rossiter N, Chapman P, Haywood I. How big is a hand? *Burns*. 1996;22(3):230-1.
177. Taieb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*. 2007;20(1):27-35.
178. Van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CA, Eleftheriadou V, et al. Development and validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an international collaborative initiative. *J Invest Dermatol*. 2016;136(5):978-84.

179. Kanokkrungsee S, Chanprapaph K, Chaiyabutr C, Vachiramon V. A comparative study of combined treatment with fractional carbon dioxide and targeted ultraviolet B phototherapy for facial vitiligo. *Lasers Med Sci.* 2016;31(7):1343-9.
180. Li L, Wu Y, Li L, Sun Y, Qiu L, Gao XH, et al. Triple combination treatment with fractional CO₂ laser plus topical betamethasone solution and narrowband ultraviolet B for refractory vitiligo: a prospective, randomized half-body, comparative study. *Dermatol Ther.* 2015;28(3):131-4.
181. Eleftheriadou V, Thomas K, Geel N, Hamzavi I, Lim H, Suzuki T, et al. Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(3):363-9.
182. Marrakchi S, Bouassida S, Meziou TJ, Turki H, Zahaf A. An objective method for the assessment of vitiligo treatment. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21(1):106-7.
183. Welsh O, Herz-Ruelas M, Gómez M, Ocampo-Candiani J. Therapeutic evaluation of UVB-targeted phototherapy in vitiligo that affects less than 10% of the body surface area. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):529-34.
184. Sanclemente G, Garcia J, Zuleta J, Diehl C, Correa C, Falabella R. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1359-64.
185. Seitz J, Whitmore C. Measurement of erythema and tanning responses in human skin using a tri-stimulus colorimeter. *Dermatology.* 1988;177(2):70-5.
186. Serup J, Agner T. Colorimetric quantification of erythema—a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-Doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15(4):267-72.
187. Queille-Roussel C, Poncet M, Schaefer H. Quantification of skin-colour changes induced by topical corticosteroid preparations using the Minolta Chroma Meter. *Br J Dermatol.* 1991;124(3):264-70.
188. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1999;135(9):1061-6.
189. Longo C, Bassoli S, Farnetani F, Ferrari B, Pupelli G, Seidenari S, et al. Reflectance confocal microscopy for melanoma and melanocytic lesion assessment *Expert Rev Dermatol.* 2008;3(6):735-45. (abstract).
190. Kang HY, Bahadoran P, Ortonne JP. Reflectance confocal microscopy for pigmentary disorders. *Exp Dermatol.* 2010;19(3):233-9.
191. Hedayat K, Karbakhsh M, Ghiasi M, Goodarzi A, Fakour Y, Akbari Z, et al. Quality of life in patients with vitiligo: a cross-sectional study based on Vitiligo Quality of Life index (VitiQoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14(1):1.

192. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):236-41.
193. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD003263.
194. Ostovari N, Passeron T, Lacour J-P, Ortonne J-P. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. *Arch Dermatol*. 2006;142(2):243-53.
195. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik B. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0·1% vs. clobetasol propionate 0·05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):626-32.
196. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol*. 2005;15(2):88-91.
197. Dawid M, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(11):942-6.
198. Kanwar A, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):589-92.
199. De D, Kanwar AJ. Tacrolimus-Induced Hyperpigmentation in a Patch of Vitiligo. *Skinmed*. 2008;7(2):93-4.
200. Ameen M, Exarchou V, Chu A. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2001;145(3):476-9.
201. Chiaverini C, Passeron T, Ortonne J. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(2):137-8.
202. Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(4):495-8.
203. Xing C, Xu A. The effect of combined calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment in the treatment of vitiligo: an open, uncontrolled trial. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(10):52-4.
204. Yalcin B, Sahin S, Bükülmez G, Karaduman A, Atakan N, Akan T, et al. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):634-7.
205. Khullar G, Kanwar A, Singh S, Parsad D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right-left comparative clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):925-32.
206. Rodríguez-Martín M, García Bustínduy M, Sáez Rodríguez M, Noda Cabrera A. Randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy of topical

- tacalcitol and sunlight exposure in the treatment of adult nonsegmental vitiligo. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):409-14.
207. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1541-6.
 208. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol*. 2015;56(2):85-92.
 209. Narang G. Efficacy and Safety of Topical Bimatoprost Solution 0.03% in Stable Vitiligo: A Preliminary Study. World Congress of Dermatology Seoul, Korea, 2011. (www.uptodate.com; *vitiligo: management and prognosis*).
 210. Grimes P. Bimatoprost 0.03% Solution for the Treatment of Nonfacial Vitiligo. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):703-10.
 211. Pasricha J, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease *Int J Dermatol*. 1993;32(10):753-7.(abstract).
 212. Radakovic F, Fürsinn AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):814-7.
 213. Rath N, Kar H, Sabhnani S. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad/narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(4):357.
 214. Rigopoulos D, Gregoriou S, Larios G, Moustou E, Belayeva-Karatza E, Kalogeromitros D. Etanercept in the treatment of vitiligo. *Dermatology*. 2007;215(1):84-5.
 215. Campanati A, Giuliadori K, Ganzetti G, Liberati G, Offidani AM. A patient with psoriasis and vitiligo treated with etanercept. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(1):46-8.
 216. Simón J, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology*. 2008;216(3):234-5.
 217. Ramírez-Hernández M, Marras C, Martínez-Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo. *Dermatology*. 2005;210(1):79-80.
 218. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1110-2.
 219. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlov SJ. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):463-74.
 220. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(3):285-7.
 221. Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11(1):1.

222. Siddiqui A, Stolk L, Bhaggoe R, Hu R, Schutgens R, Westerhof W. L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology*. 1994;188(3):215-8.
223. Ghorbanibirgani A, Khalili A, Rokhafrooz D. Comparing Nigella sativa oil and fish oil in treatment of vitiligo. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(6).
224. Graham A, Westerhof W, Thody AJ. The Expression of α -MSH by Melanocytes Is Reduced in Vitiligo. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;885(1):470-3.
225. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):42-50.
226. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview: part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):493-514.
227. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology*. 1999;198(2):133-9.
228. Van Geel N, Ongenaes K, Naeyaert J. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology*. 2001;202(2):162-6.
229. Hasegawa T, Suga Y, Ikejima A, Muramatsu S, Mizuno Y, Tsuchihashi H, et al. Suction blister grafting with CO2 laser resurfacing of the graft recipient site for vitiligo. *J Dermatol*. 2007;34(7):490-2.
230. Ashique K, Kaliyadan F. Long-term follow-up and donor site changes evaluation in suction blister epidermal grafting done for stable vitiligo: A retrospective study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(4):369.
231. Njoo M, Westerhof W, Bos J, Bossuyt P. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1543-9.
232. Budania A, Parsad D, Kanwar A, Dogra S. Comparison between autologous noncultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1295-301.
233. Guerra L, Capurro S, Melchi F, Primavera G, Bondanza S, Cancedda R, et al. Treatment of "Stable" Vitiligo by Timedsurgery and Transplantation of Cultured Epidermal Autografts. *Arch Dermatol*. 2000;136(11):1380-9.
234. Cui J, Shen L-Y, Wang G-C. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1991;97(3):410-6.
235. Kumar A, Mohanty S, Sahni K, Kumar R, Gupta S. Extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for pigment cell restoration in vitiligo. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(2):121.
236. Vinay K, Dogra S, Parsad D, Kanwar A, Kumar R, Minz R, et al. Clinical and treatment characteristics determining therapeutic outcome in patients undergoing autologous non-cultured outer root sheath hair follicle cell suspension for treatment of stable vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(1):31-7.

237. Parsad D, Gupta S. Standard guidelines of care for vitiligo surgery. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(7):37.
238. Gupta S, Narang T, Olsson MJ, Ortonne J-P. Surgical management of vitiligo and other leukodermas: evidence-based practice guidelines. *Surgical Management of Vitiligo*. 2007;1:69-79.
239. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, Van Geel N, Naeyaert J. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology*. 2005;210(4):279-85.
240. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(5):262-75.
241. Singh AK, Karki D. Micropigmentation: tattooing for the treatment of lip vitiligo. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(6):988-91.
242. De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications. *Clin Dermatol*. 2008;26(1):30-4.
243. Njoo M, Vodegel R, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(5):760-9.
244. Kasraee B, Fallahi MR, Ardekani GS, Ebrahimi S, Doroudchi G, Omrani GR, et al. Retinoic acid synergistically enhances the melanocytotoxic and depigmenting effects of monobenzylether of hydroquinone in black guinea pig skin. *Exp Dermatol*. 2006;15(7):509-14.
245. Herbert H, Thomas S. Physical Treatment Modalities: Ultraviolet Therapy. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Second edition. 2008:2053-71.
246. Viola G, Fortunato E, Cecconet L, Del Giudice L, Dall'Acqua F, Basso G. Central role of mitochondria and p53 in PUVA-induced apoptosis in human keratinocytes cell line NCTC-2544. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;227(1):84-96.
247. Farr P, Diffey B, Higgins E, Matthews J. The action spectrum between 320 and 400 nm for clearance of psoriasis by psoralen photochemotherapy. *Br J Dermatol*. 1991;124(5):443-8.
248. Shirsath N, Mayer G, Singh TP, Wolf P. 8-methoxypsoralen plus UVA (PUVA) therapy normalizes signalling of phosphorylated component of mTOR pathway in psoriatic skin of K5. hTGF β 1 transgenic mice. *Exp Dermatol*. 2015;24(11):889-91.
249. Laing T, Richardson B, Toth M, Smith E, Marks R. Ultraviolet light and 8-methoxypsoralen inhibit expression of endothelial adhesion molecules. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2126-31.
250. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Michaelis K, Rinner B, Mayer G, et al. 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy acts via inhibition of the IL-23/Th17 axis and induction of Foxp3+ regulatory T cells involving CTLA4 signaling in a psoriasis-like skin disorder. *J Immunol*. 2010;184(12):7257-67.

251. Johnson R, Staiano-Coico L, Austin L, Cardinale I, Nabeya-Tsukifuji R, Krueger JG. PUVA Treatment Selectively Induces a Cell Cycle Block and Subsequent Apoptosis in Human T-Lymphocytes. *Photochem Photobiol.* 1996;63(5):566-71.
252. Ménégaud V, Ortonne J-P. PUVA (5-methoxypsoralen plus UVA) enhances melanogenesis and modulates expression of melanogenic proteins in cultured melanocytes. *J Invest Dermatol.* 1996;107(1):57-62.
253. Kappes U, Barta U, Merkel U, Balogh A, Elsner P. High plasma levels of 8-methoxypsoralen following bath water delivery in dermatological patients. *Skin Pharmacol Physiol.* 2003;16(5):305-12.
254. Gange RW, Levins P, Murray J, Anderson RR, Parrish JA. Prolonged skin photosensitization induced by methoxsalen and subphototoxic UVA irradiation. *J Invest Dermatol.* 1984;82(3):219-22.
255. York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol.* 2010;49(6):623-30.
256. Yin L, Yamauchi R, Tsuji T, Krutmann J, Morita A. The Expression of Matrix Metalloproteinase-1 mRNA Induced by Ultraviolet A1 (340–400 nm) Is Phototherapy Relevant to the Glutathione (GSH) Content in Skin Fibroblasts of Systemic Sclerosis. *J Dermatol.* 2003;30(3):173-80.
257. El-Mofty M, Mostafa W, Youssef R, El-Fangary M, Elramly AZ, Mahgoub D, et al. Ultraviolet A in vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22(4):214-6.
258. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):151-3.
259. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Hölzle E, Hönigsmann H, et al. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(8):853-76.
260. Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21(5):260-6.
261. Bhana S, Lloyd DR. The role of p53 in DNA damage-mediated cytotoxicity overrides its ability to regulate nucleotide excision repair in human fibroblasts. *Mutagenesis.* 2008;23(1):43-50.
262. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):243-57.
263. Walters IB, Ozawa M, Cardinale I, Gilleaudeau P, Trepicchio WL, Bliss J, et al. Narrowband (312-nm) UV-B suppresses interferon γ and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Arch Dermatol.* 2003;139(2):155-61.
264. Schwarz T. The dark and the sunny sides of UVR-induced immunosuppression: photoimmunology revisited. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):49-54.

265. Lotti T, Berti S, Moretti S. Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(17):2779-85.
266. Wu CS, Yu CL, Wu CS, Lan CCE, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):755-63.
267. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):936-49.
268. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137-74.
269. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(s3):22-31.
270. Nordal E, Guleng G, Rönnevig J. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1440-3.
271. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(1):14-8.
272. Tran C, Lübke J, Sorg O, Doelker L, Carraux P, Antille C, et al. Topical calcineurin inhibitors decrease the production of UVB-induced thymine dimers from hairless mouse epidermis. *Dermatology*. 2005;211(4):341-7.
273. Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Vidolin A, Picardo M. Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(2):200-5.
274. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koc E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol*. 2006;33(5):338-43.
275. Elgoweini M, Din NNE. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(7):852-5.
276. Dell'Anna M, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin A, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):631-6.
277. Abd El-Samad Z, Shaaban D. Treatment of localized non-segmental vitiligo with intradermal 5-fluorouracil injection combined with narrow-band ultraviolet B: A preliminary study. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):443-8.

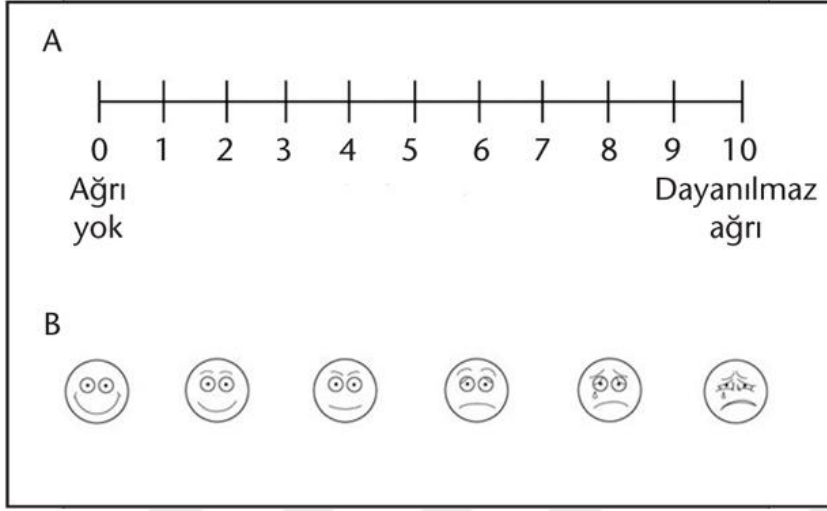
278. Ibrahim ZA, El-Ashmawy AA, El-Tatawy RA, Sallam FA. The effect of platelet-rich plasma on the outcome of short-term narrowband-ultraviolet B phototherapy in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2015;15(2):108-16.
279. Mohaghegh F, Asilian A, Faghihi G, Adibi N. A comparison between the efficacy of narrow band ultra violet B phototherapy with and without needling of the lesion in the treatment of vitiligo. *J Res Med Sci.* 2012;17.
280. Vachiramon V, Chaibabutr C, Rattanaumpawan P, Kanokrungrsee S. Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas. *Lasers Surg Med.* 2016;48(2):197-202.
281. Yuan J, Chen H, Yan R, Cui S, Li Y-H, Wu Y, et al. Fractional CO₂ lasers contribute to the treatment of stable non-segmental vitiligo *Eur J Dermatol.* 2016;1(1).
282. Ranella J, Anderson R. Principles of Laser -Skin Interactions. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Second edition. 2008:2143-51.
283. Herd RM, Dover JS, Arndt KA. Basic laser principles. *Dermatol Clin.* 1997;15(3):355-72.
284. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):1-34.
285. Elçin G, Topal S. Elektromanyetik Spektrum ve Güneş Işığı. Fotodermatoloji. Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E, editörler. *Türk Dermatoloji Derneği Yayınları* 2015:9-18.
286. Ross EV, Uebelhoer N. Laser-tissue interactions. *Lasers in Dermatology and Medicine* First edition 2011;1-23.
287. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science.* 1983;220(4596):524-7.
288. Elçin G. Lazer Epilasyon/Lazer Epilation. *Turkderm.* 2012;46:10.
289. Alexiades-Armenakas M, Jeffrey S, Kenneth A. Laser Therapy: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Second edition. 2008: 2099-21.
290. Beggs S, Short J, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Applications of the excimer laser: a review. *Dermatol Surg.* 2015;41(11):1201-11.
291. Levin E, Debbaneh M, Malakouti M, Brown G, Wang E, Gupta R, et al. Supraerythemogenic excimer laser in combination with clobetasol spray and calcitriol ointment for the treatment of generalized plaque psoriasis: Interim results of an open label pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(1):16-8.
292. Rostan E, Bowes LE, Iyer S, Fitzpatrick RE. A double-blind, side-by-side comparison study of low fluence long pulse dye laser to coolant treatment for wrinkling of the cheeks. *J Cutan Laser Ther.* 2001;3(3):129-36.
293. Alam M, Hsu TS, Dover JS, Wrona DA, Arndt KA. Nonablative laser and light treatments: histology and tissue effects—a review. *Lasers Surg Med.* 2003;33(1):30-9.

294. Goldberg DJ, Silapunt S. Histologic evaluation of a Q-switched Nd: YAG laser in the nonablative treatment of wrinkles. *Dermatol Surg.* 2001;27(8):744-6.
295. Neeley MR, Pearce Jr FB, Collawn SS. Successful treatment of malar dermal melasma with a fractional ablative CO₂ laser in a patient with type V skin. *J Cosmet Laser Ther.* 2010;12(6):258-60.
296. Tierney EP, Hanke CW, Petersen J. Ablative fractionated CO₂ laser treatment of photoaging: a clinical and histologic study. *Dermatol Surg.* 2012;38(11):1777-89.
297. Hunzeker CM, Weiss ET, Geronemus RG. Fractionated CO₂ laser resurfacing: our experience with more than 2000 treatments. *Aesthet Surg J.* 2009;29(4):317-22.
298. Cho SB, Kim HJ, Noh S, Lee SJ, Kim YK, Lee JH. Treatment of Syringoma Using an Ablative 10,600-nm Carbon Dioxide Fractional Laser: A Prospective Analysis of 35 Patients. *Dermatol Surg.* 2011;37(4):433-8.
299. Buggiani G, Tsampau D, Krysenka A, De Giorgi V, Hercogová J. Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device for refractory necrobiosis lipoidica. *Dermatol Ther.* 2012;25(6):612-4.
300. Park J, Choi MJ, Goo B, Cho SB. Refractory Pyoderma Gangrenosum Effectively Treated Using a 10,600-nm Carbon Dioxide Fractional Laser. *Dermatol Surg.* 2013;39(3pt1):477-9.
301. Madan V, Ferguson J, August P. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):814-8.
302. Laubach HJ, Tannous Z, Anderson R, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med.* 2006;38(2):142-9.
303. Wanner M, Tanzi EL, Alster TS. Fractional photothermolysis: treatment of facial and nonfacial cutaneous photodamage with a 1,550-nm erbium-doped fiber laser. *Dermatol Surg.* 2007;33(1):23-8.
304. Ong M, Bashir S. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1160-9.
305. Zaleski-Larsen LA, Fabi SG. Laser-Assisted Drug Delivery. *Dermatol Surg.* 2016;42(8):919-31.
306. Cheyasak N, Manuskiatti W, Maneeprasopchoke P, Wanitphakdeedecha R. Topical corticosteroids minimise the risk of postinflammatory hyperpigmentation after ablative fractional CO₂ laser resurfacing in asians. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(2):201-5.
307. Mohamed HA, Mohammed GF, Gomaa AH, Eyada MM. Carbon dioxide laser plus topical 5-fluorouracil: a new combination therapeutic modality for acral vitiligo. *J Cosmet Laser Ther.* 2015;17(4):216-23.
308. Cunha PR, Scabine Pessotti N, Bonati Mattos C, Salai AF. New approach in the treatment of refractory vitiligo: CO₂ laser combined with betamethasone and salicylic acid solution. *Dermatol Ther.* 2016.

309. Astner S, Anderson RR. Skin phototypes 2003. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):xxx-xxxi.
310. Singh M, Singh G, Kanwar A, Belhaj M. Clinical pattern of vitiligo in Libya. *Int J Dermatol.* 1985;24(1):233-5.
311. Onunu AN, Kubeyinje EP. Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):800-2.
312. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Mossalayi D, Gauthier Y, Bouchtnei S, et al. Multivariate analysis of factors associated with early-onset segmental and nonsegmental vitiligo: a prospective observational study of 213 patients. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):44-9.
313. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al. Childhood-and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):954-8.
314. Sun X, Xu A, Meng W, Wei X, Jiang Z, Yan X, et al. Study on genetic epidemiology on 815 patients with vitiligo in Zhejiang area. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2005;26(11):911-4.
315. Martis J, Bhat R, Nandakishore B, Shetty J. A clinical study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68(2):92.
316. Behl P, Kotia A, Sawal P. Vitiligo: Age-group related trigger factors and morphological variants. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1994;60(5):275.
317. Yu HJ, Park KC, Ahn JS, Lim JG, Kwon TE, Koh WS, et al. Clinical study of vitiligo. *J Dermatol.* 1998;36(6):1037-42.
318. Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):430-4.
319. Zegloui F, Souissi A, Ben AA, Fazaa B, Kamoun M. Epidemiological and clinical profile of vitiligo in Tunisia: retrospective study of 503 cases. *Tunis Med.* 2007;85(12):1016-9.
320. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(3):207-10.
321. Barona MI, Arrunátegui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(4):621-5.
322. Tsuji T, Hamada T. Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Arch Dermatol.* 1983;119(9):722-7.
323. Wolff-Rottke B, Ihlemann J, Schmidt H, Scholl A. Influence of the laser-spot diameter on photo-ablation rates. *A Scholl: Appl Phys.* 1995;60(1):13-7.

EKLER

Ek 1: Görsel Ağrı Skalası



Ek 2. Hasta Takip Formu

Vitiligoda Dar Bant Ultraviyole B Tedavisine Karbondioksit Lazer Eklenmesinin Tedavi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Hasta Takip Formu

Tarih:...../...../.....

Hastanın adı, soyadı:

Yaş, cinsiyet:

Dosya no:

Tel no:

Vitiligo başlangıç yılı:

Hastalık süresi:

Son 6 ayda değişiklik; 1) İlerleme 2) Gerileme 3) Değişiklik yok

Tetikleyici Olay	Var	Yok
1. Fiziksel travma		
2. Emosyonel stres(yakın birinin kaybı, iş sorunu, sınav stresi vb.)		
3. Güneş yanığı		
4. Enfeksiyon (Son 1 yıl)		
5. Aşılama (Son 1 yıl)		
6. İlaç maruziyeti (tioller, fenolik bileşikler, merkaptaminler, kininler)		
7. Mesleki maruziyet (lastik giysiler, eldiven, yapıştırıcı, zambk vb.)		
8. Sıkı iç çamaşırı, kemer, kuşak, ayakkabı kullanımı		
9. Hormonal değişim;		
• Puberte		
• Gebelik		
• Menapoz		

Daha önce kullandığı tedaviler	Kullandığı süre	Fayda
1. Topikal kortikosteroidler		
2. Topikal kalsipotriol		
3. Topikal kalsinörin inhibitörleri		
4. Topikal antioksidan ajanlar		
5. İntramusküler kortikosteroidler		
6. Oral kortikosteroidler		
7. Oral antioksidan ajanlar (vitamin A, C, E, selenyum, α-lipoik asit içeren multivitamin kompleksleri)		
8. Dar bant UVB		
9. Psóralen UVA		
10. Ekzimer Lazer		
11. Depigmente edici ajanlar		
12. Cerrahi Prosedürler		
13. Psikolojik Destek		
14. Anksiyolitik ve antidepresanlar		

Deri Fototipi	
I.	Her zaman yanar, asla bronzlaşmaz
II.	Her zaman yanar, bazen bronzlaşır
III.	Bazen yanar, bazen bronzlaşır
IV.	Bazen yanar, orta düzeyde kolay bronzlaşır
V.	Asla yanmaz, her zaman bronzlaşır
VI.	Kahverengi derili

Son 6 ay içerisinde spontan repigmentasyon:1) Evet

- Sayı:
- Zaman:

2) Hayır

Eşlik eden hastalık/ durum	Var	Yok
1. Hashimoto tiroiditi		
2. Graves Hastalığı		
3. İnsülin bağımlı diyabetes mellitus		
4. Pernisyöz anemi		
5. Alopesi areata		
6. Addison Hastalığı		
7. Otoimmün Poliendokrinopati		
8. Halo nevüs		
9. Göz ile ilgili rahatsızlık (üveit, görme keskinliğinde azalma)		
10. Disakuzi, işitme kaybı		
11. Diğer.....		

Sistemik ilaç kullanımı	Süre	Vitiligoda fayda
1. Tiroid replasman ilaçları (Eutrox, Levotiron, Tefor vb.)		
2. İnsülin enjeksiyonları		
3. Oral antidiyabetikler		
4. B12 replasmanı (Dodex, Apikobal tablet, Bemix tablet)		
5. Oral antioksidan ajanlar (vitamin A, C, E, selenyum ve α -lipoik asit içeren multivitamin kompleksler)		
6. Oral kortikosteroidler		
7. Proton pompa inhibitörleri		
8. Antihipertansifler		
9. NSAII		
10. Oral kontraseptifler		
11. Oral retinoidler (Son 6 ay)		
12. Antidepresanlar, anksiyolitikler		
13. Diğer.....		

Ailede vitiligo varlığı:

1) Var

1.derece akraba (Anne, baba, kız kardeş, erkek kardeş).....

2.derece akraba (Teyze, hala, dayı, amca, nine, dede, torun).....

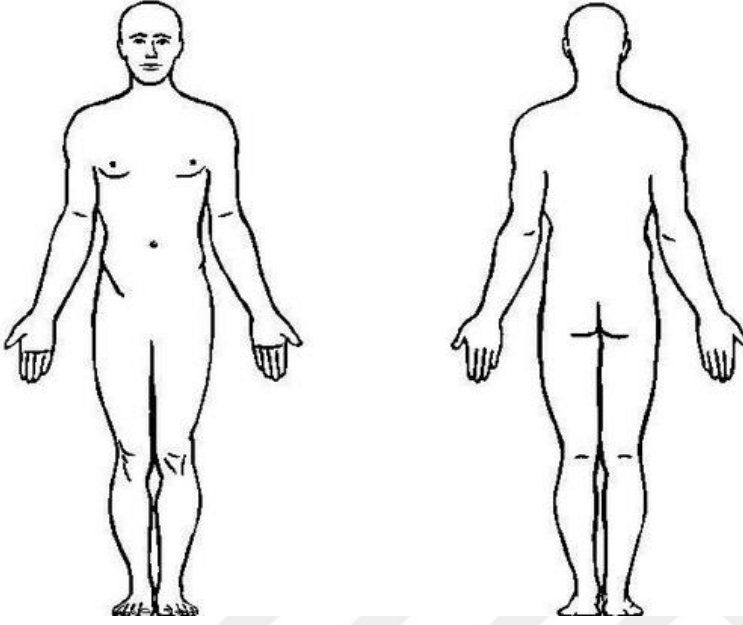
3.derece akraba (kuzenler).....

Diğer.....

2) Yok

	Var	Yok
Sigara kullanımı		
Düzenli alkol kullanımı		
Fotosensivite ve/veya otoimmün konnektif doku hastalığı		
Gebelik ve/veya emzirme		
Son 6 ay içerisinde retinoid kullanımı		
Keloid/ hipertrofik skar		
Son 3 ayda uçuk öyküsü		
Son 3 ayda olmasa bile sık uçuk öyküsü		
Ailede deri kanseri		
Kişide melanom öyküsü		
Evre: Breslow kalınlığı: Sentinel lenf nodu: Tedavi:		
Çok sayıda ben;		
<25 25-50 50-100 >100		

Commented [u1]: Ok sayıda



	Var	Yok
1. Oral mukoza		
2. Saçlı deri		
3. Göz		
4. Periungal		
5. Periorifisyal		
6. Anal		
7. Perioral		
8. Diz		
9. Dirsek		
10. Metakarpofalangeal		
11. Periumbikal		

Vitiligo Alan Skor İndeksi (VASI):

Vücut Bölgesi(0.ay)	El ünitesi	Rezidüel depigmentasyon	Total el ünitesi
Eller			
Üst ekstremit (aksillar bölge dahil)			
Gövde			
Alt ekstremit (gluteal ve inguinal bölge dahil)			
Ayaklar			
Baş/boyun			
Total			

Vücut Bölgesi (3.ay)	El ünitesi	Rezidüel depigmentasyon	Total el ünitesi
Eller			
Üst ekstremit (aksillar bölge dahil)			
Gövde			
Alt ekstremit (gluteal ve inguinal bölge dahil)			
Ayaklar			
Baş/boyun			
Total			

Vücut Bölgesi (6.ay)	El ünitesi	Rezidüel depigmentasyon	Total el ünitesi
Eller			
Üst ekstremit (aksillar bölge dahil)			
Gövde			
Alt ekstremit (gluteal ve inguinal bölge dahil)			
Ayaklar			
Baş/boyun			
Total			

Vücut Bölgesi (9.ay)	El ünitesi	Rezidüel depigmentasyon	Total el ünitesi
Eller			
Üst ekstremit (aksillar bölge dahil)			
Gövde			
Alt ekstremit (gluteal ve inguinal bölge dahil)			
Ayaklar			
Baş/boyun			
Total			

Rezidüel Depigmentasyon

%100 - hiç pigment yok

%90 - beneklenme şeklinde pigment varlığı

%75 - depigmente alan > pigmente alan

%50 - depigmente alan = pigmente alan

%25 - pigmente alan > depigmente alan

%10 - beneklenme şeklinde depigmente alanlar

VASI

= $\sum$ (el ünitesi) x (rezidüel depigmentasyon) =

tüm vücut

Ek 3. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAşTIRMANIN AÇIK ADI	Vitiligoda Darbant UVB Tedavisine Ablatif Fraksiyonel CO2 Lazer Eklennesinin Tedavi Üzerine Etkilerinin Araştırılması
ARAşTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☒ 16.03.2015 tarihli sigorta teminatı ile, 27.04.2015 tarihli sigorta poliçesi
	ARAşTIRMA BÜTÇESİ	☒ 18.05.2015 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	ILAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015-05 - 14 (KA-15012) Toplantı Tarihi: 21.05.2015 (ilk onay tarihi: 16.04.2015)	
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Gonca ELÇİN'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Pelin MEMİş'in uzmanlık tezi olan "Vitiligoda Darbant UVB Tedavisine Ablatif Fraksiyonel CO2 Lazer Eklennesinin Tedavi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" konulu proje önerisine ait; Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan gelen 07.05.2015 tarih ve 1696400 işlem takip no'lu yazıda önerilen revizyonlar doğrultusunda hazırlanan belge ve dokümanlar, araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.	
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIşMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAşKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. F. Alev TÜRKER							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi		Katılım*		İmza	
Prof. Dr. F. Alev TÜRKER Başkan	İç Hast. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Zafer Çelrekli, Başkan Yardımcısı	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhsk. F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Fatma Gümrük	Çocuk Sağl. ve Hist. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Sağl. ve Hist. Neonatoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Tarkan Eldem	Far. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ecz. F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Nilgün Sayınalp	İç Hast. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Nuket Örnek Boken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Ümit Yaşar	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Av. Meltem Omurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Mşaviriği	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

* :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası bulunmalıdır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vitiligoda Darbant UVB Tedavisine Ablatif Fraksiyonel CO2 Lazer Eklenmesinin Tedavi Üzerine Etkilerinin Araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 06100 SİHHİYE - ALTINDAĞ / ANKARA
	TELEFON	0312 305 1082
	FAKS	0312 310 0580
	E-POSTA	klmktetik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gonca ELÇİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)-	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☒			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Diger ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18 Mayıs 2015	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18 Mayıs 2015	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER
İmzası:



Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası bulunmalıdır.

Ek 4. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 70990
Giden Evrak Tarihi: 05.06.2015
Güvenlik Kodu: 794180
İşlem Takip No: 1729497

Sayı : 71146310 [2015-AC-NCE-64]

Konu : Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması

Prof. Dr. Gonca ELÇİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD Sıhhiye ANKARA

İlgi : 27.05.2015 tarihli ve bila sayılı yazınız. (Kurumumuz E-Takip No:1729497)

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz aşağıdaki tablodaki bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın adı	: Vitiligoda Darbant UVB Tedavisine Ablatif Fraksiyonel CO ₂ Lazer Eklenmesinin Tedavisinin Tedavi Üzerine Etkilerinin Araştırılması
Koordinatör merkez	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Koordinatör / Sorumlu araştırmacı	: Prof. Dr. Gonca ELÇİN
Protokol tarihi / versiyon no	: 18.05.2015 Versiyon 02
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tarihi / versiyon no	: 18.05.2015 Versiyon 02
Olgu rapor formu tarihi / versiyon no	: -
Araştırma broşürü tarihi / versiyon no	: -

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak:

- Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,
 - Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,
 - Araştırma ürünü ithal edilecek ise Bakanlığımıza müracaat edilmesi,
 - İleride yapılması gerekebilecek analizler için şahit numune olarak araştırma ürününden uygun miktar ve koşullarda saklanması,
 - Araştırma sonunda artan araştırma ürününün imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması ve bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://e-isimler.btc3.gov.tr/ezimza/ezimzkontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
- Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.**



TC Sağlık Bakanlığı
Tıbbi Cihaz Kurumu

05.06.2015 18:23:32 Tarih Ve 70990 Sayılı Yazının Devamıdır/Ekidir

SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,
- Araştırma ürünü ücreti ve onunla ilgili olarak yapılacak test, laboratuvar vb. hizmetler ile ilgili, varsa karşılaştırma ürününün ücreti ve onunla ilgili olarak yapılacak test, laboratuvar vb. hizmetlerle ilgili hiçbir ücretin kamuya ait fon ve bütçelere veya özel sağlık sigortalarına fatura edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Bakanlığımıza gönderilmesi,
- Destekleyicinin yasal temsilcisi olarak yazımızın bir örneğinin destekleyiciye, koordinatör merkez ve ilgili diğer merkezlere iletilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ali Sait SEPTİOĞLU
Kurum Başkanı a.
Kurum Başkan Yardımcısı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.titck.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 35 92 – Fax : (0 312) 218 30 59

Ek 5. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ARAşTIRMA AMAÇLI ÇALIşMA İÇİN AYDINLATILMIş

ONAM FORMU

Versiyon no: 02

Tarih: 15.05.2015

(Hekimin Açıklaması)

Vitiligo hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmamız "Vitiligoda Dar Bant Ultraviyole B Tedavisine Ablatif Fraksiyonel Karbondioksit Lazer Eklenmesinin Tedavi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" isimli klinik çalışmadır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Hepimizin derisinin kendine has rengi vardır. Deriye rengini veren en önemli renk maddesi melanindir. Derinin renksizleşmesinde melanin renk maddesini yapan deri hücrelerinin hasarı rol oynamaktadır. Bu nedenle, vitiligoda deride renksiz beyaz alanlar oluşmaktadır. Vitiligo hastalığı, deri dışında bir organı ilgilendirmeyen, zararsız ancak deriyi renksizleştirdiği için dış görüntümüzü olumsuz etkileyen bir hastalıktır.

Vitiligoda tedavinin hedefi derinin yeniden renklenmesini sağlamaktır. Dar bant ultraviyole B tedavisi, renklenmeyi sağlamak için ilk seçenek tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Bu tedavinin faydasını arttırmak amacı ile yanına başka tedaviler eklenebilmektedir. Son dönemde, ablatif fraksiyonel karbondioksit lazerin eklenmesi ile etkinin arttığını tespit eden çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Siz de 2 yıldan uzun süredir vitiligo tanısıyla takip ediliyorsunuz. Son 6 ayda vitiligo yamalarınızda artış olmadığını ifade ediyorsunuz. Vitiligonuz için daha önce tedavi almış ya da almamış olabilirsiniz. Daha önce dar bant ultraviyole B tedavisi almış ve fayda görmüş veya görmemiş olabilirsiniz ya da daha önce hiç dar bant ultraviyole B tedavisi almamış olabilirsiniz. Biz de dar bant ultraviyole B'nin renklenmeyi uyaran etkisini arttırmak için dar bant ultraviyole B tedavisine ablatif fraksiyonel karbondioksit lazer eklemek istiyoruz. Sizin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecek bu

Çalışmaya katılmanız araştırmanın başarısı için önemlidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Pelin Memiş ve/veya Prof. Dr. Gonca Elçin tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda, bu çalışma çerçevesinde haftada 3 gün tüm vücudunuza dar bant UVB tedavisi uygulanacaktır. Uygulama Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Fototerapi nitesinde yapılacaktır. Vücudunuzdaki renksiz lekeler sıklıkla simetrik yerleşmektedir. Bu çalışmada simetrik yerleşimli renksiz lekelerden sadece vücudunuzun bir yarısındaki lekelerle 15 günde 1 karbondioksit lazer uygulanacaktır. Bu uygulama, dar bant ultraviyole B kabinine girmeden hemen önce yapılacaktır. Uygulama Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Kozmetoloji ve Lazer nitesinde yapılacaktır. Karbondioksit lazer uygulaması 15 günde 1 olmak üzere, toplam 7 defa, 3 ay süre ile uygulanacaktır. Karbondioksit lazer uygulaması sırasında ağrı duymanızı engellemek amacı ile işlemden 30 dakika önce işlem yapılacak beyaz lekenize ağrı hissini azaltıcı (topikal anestezi) krem uygulanacak ve etkisini arttırmak için üzeri streç film ile kapatılacaktır. Karbondioksit lazer uygulaması sonlandıktan sonra en az 3 en fazla 6 ay arasında değişen süre ile doktorunuz tarafından tedavi yanıtınız açısından takip edileceksiniz. Derinizdeki renklemenin değerlendirilmesi için tüm vücudunuz ve seçilen simetrik lekeleriniz fotoğraflanacaktır.

Bu çalışmaya katıldığınızda lazer uygulanan deride ağrı hissedilebilmektedir. Ağrı yaşamanız durumunda hekiminiz tarafından ağrı kesici tablet (parasetamol 500mg-Parol tablet) temin edilecek ve size önerilecektir. Çok düşük olasılıkla uygulama yapılan bölgede kızarıklık, şişlik, içi su dolu kabarcık, yara, kabuklanma, kanama veya lekelenme ve nadiren iz kalması gibi, çoğu geçici özellikte, yan etkiler gözlenebilmektedir. İçi su dolu kabarcık olması durumunda su dolu kabarcıklar batikon ile temizlendikten sonra insülin enjektörü ile sıvılar boşaltılarak kolaylıkla tedavi edilecektir. Yara, kabuklanma ve kanama durumlarında ise doktorunuz tarafından antibiyotikli krem (topikal mupirosin, Bactroban pomad) temin edilecek ve size önerilecektir. Dar bant ultraviyole B tedaviniz sırasında, hafif-orta şiddetli kızarıklık, kaşıntı ve hassasiyet gözlenebilir. Başlangıçta gözlenebilecek bu kızarıklık, tedavinizde uygun dozun ayarlanması için bilinçli olarak da oluşturulabilmektedir. Hekiminiz tüm bu konularda ve acil müdahale konusunda yeterli bilgi ve donanıma sahiptir.

Bahsedilen yan etkilerin sizde şiddetli olarak görülmesi durumunda doktorunuz tarafından mevcut tedaviniz sonlandırılacak ve size uygun olacağı dşnlen başka bir vitiligo tedavi yöntemi önerilecektir.

Çalışmamıza 50 gönüllünün katılımı beklenmektedir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacak ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Çalışma ile ilgili olarak vitiligo lezyonlarınızda tek başına dar bant ultraviyole B tedavisi ve dar bant ultraviyole B tedavisine ek olarak lazer uygulanan lekelerinizde beklenen yarar ve farklılık olmadığında doktorunuz tarafından bilgilendirileceksiniz.

Araştırmamız ile ilgili olarak katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde doktorunuz tarafından bilgilendirileceksiniz. Aynı zamanda yeni bilgiler ile ilgili yasal temsilciler, çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarda bilgilendirilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve katılmayı reddettiğiniz takdirde yine de doktorunuz tarafından size uygun tedavi yöntemi önerilecektir. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Pelin Memiş tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması

halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Pelin Memiş'i 305 1704 (iş) veya 0533 364 65 76 (cep) no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

Ek 6. Sigorta Poliçesi

			GENEL SİGORTA
MESLEKİ SORUMLULUK SİGORTASI POLİÇESİ			
POLİÇE NO	6620900		
ACENTE NO	106953		
SİGORTALI	Gonca Elçin		
SİGORTALI ADRESİ	Hacettepe Üniversitesi Ankara		
FAALİYET KONUSU	Vitiligoda darbant UVB tedavisine ablatif fraksiyonel CO ₂ lazer		
FAALİYETE ONAY	eklenmesinin tedavisi üzerine etkilerinin araştırılması		
VEREN KURUM	T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Tıbbi Cihaz Etüt		
	Proje Yetkilendirme ve Koordinasyon Daire Başkanlığı, Ankara		
	21.04.2015-21.04.2016		
POLİÇE VADESİ	(Bu devreye her iki gün dahil olup karşılıklı olarak mutabık kalınacak diğer		
	bir devre veya devreler için geçerlidir.)		
COĞRAFİ SAHA	Türkiye		
GÖNÜLLÜ SAYISI	50 hasta		
TEMİNAT KAPSAMI	: Mapfre Genel Sigorta A.Ş., aşağıda belirtilen durumlar neticesinde, poliçe çerçevesinde doğacak her türlü ödenebilir hasar tazminatını dava ve mahkeme ile ilgili harcama/masraflar da, dahil olmak kaydı ile temin eder.		
	Araştırmaya katılan gönüllülerin, sigortalının poliçede belirtilen faaliyetlerinden kaynaklanan ve sigortacıya yazılı olarak sigortalının teklif ettiği, araştırmaya katılan gönüllünün, tazminat şartlarına uygun olarak tayinini kabul ettiği ve gönüllünün sigortalı ile mutabık kalarak veya bağımsız bir avukat tayin edilmesini kabul ederek, gönüllüye verilecek tazminat meblağı üzerine anlaşıtı tazminatlar; poliçe vadesi içinde sigortacıya bildirilmek kayıt ve şartı ile teminata dahildir.		
	Sigortacı, sigortalının bu poliçe çerçevesinde tazminat almaya hak kazandığı herhangi bir dava ile ilgili, sigortalı tarafından (veya sigortalı adına) yapılmış (dava masrafları ve tazminat şartlarına uygun olarak tayin edilmiş avukatlık ücretleri ve harcamaları da dâhil olmak kaydı ile) her türlü yasal harcama ve masrafları ödemeyi kabul eder.		
	Sigortalının tazminat ve/veya harcama ve/veya masraflarla ilgili toplam sorumluluğu bu poliçede belirtilen azami tazminat limitini aşmayacaktır.		
TEMİNAT LİMİTİ	:	Kişi başına azami : 2.500 EUR	
		Sigorta süresince azami toplam limit: 7.500 EUR	
HUKUKİ SORUMLULUĞUN GENİŞLETİLMESİ	:	Toplam 2.500 Euro'luk bir limite dahil edilmiştir. Klinik deneylerde ve sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalarda kusursuz sorumluluk tazminatı ve opsiyonel hukuki ek teminata bağlı kalınarak gönüllüler teminat altına alınmıştır.	
MUAFİYET	:	Her bir talepte ilk 500 EUR'luk kısım sigortalı tarafından karşılanmak kaydı ile yukarıdaki limitler geçerlidir.	
ASGARİ DEPO PRİMİ HESABI	:	Net prim 1.471,43 EUR	
		Gider Vergisi (% 5) 73,57 EUR	
		Brüt Prim 1.545,00 EUR	
			
			
Genel Müdürlük T: 0212 334 90 00 F: 0212 334 90 19 www.mapfregenelsigorta.com info@mapfregenelsigorta.com			

No: 49067428

MAPFRE GENEL SİGORTA A.Ş. bütün müdürlüklerinin iletişim bilgileri için lütfen dokümanın arka sayfasını inceleyiniz. Bu form sadece poliçe formu olarak hazırlanmış olup, başka bir amaçta kullanılamaz.

Buyer: Maaşlilar V.D. 07/01/2015 Sicil No: 38476



PRİM ÖDEME ŞEKLİ :

Peşinat	27.04.2015	305,00 EUR
1. Taksit	27.05.2015	155,00 EUR
2. Taksit	27.06.2015	155,00 EUR
3. Taksit	27.07.2015	155,00 EUR
4. Taksit	27.08.2015	155,00 EUR
5. Taksit	27.09.2015	155,00 EUR
6. Taksit	27.10.2015	155,00 EUR
7. Taksit	27.11.2015	155,00 EUR
8. Taksit	27.12.2015	155,00 EUR

TANIMLAR:

- Sigortalı aşağıda belirtilen anlamları taşıyacaktır:
 - Sözleşmede adı geçen şirket, ortaklık, müessese, şirket veya sözleşmede adı geçen diğer sigortalı;
 - Sözleşmede belirtilen süre içinde sözleşmede adı geçen sigortalının, ancak yalnız bu poliçe ile teminat altına alınan bir deneye bağlı olarak meydana gelen hak talepleri konusunda, patronu, ortağı veya müdürü olmuş, olan veya ileride olabilecek herhangi bir şahıs
 - Adı geçen sigortalının talebi üzerine, sigortalının bu poliçenin kapsamındaki toplam sorumlulukları aynen kalmak kaydı ile sanki adı geçen sigortalı imiş gibi bu poliçenin vade ve şartlarına bağlanmayı kabul eden herhangi bir memur veya eski memur.
 - Yalnız bu poliçe ile teminat altına alınmış ve sigortalı tarafından taahhüt edilen veya desteklenen bir deneyle ilgili olarak ancak, sigortalının adına tali müteahhit veya danışman sıfatıyla çalışmalar yapmayı taahhüt etmiş herhangi bir şahıs;
 - Deneyi onaylamış herhangi bir etik kurul(üyeleri müştereken veya tek tek), ancak yalnız hukuki sorumluluk ilavesiyle ilgili olarak uygulanabilir.
- Gönüllü, kendisine havale/temlik yapan veya bakmakla mükellef olduğu kimseler dahil, bir deneye veya bir deney öncesi kıymet takdirine iştirak eden herhangi bir şahıs anlamına gelecektir.
- Olay, yalnızca poliçe vadesi içerisinde ortaya çıkmış ve doktor tarafından poliçe vadesi içerisinde tanısı yazılı olarak konmuş tek bir kaynağa veya klinik deneyden kaynaklanmış bir sebebe atfedilmesi mümkün veya dolayısı ile meydana gelmiş bir olay veya tüm olaylar dizisi demektir.
- Tazminat şartları bu poliçeye bağlı tazminat şartları anlamına gelecektir.
- Deney aşağıda belirtilen şartları yerine getiren herhangi bir klinik deney ve/veya sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan araştırma anlamına gelecektir:
 - Deney veya araştırmanın yapılmış olduğu ülkenin kanuni icapları ve
 - Sağlık veya tıbbi araştırmalarla uğraşan herhangi bir hükümet dairesi, kamu veya özel tüzel kişi şirket veya birlik veya deney veya araştırmanın yapıldığı ülkede ceza şirketlerini temsil eden herhangi bir sanayi tüzel kişi tarafından deney veya araştırma varsa, uygulanması mümkün, halen yürürlükte olan kılavuz ve onay icapları.
- Bağımsız avukat bir hakim, emekli hakim, dava vekili veya hukuk müşaviri demektir.
- Haksız fiil, sigortalı tarafından kanuna aykırı olarak gerçekleştirilen veya teşebbüs edilen herhangi gerçek veya iddia edilmiş görev ihlali, ihmankarlık, hata, yanlış beyan, yanlış yola sev'eden ifade, ihmal suretiyle yapılan imtina/atlama, kefalet hali, yetki ihlali veya herhangi sair fiiller anlamına gelecektir.
- İncinme gönüllünün, deneye iştirak etmesi dolayısıyla gönüllüye sebep olunan ölüm, fiziki veya zihinsel rahatsızlık, hastalık veya bozulma anlamına gelecektir.



No: 49067429

Genel Müdürlük T: 0212 334 90 00 F: 0212 334 90 19 | www.mapfregenesigorta.com | info@mapfregenesigorta.com

MAPFRE GENEL SİGORTA & Ş. bütün müfettişlerinin denetim hükmüyle irtifa ettikleri dokümanları arka kağıtları ile birlikte Bu form safhada yazılan formu olarak kullanılmamalıdır. Başka bir amaçla kullanılması...



İSTİSNALAR:

1. Sigortalıya bildirilmiş bir şarttan/durumdan meydana gelmiş herhangi hak talepleri, şayet bu şart/durum en geç bir ay içerisinde sigortacıya bildirilmemişse;
2. Sigortalının doğrudan veya dolayısıyla neden olduğu veya katkıda bulunduğu herhangi dürtüst olmayan, hileli veya suçlu eylemi nedeniyle yapılan herhangi hak talepleri,
3. Asbestin hangi miktarda olursa olsun direkt veya dolaylı olarak neden olduğu, arttırdığı, oluşturduğu ve/veya sonucunda meydana getirdiği hasarlar, suni yapay liflerden kaynaklanan zararlar teminat haricidir.
4. ABD veya Kanada'da veya ABD veya Kanada'nın yargı dairesinin kapsamına giren herhangi topraklarda sağlanmış bir mahkeme kararı uygulamak için tesis edilmiş herhangi bir hak talebi veya hukuki işlemler
5. Kurşun, kadmilyum, silica, formaldehid ve toksik kütlerden kaynaklanan sorumluluklar, Nükleer rizikolar, Elektromanyetik alan ve Elektromanyetik Radyasyon riskleri teminat haricidir.
6. Terör, savaş, grev, lokavt, kargaşalık, halk hareketleri, kötü niyetli hareketler, isyan, ayaklanma, devrim, iç savaş halleri ve her türlü kastlı zararlar teminat haricidir.
7. Poliçenin başlangıcından evvel sigortalının bilgisi dahilinde olan bir sebepten kaynaklanan hasar talepleri teminat haricidir.

TAZMİNAT ŞARTLARI:

1. Gönüllü, aşağıda belirtilen şartların yerine getirilmesi kaydı ile, bu tazminat şartlarında yer alan ilkelere uygun olarak tazminata hak kazanır.
 - a. Şayet sigortalı, gönüllünün hak talebinin tayin edilmesinden önce herhangi bir tarihte, sözleşme veya mahkeme kararı ile gönüllüye, tazminat yetkisinin, bu teminat şartlarına uygun olarak tayin edilmesi opsiyonunu teklif ederse,
 - b. Gönüllüye üç ay içinde, gönüllünün tazminat yetkisinin bu tazminat şartlarına uygun olarak tayin edilmesini kabul ederse
 - c. Gönüllü ile sigortalı arasında gönüllünün tazminat şartlarına uygun olarak ve ilgili meblağ üzerinden, tazminat yetkisi konusunda anlaşmaya varıldıysa veya bu yetki ve ilgili meblağ, aşağıda yer alan (2)'den (12)'ye kadar olan şartlara uygun olarak, bağımsız bir avukat tarafından tayin edilirse ve gönüllü sigortalıya yazılı olarak gönderilen tayin ihbarını aldıktan sonra üç ay içinde, bunu kabul etmeyi tercih ederse.
2. Şayet 1. şartın (a) ve (b) paragraflarında bahsi geçen teklif ve kabul ile ilgili olarak gönüllü ve sigortalı arasında gönüllünün tazminat şartları çerçevesinde tazminata hak kazanma yetkisi konusunda bu kabuldten sonra üç ay içinde anlaşmaya varılmazsa, gönüllünün bu şartlardan doğan yetkisi(bu yetkiye gönüllünün maruz kaldığı zedelemme sebebi veya bu şartlara uygun olarak ödenen tazminat meblağı dahil olup ancak bunlarla sınırlanmamıştır) ve ödül meblağı, tıbbi ihmalkarlık uyuşmazlıklarında tecrübeli ancak hakem sıfatıyla değil, eksper sıfatıyla hareket eden bağımsız bir avukat tarafından tayin edilecektir.
3. Bağımsız avukat tayinini yaparken;
 - a. Taraflara sigortalı ve gönüllü davalarını kendisine sunmaları için makul zaman tanıyacaktır.
 - b. Her iki tarafın kendisine sunacakları yazılı ve sözlü delilleri dikkate almaktan başka, kendisi ayrıca bağımsız bir eksperin nasihatini almaya yetkili olacaktır.
 - c. Bir hakemlik yasası veya davanın açıldığı ülkede uygulanan başka bir kanun tarafından bir hakeme verilen herhangi hakları kullanmaya yetkili olacaktır.
 - d. Bundan başka, adil ve süratli bir hükme varmak için takip etmesi gereken prosedürü tayin etmeye yetkili olacaktır.
4. Sigortalı tayin edilen bağımsız avukatın kararıyla bağlanmayı ve bağımsız avukatın harcamalarını ödemeyi kabul eder. Şayet gönüllü de, gönüllünün sigortalıya veya herhangi bir diğer şahsa karşı deneyin yapılmasıyla ilgili tüm dava sebeplerinin tam ve nihai olarak



Police Şartları:

1. Sigortalı, bu poliçenin kapsamında tazminat almaya hak kazanmanın bir ön şartı olarak, sigortacıya aşağıdaki şartları derhal bildirecektir:
 - a. Kendisine karşı yöneltilen herhangi bir hak talebi
 - b. Kendilerine karşı dava açma niyetiyle ilgili herhangi bir şahıstan aldıkları herhangi bir ihbarı
 - c. Sözleşmede belirtilen süre içinde haberdar olacakları, kendilerine karşı yöneltilmesi mümkün bir davaya yol açabilecek herhangi bir durumu.
2. Sigortalı, sigortacının yazılı muvafakatı olmadan hiçbir sorumluluk kabul etmeyecek, hiçbir masraf ve harcama yapmayacak ve hiçbir kabul, hazırlık, teklif, vaat veya ödeme yapmayacaktır. Sigortacı, arzu ettikleri takdirde, sigortalının adına herhangi bir davanın savunmasını kontrolleri altına alacaklar veya kendi menfaatleri için, herhangi bir üçüncü şahsa karşı (Tazminat şartlarının (6.) şartına bağlı herhangi haklar dahil) yöneltilmiş herhangi tazminat, katkı, zarar veya sair davaları kanunen takip etmeye yetkili olacaklar ve herhangi görüşme veya işlemlerin yürütülmesinde ve herhangi bir hasarın ödenmesinde tam bir serbestiye sahip olacaklar.
Bununla beraber, sigortacı, sigortalının yanında bir hizmet sözleşmesiyle çalışan herhangi bir memur, çırak veya herhangi bir kimseye karşı, hizmet sözleşmesiyle çalışan memur, çırak veya şahsın zarara yol açan davranışı, memuriyet veya hizmet sözleşmesi sırasında gerçekleşmiş veya bunlardan kaynaklanmış ve şayet önemli veya kasıtlı olmamışsa, halefiyet haklarını kullanmayacaktır.
3. Sigortacının görüşüne göre uyuma veya başka şekilde halledilmesi gerekli, sigortalıya karşı herhangi bir hak talebi, şikayet veya dava tehdidinde bulunulması ve sigortalının bu hak talebini, şikayeti veya dava tehdidini savunmada veya direnmede ısrar etmesi halinde, sigortacı, sigortalının bu şekilde ısrar ederek uyumayı reddettiği tarihten itibaren maruz kalınan hasar ve/veya harcama ve masraflarda sorumlu olmayacaktır.
4. Üçüncü bir şahsın herhangi kusurlu bir fiil (gerçek veya iddia edilen) nedeniyle tazminat geri çevrilemeyecek veya indirilemeyecek ancak verilecek bir mahkeme kararıyla sigortalı o üçüncü şahsa karşı gönüllüden haklarına halef olacak ve sigortacı, bu hakları mecbur etmek istedikleri takdirde, sigortacının gönüllüden makul olarak istemeleri mümkün tüm yardımlar kendisine (sigortalıya) verilecektir. Tayin edilen bağımsız avukat tarafından ödenmiş, tazminatları veya verdiği ödülleri aşan, yeniden elde edilen/kazanılan meblağları (bu meblağları yeniden elde etmek için maruz kalınmış harcamaların tenzil edilmesinden sonra) gönüllü üstlenecektir.
5. Poliçede belirtilmiş herhangi bir muafiyete bakmayarak tüm hak talep, şikayet veya dava tehditlerinin sigortacıya bildirileceği ve sigortacı tarafından işlenip kontrol edileceği, aksi takdirde bu hak talep, şikayet veya dava tehditleri ile ilgili olarak bu poliçenin kapsamında herhangi bir tazminat ödenmeyeceği hususunda mutabık kalmıştır.
6. Sigortalıya karşı yöneltilen herhangi hak talepleri ile ilgili olarak, sigortacı herhangi bir zamanda sigortalıya tazminat limitini veya bu hasar taleplerinin halledilmesi mümkün herhangi daha küçük meblağları ödeyebilirler. Bundan sonra sigortacı bu hasarın kontrolünü bırakacaklar ve bu ödemeyi yaptıkları tarihten önce üstlenmeyi kabul ettikleri hususlarla ilgili harcama ve masrafların dışında herhangi bir sorumlulukları kalmayacaktır.
7. Sigortacı tarafından sigortalıya bu poliçenin kapsamına giren herhangi bir ödeme yapılması veya bu poliçenin kapsamına giren herhangi bir hak talebinin karşılanmasından sonra, sigortalı, sigortalının hak talebini teşkil eden konuya ilgili olarak, sigortacıyı tam sair sorumluluklardan aklayacak, sigortalı ayrıca gönüllüden sigortalıyı akladığına dair bir ibraname elde etmek için her türlü gayreti gösterecektir.
Şayet bu poliçenin primi tamamen veya kısmen sigortalı tarafından temin edilen tahminlere dayanıyorsa sigortalı sözleşmede belirtilen sürenin sona ermesinden sonra en kısa zamanda sigortacının primi gereken şekilde ayarlamak için makul olarak talep edebilecekleri bilgileri temin edecektir.

No: 49067432

Genel Müdürlük T: 0212 334 90 00 F: 0212 334 90 19 | www.mapfregenelsigorta.com | info@mapfregenelsigorta.com

MAPFRE GENEL SİGORTA A.Ş. bölge müdürlüklerinin iletişim bilgileri için lütfen dokümanın arka sayfasını inceleyiniz. Bu form sadece poliçe formu olarak hazırlanmış olup, başka bir amaçta kullanılamaz.

Büyük Müktefeler Y.O. 877 001 8867 Sicil No: 38876



GENEL VE ÖZEL ŞARTLAR :

1. Bu poliçe kapsamında meydana gelebilecek herhangi bir ihtilafta sadece Türk Kanunları geçerli, Türk Mahkemeleri yetkili olacaktır.
2. Bu poliçe kapsamında "İhbar Yükümlülüğü Kızı" geçerlidir.
Sigorta ettiren, sigorta konusu rizikonun gerçekleştiğini öğrendiği tarihten itibaren poliçe genel şartlarında belirtilen süre içinde sigortacıya haber vermekle yükümlüdür.
Sigorta ettiren, bu ihbar yükümlülüğünü yerine getirmediği takdirde sigorta tazminatı, kusuru oranında indirim tabii tutulacağı gibi sigortacıya faizden de ancak poliçe genel şartları, ilgili kanunlar ve bunlara hüküm yoksa Borçlar Kanunu'nun temerrüde ilişkin hükümlerine göre sorumludur.
3. **Hukuki Sorumluluk Ek teminatı toplamda 35.000 EUR'luk limit ile teminata dahil edilmiştir.**
Bir gönüllünün, sözleşmede belirtilen süre içinde sigortalıya karşı yazılı olarak bir hak talebinde bulunması, ancak kendisine tazminat şartlarına uygun olarak tayin edilmiş herhangi bir tazminat teklif edilmemesi veya böyle bir tazminatı kabul etmemesi veya tazminat şartlarına uygun olarak avukatın kararını kabul etmek istememesi halinde, sigortacı, sigortalının gönüllüye hukukten ödemekten sorumlu olacağı tüm meblağları(mahkemece kararları, harcamaları ve masrafları dahil) deneye katılmasına sebep olunan ölüm, bedeni zarar, fiziki veya akıl hastalığı, kusur neticesinde maruz kaldığı zarar(sigortalının herhangi bir kefalet, garanti, tazminat sözleşmesi veya sair düzenleme kapsamında üstlenmiş olduğu mecburiyetlerinden doğacak sorumluluğunun, böyle bir mecburiyetin olmadığı durumdaki sorumluluğunu aşan kısmı teminat dışıdır) hak talebinin yapıldığı ülkede yürürlükte olan kanuna uygun olarak ve sigortalının poliçe kapsamına giren toplam sorumluluklarında herhangi bir değişiklik olmaması kaydıyla, sigortalıya tazmin edecekler. Bu ek teminat işbu poliçenin diğer vade, sınırlama, istisna ve şartlarına tabidir.
4. Sigortalının hasar halinde doğabilecek her türlü rücu hakları saklıdır.
5. Sigortalı bu poliçenin mevcudiyetini ve şartlarını hiç kimseye açıklamayacaktır.(T.C. Sağlık Bakanlığı, çalışmaya katılan gönüllü ilgili diğer sağlık otoriteleri yetkilileri hariçtir.)

Bu poliçe vade bitiminde otomatik olarak yenilenmez.

SİGORTALI:

MAPFRE GENEL SİGORTA A.Ş.



No: 49067433

Genel Müdürlük T: 0212 334 90 00 F: 0212 334 90 19 | www.mapfregenesigorta.com | info@mapfregenesigorta.com

MAPFRE GENEL SİGORTA A.Ş. bütün misafirlerinin bilgilendirilmesini ve bu formu saduca saduca olarak kullanmalarını istemektedir. Bu form saduca saduca olarak kullanılmamalıdır. Bu form saduca saduca olarak kullanılmamalıdır. Bu form saduca saduca olarak kullanılmamalıdır.