

## Vitiligo Tedavisi ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

### Treatment of Vitiligo and New Treatment Approaches

Beril Gülüş Demirel, Murat Borlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

#### Özet

Vitiligo, melanositlerin sayı ve işlev kaybı ile karakterize bir pigment hastalığıdır. Etiyolojisi bilinmemektedir ancak otoimmün, genetik, biyokimyasal faktörler ve nöral mekanizmalar etyolojide suçlanmaktadır. Melanosit antijenlerini hedef alan sitotoksik T hücrelerinin varlığı ve sitokin seviyelerindeki dengesizliğin melanosit hasarına ve ölümüne neden olduğu düşünülmektedir. Vitiligo tedavisi lezyonların yaygınlığına, lokalizasyonuna, yaşa ve önceki tedavilere verilen yanıtı göre değişmektedir. Bu derlemede vitiligo tedavisi geleneksel tedaviler, yeni tedavi seçenekleri, cerrahi tedaviler, deneysel ve diğer tedavi seçenekleri başlıkları altında ele alınmış ve güncel literatür bilgileri ışığında değerlendirilmiştir. (*Turk J Dermatol 2010; 4: 33-9*)

**Anahtar kelimeler:** Vitiligo, geleneksel tedaviler, yeni tedaviler, deneysel tedaviler

**Geliş Tarihi:** 14. 12. 2009

**Kabul Tarihi:** 16. 06. 2010

#### Abstract

Vitiligo is an pigmentary disorder characterized by loss of functional melanocytes. Although the aetiology is unknown, autoimmunity, genetic factors, biochemical factors and neural mechanisms were suspected. Cytotoxic T cells targeting melanocyte antigens are present and also an imbalance of the cytokine levels leading to melanocyte damage and death. It is believed that the treatment of vitiligo differs according to the severity of disease, localisation, age and response to previous medications. In this article we reviewed the current literature about vitiligo and classified the treatment options of vitiligo as traditional and current treatment options, surgical treatments, experimental therapies and other treatment options. (*Turk J Dermatol 2010; 4: 33-9*)

**Key words:** Vitiligo, traditional treatments, new treatments, experimental therapies

**Received:** 14. 12. 2009

**Accepted:** 16.06. 2010

#### Giriş

Vitiligo, etiolojisi tam olarak bilinmeyen, kazanılmış, idiyopatik, melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada görülme sıklığı yaklaşık %0.5-2 olan vitiligo genellikle çocukluk veya genç erişkin çağlarda başlar (1). Otoimmün ve nöral mekanizmalar, genetik ve biyokimyasal faktörler etyolojide en çok suçlanan mekanizmalardır. Görülme sıklığı açısından ırklar ve cinsiyetler arasında fark yoktur (2-5).

Vitiligo segmental olmayan tip (tip A) ve segmental tip (tip B) olarak ikiye ayrılabilir. Tip A daha sık görülür

ve Köbner fenomeni ile ilişkili olarak yayılma eğilimindedir, otoimmün hastalıklarla beraberlik gösterebilir. Tip B ise daha nadirdir, dermatomal yerleşim gösterir ve sabit kalmaya eğilimlidir. Vitiligonun diğer bir sınıflaması Norlund tarafından lezyonların yayılım ve yaygınlığına göre lokalize, jeneralize ve universalis olarak yapılmıştır (Tablo 1) (6).

Vitiligo tedavisi, lezyonların yaygınlığına, lokalizasyonuna, yaşa ve önceki tedavilere verilen yanıtı göre değişmektedir. Tedavide amaç repigmentasyonu sağlamak ve depigmentasyon sürecini yavaşlatmaktır. Repigmentasyon olguların %15-25 kadarında kendiliğinden görülebilmektedir. Halen vitiligo lezyonlarını tam anlamıyla tedavi edecek tek bir yöntem olmamasına

karşın birçok hastada memnuniyet verici tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Vitiligo tedavisinde kullanılan yöntemler Tablo 2'de özetlenmiştir.

## A. Geleneksel tedavi yöntemleri

### 1. Fototerapi

Fototerapide, dar bant ultraviyole B (UVB) (311-313nm) ve geniş bant UVB (290-320nm) tedavileri uygulanmaktadır. Dar bant UVB, sitokinlerin sekresyonunu ve indüksiyonunu inhibe ederek inaktif durumdaki melanositlerin proliferasyonunu ve vitiligo lezyonlarına göçünü sağlar. Başlangıç dozu 0.075 J/cm<sup>2</sup> -0.25 J/cm<sup>2</sup> arasında değişiklik gösterir (7).

**Tablo 1.** Norlund' un klasik vitiligo sınıflaması

Lokalize	
	Fokal
	Unilateral
	Mukoza
Jeneralize	
	Vulgaris
	Akrofasyalis
	Miks
Universalis	

**Tablo 2.** Vitiligo tedavisinde kullanılan yöntemler

1. Geleneksel tedaviler	a. Fototerapi
	b. Fotokemoterapi
	c. Kortikosteroidler
	d. Depigmentasyon
2. Yeni tedavi yöntemleri	a. Topikal immunomodulatorler
	b. Vitamin D3 analogları
	c. Excimer lazer
	d. Dar bant UVB mikrofototerapi
3. Cerrahi tedaviler	
	a. Doku greftleri
	-Punch greftler
	-Emme bülü epidermal grefti
	-Split-thickness greftler
	b. Hücre greftleri
	-Epidermal, otolog epidermal hücre süspansiyonu transplan tasyonu (Kültüre edilmemiş melanosit grefti)
	-Kültüre otolog melanosit transplantasyonu
	-Otolog kültüre epitelyal greft
4. Deneysel tedaviler	a. Fenilalanin ve UVA
	b. Khellin ve UVA
	c. Alfa lipoik asit
5. Ek tedaviler	a. Kozmetik kamuflej
	b. Güneşten korunma
	c. Yardımcı tedaviler

Yapılan birçok çalışmada dar-bant UVB' nin vitiligoda tek başına etkili bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (8,9). Sitek ve ark.'nın (8) yaptığı çalışmada, vitiligolu hastalarda dar bant UVB tedavisi sonrası, 2 yıllık izlemde 31 jeneralize vitiligo hastasının %16'sında %75 ve üzeri repigmentasyon sağlanmıştır.

Dar bant UVB ve psoralen+UVA (PUVA) tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda dar bant UVB ile daha yüksek repigmentasyon oranları saptanmış ve dar bant UVB ile elde edilen repigmentasyonun daha uzun süre kalıcı olduğu görülmüştür (10). Dar bant UVB tedavisinin PUVA'ya üstünlükleri arasında tedavi süresinin kısa olması, ilaç maliyetinin olmaması ve ilaca bağlı yan etkilerin izlenmemesi sayılabilir. Ayrıca tedavi sonrası ışıktan korunma gereksiniminin olmaması, gebelik, emzirme dönemi ve çocukluk çağında kullanılabilmesi diğer avantajlarıdır. Ancak dar bant UVB'nin karsinogenez riski nedeniyle sınırlı seansta verilebilmesi, bazen tam repigmentasyon sağlanamadan tedavinin kesilmesini gerektirmektedir. Bazen de tedavi bitimini takiben hastalıkta tekrarlama izlenebilmektedir.

Tek başına dar bant UVB ve dar bant UVB+topikal katalaz ve süperoksit dismutaz enziminin birlikte kullanımı Yüksel ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada karşılaştırılmış ancak etkinlik açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Hırvatistan'da yapılan benzer bir çalışmada 6 ay boyunca hastalara topikal katalaz ve süperoksit dismutaz enzimi günde iki kez uygulanmış ve haftada üç seans dar bant UVB tedavisi verilmiş, 19 hastanın 11'inde %50 ve üzeri repigmentasyon izlenmiştir. Ancak karşılaştırmalı bir sonuç verilmemiştir (12).

Halen UVB tedavisine ait güvenlik aralıkları, tedavi etkinliğinin ne zaman değerlendirilmesi gerektiği ve tedavinin ne zaman kesilmesi veya tedaviye ne kadar devam edilmesi gerektiğine ait bilgiler netlik kazanmamıştır.

### 2. Fotokemoterapi

Fotoduyarandırıcılar ile UVA' nın kombine kullanımınıdır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan psoralenler, oral veya deriye topikal olarak uygulandıktan sonra yapay UV ışığı veya güneş ışığı verilir. En sık kullanılan oral psoralen 8-metoksi psoralen (8-MOP)' dir. Bu tedavi kıl foliküllerindeki melanositleri aktive ederek sayılarını ve migrasyonunu artırır (13).

Vitiligolu olgularda PUVA tedavisiyle başarılı sonuçlara ulaşılabilmesi için 100-300 seans tedavi gerekmektedir. Olgularda ilk 30 seansta repigmentasyon başlamamışsa farklı tedavi metotlarına geçilmesi önerilmektedir. Tam repigmentasyon gelişmiş lezyonlarda nüks sık görülmemekte, ancak kısmi repigmentasyon gelişmiş lezyonlarda birkaç ay içerisinde pigment kaybı sıklıkla görülmektedir (14).

Vücudun yüzey alanının %20'sinden azının tutulduğu olgularda, fokal ve segmental vitiligoda, izole küçük vitiligo lezyonu olanlarda ve vitiligolu çocuklarda topikal %0,1-%0,01 8-MOP ile birlikte UVA (topikal PUVA) uygulaması, yan etkisi az bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. İlaç UVA' dan 15-30 dakika önce sürülür, 0.12-0.25 J/cm<sup>2</sup> UVA dozu ile başlanır ve haftada 1-3 gün hafif eritem gelişene kadar doz artırılır. PUVAsol (psoralen ve 290-400 nm UVA solar spektrumu) tedavisinde, trimetil-psoralen güneş

temasından 2-4 saat önce uygulanır. Her seansta uygulama süresi 5 dakika hafif eritem gelişene kadar arttırılır. Ancak güneş ışığına fazlaca maruz kalma riski nedeniyle çok güvenilirdir bir tedavi değildir (14).

PUVA tedavisinin deri kanseri de dahil olmak üzere birtakım yan etkileri bulunmaktadır. Sıklıkla karşılaşılan ve önemli yan etkileri arasında eritem ve deride yanık gelişimi, bulantı, kusma, kaşıntı, deride kuruluk, halsizlik, melanoma dışı deri kanseri ve melanoma riskinde artış, hiperpigmente lezyon ve katarakt gelişimi yer almaktadır. Psoralen alımına bağlı çeşitli gastrointestinal yan etkiler görülebilirken bunun önüne geçmek için psoralenin bölünmüş dozlarda ve yemekten sonra alımı önerilmektedir. Deri kanseri oluşumunda DNA hasarı ve immün cevapta azalma temel rol oynar (13). Park ve ark.'nın (15) bildirdiği bir vitiligo olgusunda, PUVA tedavisinden 8 yıl sonra yassı hücreli karsinom gelişmiştir. Topikal fotokemoterapide yan etki olarak bül oluşumu ve fototoksik reaksiyon oluşabilir.

### 3. Kortikosteroidler

Vitiligo tedavisinde topikal kortikosteroidler özellikle lokalize ve yüz yerleşimli lezyonlarda, çocuk hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Evde uygulanabilen bir tedavi olması ve düşük maliyetli olması en büyük avantajlarıdır. Kortikosteroidler melanositlere karşı kompleman aracılı sitotoksikite ile oluşan otoantikörleri ve melanosit yüzey antijenine karşı oluşan antikörleri azaltırlar (7).

Genellikle düşük potensli topikal steroidler tercih edilir ancak orta ve yüksek potensli steroidlerin daha etkili olduğu bilinmektedir. Fakat bunların 2-4 aydan daha uzun süre kullanılması atrofi, telenjektazi ve stria oluşumu gibi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca deri absorpsiyonunun fazla olduğu yüz, boyun gibi bölgelere uygulanması sonucunda sistemik yan etkilerde görülebilir (16).

Koyu deri rengine sahip hastalarda tedavi daha başarılı bulunmuştur. Ek olarak UV veya güneş ışığı ile tedavi başarı oranlarını artırmaktadır. Steroidlere cevap vermeyen olgularda tedaviye topikal vitamin E eklendiğinde yanıt alınabildiği belirtilmiştir (17). Bu çalışmalar topikal steroidlerin vitiligolu olguların çoğunda ilk basamak tedavi olarak seçilebileceğini göstermektedir. Özellikle lokalize lezyonlarda potent steroidlerin uzun süreli kullanımı başarıyı artırmaktadır. Vitiligo tedavisinde sistemik steroidlerin kullanımına dair yayınlar da bulunmaktadır. Kim ve ark.'nın (18), 81 vitiligo hastasında yaptıkları çalışmada, hastalara düşük doz (0.3mg/kg) kortikosteroid tedavisi uygulanmış ve dört ay sonunda hastaların %70,4'ünde repigmentasyon izlenmiş, %87,7'sinde vitiligo ilerlemesi durmuştur (18). Pasricha ve ark. (19) da oral düşük doz steroid tedavisinin vitiligo ilerlemesini durdurduğunu ve spontan repigmentasyonu indüklediğini bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalara göre yüksek doz kısa süreli intravenöz metilprednizolon tedavisi ve düşük doz, uzun süreli prednizolon tedavileri en başarılı uygulamalar olarak görülmektedir. Sistemik steroid tedavisi alan olgularda UV'nin tedavi etkinliğini artırdığı dikkati çekmektedir. Bu tedavinin aktif, yeni başlamış vitiligoda, diğer tedavilere yanıt alın-

mamış yaygın vitiligolu olgularda tercih edilmesi, sabit vitiligoda uygulanmaması önerilmektedir.

### 4. Depigmentasyon

Repigmentasyon tedavilerine cevap alınamayan ve çok yaygın lezyonu olan vitiligo olgularında, özellikle yüz gibi tutulumun olduğu bölgelerde bazen depigmentasyon tedavisi seçeneği olarak görülebilir. Yaygın vitiligo lezyonu olan hastalarda %20 monobenzen eter içeren hidrokinonlu merhem (MBEH) ile depigmentasyon sağlanabilir (20). Bu bileşik Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylıdır ve oksijen radikallerini arttırarak melanositlerin sayısını azalttığı düşünülmektedir. Oluşan depigmentasyon kalıcıdır. Eritem ve yanık gelişimi, kaşıntı, dermatit, uygulama alanına uzak alanlarda da depigmentasyon gelişimi, erken deri yaşlanması ve deri kanseri riskinde artış kullanımını sınırlandıran yan etkileridir. Dört-metoksifenol de MBEH gibi melanotoksiktir. Her iki tedavi de *Q-switched ruby* lazer ve kriyoterapi ile kombine kullanılabilir (21,22).

## B. Yeni tedavi yöntemleri

### 1. Topikal immunomodülatörler

Topikal pimekrolimus ve takrolimus son yıllarda vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımının getirdiği yan etkilerden kaçınmak için alternatif oluşturmaktadırlar. Takrolimus ve pimekrolimus gen ekspresyonu düzeyinde etki ederler ve proinflamatuvar sitokinleri (interlökinler, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferonlar) baskılayarak melanosit büyümesini ve matris metalloproteinaz-9 aracılığı ile melanosit göçünü indüklerler (14).

Topikal kortikosteroidlerle karşılaştırıldıkları çalışmalarda takrolimus ve pimekrolimus etkinlik açısından klobetazole yakın bulunmuş üstelik yan etkileri daha düşük düzeyde izlenmiştir. Göz kapağı gibi alanlarda daha kullanışlı oldukları belirtilmiştir (23,24).

İmmunomodülatörlerin topikal kullanımı sistemik immünsupresyona yol açmamaktadır ancak uzun süre kullanılmaları durumunda oluşabilecek yan etkiler bilinmemektedir. Uygulandıkları alanda TNF- $\alpha$  düzeyini baskıladıklarından karsinojenik hücrelerin inhibisyonunu azaltabilirler. Bu nedenle olası kanser riski uzun süreli kullanımlarda göz ardı edilmemelidir (25). Şendur ve ark.'nın (26), 23 hastada yaptıkları çalışmada, 4 hastada orta düzeyde, 6 hastada hafif düzeyde repigmentasyon izlenmiş olup, hastalarda belirgin bir yan etki görülmemiştir.

Hui-Lan ve ark. (27), 49 vitiligolu hastada yaptıkları çalışmada, pimekrolimus krem ve 308nm *excimer* lazer kombinasyonunu, tek başına haftada iki kez uygulanan *excimer* lazer tedavisinden daha etkili bulmuşlardır. Pimekrolimus %1 krem ile kombine mikrodermabrazyon da segmental olmayan çocukluk çağı vitiligosunda etkili bulunmuştur (28). Xu ve ark. (29), 30 vitiligo hastasında 4 ay boyunca topikal takrolimus tedavisi kullanmışlar ve hastaların %83,3'ünde repigmentasyon izlemişlerdir.

Topikal takrolimus ile dar bant UVB veya *excimer* lazer kombine kullanımının sinerjistik etkisi olduğuna dair yayınlar da bulunmaktadır (30,31).

Hartmann ve ark. (32), 31 vitiligo hastasında takrolimus tedavisi kullanmışlar, lezyonların poliüretan folyo veya hidrokolloid örtülerle oklüzyonunun repigmentasyon süresini kısalttığını ve tedavi başarısını arttırdığını gözlemlemişlerdir.

Pimekrolimus ve takrolimusun etkinliğini, yan etkilerini ve uzun dönemde güvenilirliklerini anlamak için halen geniş, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 2. Vitamin D3 analogları

Kalsipotriol gibi vitamin D3 analogları T hücre aktivasyonunu inhibe ederek, keratinosit ve melanositlerin diferansiyasyonunu uyararak etki gösterirler. Melanositlere bozulmuş kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) girişini düzelterek  $Ca^{++}$  homeostazını sağlarlar (33). Tek başına topikal kalsipotriol kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar vardır (34). Gargoom ve ark.(35), 18 vitiligolu çocuk hastada yaptıkları çalışmada hastaların %21.4'ünde tam düzelme izlenmiş olup çocuklarda etkili bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır.

Ada ve ark. (36), 20 jeneralize vitiligo hastası ile yaptıkları çalışmada dar bant UVB ile birlikte topikal kalsipotriol kullanımının tek başına dar bant UVB tedavisine göre etkinlik açısından üstünlüğü bulunmadığı gösterilmişlerdir. Buna karşın yine ülkemizde Göktaş ve ark.'nın (37) yürüttüğü çalışmada, bu kombinasyonun daha düşük UVB dozlarında pigmentasyon sağladığını ve dar bant UVB' nin yan etkilerini azalttığı vurgulanmıştır.

Topikal kalsipotriol ile PUVA kombinasyonunda ise tek başına PUVA'ya göre daha hızlı ve daha yüksek oranda repigmentasyon izlendiği bildirilmiştir. Ermiş ve ark.'nın (38) çalışmasında, PUVA tedavisinden bir saat önce simetrik yerleşimli lezyonlara topikal kalsipotriol ve plasebo uygulanmış ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Kalsipotriol+PUVA kombinasyonunda diğer gruba göre anlamlı derece yüksek oranda pigmentasyon izlenmiştir. Lokalize vitiligoda beta-metazon dipropionat ile kombinasyonun etkili olduğunu gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (39).

## 3. Excimer lazer

Özellikle lokalize ve segmental vitiligoda tercih edilebilecek yöntemlerden olan UVB *excimer* lazer ve monokromatik *excimer* lazer (MEL) dar bant UVB' ye benzer şekilde 308 nm dalga boyunda UV ışığı kullanılır. Bunların ürettikleri yüksek enerjili monokromatik lazer ışığı doğrudan depigmente alana ulaşır (2). Bu da dar bant UVB' ye göre daha az yan etki izlenmesini ve daha etkili olmasını açıklayabilir. Fotobiyolojik olarak 308 nm MEL ve dar bant UVB' nin birbirine yakın dalga boyları bulunmaktadır ve her ikisi de T hücre apoptozunu indüklemektedir. Ancak 308 nm MEL'in daha etkin T hücre apoptozu yapması daha başarılı olmasının nedeni olabilir (40). Casacci ve ark. (41), vitiligo tedavisinde dar bant UVB ve MEL tedavisinin etkinlikleri karşılaştırmak amacıyla, simetrik vitiligo lezyonu olan 21 olgunun bir tarafına haftada iki kez MEL, karşı taraf lezyonlarına da dar bant UVB uygulamışlar ve MEL ile daha etkili ve hızlı repigmentasyon elde ettiklerini bildirmişlerdir.

*Xenon klorid excimer* lazer (308nm) ile yapılan çalışmalarda da tedavide oldukça başarılı sonuçlar izlenmiştir. Yüzdeki lezyonlar diğer alanlara göre, küçük ve orta boy lezyonlar büyük olanlara göre ve cilt tipi III-IV olanlar diğer cilt tiplerine göre daha iyi cevap vermişlerdir (42). Haftada bir seans uygulanması, direkt hedefe yönelik bir tedavi yöntemi olduğu için yan etkinin daha az izlenmesi ve dar bant UVB tedavisine dirençli olgularda kullanılabilmesi diğer avantajlardır. Maliyetinin yüksek olması ise dezavantajdır. MEL'in daha geniş alanları tedavi edebilmesi, daha kısa tedavi süresi ve hasta uyumunun daha iyi olması *excimer* lazere göre önemli üstünlükleridir. Repigmentasyonun erken başlaması nedeniyle maruz kalınan toplam UV dozunun daha düşük olması diğer bir önemli avantajdır (43). MEL topikal takrolimus ile de kombine kullanılabilir (44).

## 4. Dar bant UVB mikrofototerapi

Mikrofototerapi uzun süreli UV maruziyetinin getirdiği yan etkilerden kaçınmak amacıyla geliştirilmiştir. Normal pigmentte deri etkilenmeksizin 311 nm dalga boyundaki UV ışığı direkt depigmente alana ulaşmaktadır. Pigmente deri etkilenmediği için maruz kalınan toplam UV dozu daha düşüktür ve karsinogenik risk daha azdır. Diğer bir avantajı farklı vücut alanlarında farklı dozların uygulanabilmesidir. Örneğin el, parmak uçları, dudaklar gibi dirençli bölgelerde yüksek dozlar kullanılabilir. Başlangıç UVB dozu genellikle minimal eritem dozundan %20 daha düşüktür. Her seansta doz %20 arttırılır ve eritem gelişmesi halinde %20 azaltılır (2). Menchini ve ark. (45), bu yöntemle 734 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların %21.1'inde %75 ve üzeri, %9.4'ünde %50-75 oranında repigmentasyon sağlanmışlardır.

## C. Cerrahi tedaviler

Cerrahi tedavide sağlıklı deriden alınan melanosit içeren örnekler kullanılır. Medikal tedaviye cevapsız, sabit vitiligo lezyonu olan hastalar dışında piebaldizm vakaları, travma, termal yanık, inflamasyon sonucu hipopigmentasyon gelişen hastalar cerrahi tedavi için uygundur. Cerrahi tedavi segmental veya fokal vitiligosu olan genç hastalarda daha başarılıdır (46). Cerrahi tedavi için hipopigmente yamalar en az 2 yıldır mevcut olmalıdır ve nakil öncesi mutlaka küçük bir alanda greft denenmelidir. Donör alanda Köbner fenomeni gelişip gelişmeyeceği 2-3 ay boyunca takip edilmelidir. Eklem yerleri, göz kapakları, dudaklar, genital bölge, el ve ayak parmakları gibi bölgelerde immobilizasyonu sağlamak zor olduğundan cerrahi tedavi için pek elverişli alanlar değildir. Anestezide lokal olarak %2 ksilokain uygulanabilir. Geniş yüzeylerde ise sinir blokları veya genel anestezi gerekir (47). Cerrahi yöntemler doku greftleri ve hücre greftleri olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2).

**Punch grefti:** Bu işlemde kulak arkasından, kalçadan veya üst kol iç yüzünden punch ile alınan 1,2-2 mm çapındaki doku, stabil vitiligo lezyonundan 1-2 mm punch ile alınan alana yerleştirilir. Greftin immobilizasyonunu sağlamak için yara örtüleri kullanılır. Bu metodun avantajı basit

ve ucuz bir yöntem olmasından dolayı herhangi bir dermatolog tarafından uygulanabilmesidir (47).

**Emme bülü epidermal grefti:** Sadece epidermisi içeren çok ince greftler kullanılır. Negatif basınçlı cam huniler veya emme kabı kullanılarak bül oluşturulur. Babu ve ark. (48) bu işlem için 50 ml'lik şırınga kullanmışlardır. Alıcı alan dermabrazyonla kaldırılarak bu alana ince greftler uygulanır. Avantajı daha ince greftler kullanıldığından daha iyi kozmetik sonuçlarının olmasıdır.

**Epidermal, otolog epidermal hücre süspansiyonu transplantasyonu:** Bu işlemde alınan *shave* biyopsi örneği tripsin solusyonunda bekletilerek dermis ve epidermisen birbirinden ayrılması sağlanır. Takip eden basamaklarda keratinosit ve melanosit süspansiyonları elde edilir. Sıvı nitrojen, yüzeysel dermabrazyon, karbondioksit lazer, Er-YAG lazer ile soyulan alıcı sahaya bu örnekler nakledilir (49). Diğer metotlarla karşılaştırıldığında avantajı daha geniş alanların tedavi edilebilmesidir.

**Kültüre otolog melanosit transplantasyonu:** Normal deriden emme veya sıvı nitrojen ile oluşan bülde elde edilen melanositler, büyüme faktörlerinin eklendiği ortamda *in vitro* 15-30 gün kültüre edilir. Yeterli sayıya ulaştıklarında, epidermisi ayrılmış depigmente alana 1000-2000 melanosit/mm<sup>2</sup> olacak şekilde nakledilir. Küçük bir donör alandan alınan hücrelerin çoğaltılarak geniş yüzeylerde uygulanabilmesi avantajıdır. Pahalı olması ve alt yapı gerektirmesi dezavantajıdır (49,50).

Cerrahi tedavi yan etkileri arasında Köbner fenomeni, keloid-hipertrofik skar gelişimi ve hiperpigmentasyon sayılabilir.

## D. Deneysel tedaviler

Fenilalanin, sitotoksik antikorları inhibe eder, aynı zamanda melanin sentezini uyarır ve güneş ışığı altında sağlıklı deriden hipopigmente deriye melanositlerin göçünü sağlar (51). Oral veya topikal fenilalaninin, %0,025 klobetazol propiyonat kombinasyonu ve yaz aylarında güneş ışığı, kış aylarında UVA ışığı ile birlikte kullanımında yan etki izlenmeksizin başarılı sonuçlar elde edilmiştir (52).

Khellin, kimyasal yapısı psoraleni andıran ve UVA ile aktive olan bir furanokromondur. Khellin fototoksik deri eritemine neden olmaz ve psoralenin aksine DNA mutasyonlarını arttırmaz (53). Valkova ve ark.(54), yaptıkları çalışmada, topikal khellin+UVA (KUVA) tedavisi ile sistemik PUVA tedavilerine benzer repigmentasyon oranları izlemişlerdir.

Oral alfa lipoik asit içeren antioksidanlar dar bant UVB ile birlikte kullanıldığında dar bant UVB'nin etkinliğini artırarak vitiligoda etki göstermektedir (55).

Bir grup araştırmacı seks steroidleri ve tiroid hormon karışımını (Metharmon F tablet®) günde iki kez vitiligolu olgularda vermişlerdir. Tedaviyi alan 4 olguda başarılı olunmuş ve histopatolojik olarak lezyon alanında melanosit sayısında artış saptanmıştır (56). Literatürde başarılı sonuç bildiren bir olgu da bulunmaktadır (57).

Yapılan çalışmalarda, olguların hepsinde olmasa da bir kısmında B12 ve folik asit eksikliğinin gösterilmesi nedeniyle vitaminler ile kombine veya tek başına tedaviler de vitiligoda denenmiştir (58).

Vitiligolu olgularda dermabrazyon sonrası 5-florourasil krem oklüzyon altında kullanılmış ve başarılı sonuçlara ulaşılmıştır. Halen kontrollü bir çalışmanın bulunmaması nedeniyle 5-florourasilin vitiligo tedavisinde kullanımı tartışmalıdır (59).

## E. Diğer tedaviler

### Kozmetik yöntemler

Vitiligo hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına karşın kişinin psikolojik ve sosyal durumu üzerinde olumsuz etkiler yapabilir. Özellikle yüz, boyun ve el gibi görünen alanlardaki lezyonları kapatmak için kozmetikler kullanılabilir. Bunların yan etkileri bulunmamaktadır ve sosyal yaşamda hastalara rahatlık sağlar. Çalışmalar kozmetik kapatıcıların yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir (60). Çeşitli ticari kapatıcı ürünler bulunmaktadır. Bunların bir kısmı suya dayanıklı ürünlerdir. Deri rengi, deri tipi ve hastanın tercihine göre yararlılıklar farklılıklar gösterir (61). Bazen yaygın vitiligolu hastalarda kapatıcı ürün vitiligolu bölge ve normal deri arasındaki sınıra uygulandığında iki bölge arasındaki kontrastı azaltarak görsel yanılsama yaratarak vitiligo lezyonu yokmuş izlenimi verebilirler (62).

Mikropigmentasyon (kalıcı makyaj), bir çeşit kalıcı dövme olarak nitelendirilebilir. Demir oksit pigmenti ile kalıcı dermal mikro pigmentasyon oluşturma temeline dayanmaktadır. Pigment, özel bir alet ve iğneler yardımıyla dermise uygulanmaktadır. Lokal anestezi gerekmektedir. Uygulanacak pigmentlere karşı olguların alerjik olup olmadığı test edilmelidir. Dirençli vitiligo lezyonlarında (özellikle dudak, parmak uçları) tedavi amaçlı uygulanan bu teknik stabil olgularda tercih edilmelidir. Yan etki olarak uygulama bölgesinde seröz akıntı olması, ödem gelişimi, herpes simpleks aktivasyonu, bakteriyel enfeksiyonlar, Köbnerizasyon, kullanılan pigmentlere karşı alerji, sarkoid benzeri granülom gelişimi bildirilmiştir (63).

### Güneşten korunma

Vitiligolu deri, melanositlerin DNA üzerindeki koruyucu etkilerinden yoksun olduğu için erken dönemde güneş yanıklarına, geç dönemde ise karsinogeneze daha yatkındır. Bundan dolayı hastaların güneş gören bölgedeki lezyonlarına yüksek faktörlü güneş koruyucu kullanmaları zorunludur. Ayrıca güneş koruyucular bronzlaşmayı azaltarak normal deri ve depigmente deri arasındaki kontrast farkının artmasına engel olarak kozmetik yarar sağlarlar.

### Yardımcı tedaviler

Olguların hastalıklarını anlayarak hayatlarında rahat olabilmelerini, sosyal ilişkilerinde vitiligo nedeni ile sıkıntı yaşamamaları, özgüvenlerinin geliştirilmesi ve tedavilere yardımcı olarak psikoterapi yapılması, tedavilerin etkinliklerini arttıran önemli faktörlerdir. Kozmetik kapayıcı preparatların kullanımı konusunda zorluk yaşayan erkek olguların ikna

edilmesi gerekebilir. Hastaların çoğu hastalığı, sonuçlarını ve gelecekteki durumunu bilmemekten şikâyetçidirler. Vitiligolu olgulara hastalığın nedenleri, seyri, genel sağlıkla ilişkisi ve tedaviler hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. Özellikle ergenlik döneminde ve hastalığı kabullenemeyen olgularda psikiyatrik tedavi veya psikoterapi desteği gerekli olabilir

Sonuç olarak, vitiligoda lezyonların yaygınlığı, genişliği, ilerleme durumu, hastanın fiziksel ve sosyoekonomik durumuna göre hasta için en uygun tedavi belirlenmelidir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Jean-Paul Ortonne. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1st edition. St. Louis: Mosby;2003:947-55.
2. Lotti T, Gori A, Zanieri F, et al. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther* 2008;21:110-7.
3. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy--evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:467-75.
4. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:86-92.
5. Schallreuter KU, Bahadoran P, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008;17:139-40.
6. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988;118:223-8.
7. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin Therapy Lett* 2008;13:1-6.
8. Sitek JC, Loeb M, Ronnevig JR. Narrowband UVB therapy for vitiligo: does the repigmentation last? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:891.
9. Arca E, Taştan HB, Erbil AH et al. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatology* 2006;33:338-43.
10. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, et al. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:578-84.
11. Yüksel EP, Aydın F, Sentürk N. 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;19:341-4.
12. Kostović K, Pastar Z, Pasić A. Treatment of vitiligo with narrow-band UVB and topical gel containing catalase and superoxide dismutase. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007;15:10-4.
13. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedber IM, Austen AF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999: 945-1017.
14. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:42-65.
15. Park HS, Lee YS, Chun DK. Squamous cell carcinoma in vitiligo lesion after long-term PUVA therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:578-80.
16. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:236-41.
17. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:907-19.
18. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999;38:546-50.
19. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with beta-methasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 1993;32:753-7.
20. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1977;97:669-79.
21. Radmanesh M. Depigmentation of the normally pigmented patches in universal vitiligo patients by cryotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:149-52.
22. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:760-9.
23. Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, et al. A double-blind randomized trial of 0,1% tacrolimus vs 0,05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139:581-5.
24. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005;15:88-91.
25. Lan CC, Chen GS, Chiou MH. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2005;153:498-505.
26. Sendur N, Karaman G, Saniç N. Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment? *J Dermatolog Treat* 2006;17:338-42.
27. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L, et al. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2009;26:354-6.
28. Farajzadeh S, Daraei Z, Esfandiarpour I, et al. The efficacy of pimecrolimus 1% cream combined with microdermabrasion in the treatment of nonsegmental childhood vitiligo: a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Dermatol* 2009;26: 286-91.
29. Xu AE, Zhang DM, Wei XD, et al. Efficacy and safety of tacrolimus cream 0,1% in the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol* 2009;48:86-90.
30. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140:1065-9.
31. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:916-20.

32. Hartmann A, Bröcker EB, Hamm H. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0,1% ointment in adult patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 2008;88:474-9.
33. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets* 2008;9:345-59.
34. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:137-8.
35. Gargoom AM, Duweb GA, Elzorhany AH, et al. Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:11-4.
36. Ada S, Sahin S, Boztepe G, et al. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:79-83.
37. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, et al. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:553-7.
38. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, et al. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001;145:472-5.
39. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:269-73.
40. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* 2003;42:658-62.
41. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, et al. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:956-63.
42. Hadi S, Tinio P, Al-Ghathith K, et al. Treatment of vitiligo using the 308-nm excimer laser. *Photomed Laser Surg* 2006;24:354-7.
43. Leone G, Lacovelli P, Paro Vidolin A, et al. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:531-7.
44. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140:1065-9.
45. Menchini G, Tsourelis-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:171-7.
46. Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, et al. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:68-74.
47. Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol Surg* 2005;31:1277-84.
48. Babu A, Thappa DM, Jaisankar TJ. Punch grafting versus suction blister epidermal grefting in the treatment of stable lip vitiligo. *Dermatol Surg* 2008;34:166-78.
49. Parsad D, Gupta S; Standard guidelines of care for vitiligo surgery. IADVL Dermatosurgery Task Force. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:37-45.
50. Löntz W, Olsson MJ, Moellmann G, Lerner AB. Pigment cell transplantation for treatment of vitiligo: a progress report. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:591-7.
51. Schallreuter KU, Chavan B, Rokos H, Hibberts N, et al. Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo. *Mol Genet Metab* 2005;86:27-33.
52. Camacho F, Mazuecos J. Oral and topical L-phenylalanine, clobetasol propionate, and UVA/sunlight--a new study for the treatment of vitiligo. *J Drugs Dermatol* 2002;1:127-31.
53. De Leeuw J, van der Beek N, Maierhofer G, et al. A case study to evaluate the treatment of vitiligo with khellin encapsulated in L-phenylalanine stabilized phosphatidylcholine liposomes in combination with ultraviolet light therapy. *Eur J Dermatol* 2003;13:474-7.
54. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:180-4.
55. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007;32: 631-6.
56. Muto M, Furumoto H, Ohmura A, et al. Successful treatment of vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. *J Dermatol* 1995;22:770-2.
57. Nagai K, Ichimiya M, Yokoyama K, et al. Successful treatment of non-segmental vitiligo: systemic therapy with sex hormone-thyroid powder mixture. *Horm Res* 2000;54: 316-7.
58. Giovanni E Orecchia. Alternative therapies for vitiligo. In: Hann SK, Nordlund JJ, editors. *Vitiligo*. 1st edition. Oxford: Blackwell Science Ltd 2000;223-4.
59. Sethi S, Mahajan BB, Gupta RR, et al. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of dermabrasion, dermabrasion combined with topical 5% -fluorouracil cream, and dermabrasion combined with topical placentex gel in localized stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2007;46:875-9.
60. Tanioka M, Miyachi Y. Waterproof camouflage age for vitiligo of the face using Cavilon 3M as a spray. *Eur J Dermatol* 2008;18:93-4.
61. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005;210: 279-85.
62. Tanioka M, Miyachi Y. Camouflage for vitiligo. *Dermatol Ther* 2009;22:90-3.
63. Rebat M Holder. Micropigmentation. In: Hann SK, Nordlund JJ, editors. *Vitiligo*. 1st edition. Oxford: Blackwell Science Ltd 2000;202-6.