

# Vitiligoda Foto(kemo)terapi

## Photo(chemo)therapy for Vitiligo

Güzin Özarmağan, K. Didem Yazganoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Vitiligo yaşam kalitesini etkileyen, tedavisi zor bir deri hastalığıdır. Fototerapi veya fotokemoterapi yaygın vitiligonun tedavi seçenekleri arasında ilk sırada yer almakta olup, tek başına veya kombinasyon tedavileri ile birlikte günümüzde en iyi sonuç veren yöntemler içinde sıralanmaktadır. Ultraviyole (UV) ile tedavi yöntemleri içerisinde oral / topikal psoralen ve ultraviyole A (PUVA), psoralen ve güneş ışığı (PUVAsol), UVA, genişband UVB, darband UVB, "excimer" lazer, monokromatik "excimer" ışık sistemi ve güneş ışığı yer almaktadır. Bu derlemede vitiligoda UV ile tedavi seçenekleri, uygulama prensipleri ve bunlarla yapılan çalışma sonuçları gözden geçirilecektir. *Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 2: 97-104*

**Anahtar Kelimeler:** Vitiligo, ultraviyole, fototerapi, fotokemoterapi, darband UVB, PUVA, excimer

### Summary

Vitiligo is a skin disease having an impact on the quality of life. Phototherapy or photochemotherapy are the first-line treatment choices in generalized vitiligo and are among the most effective treatment modalities either alone or in combination with other therapies. Treatment methods with ultraviolet include oral / topical psoralen plus UVA (PUVA), psoralen plus sunlight (PUVAsol), UVA, broadband UVB, narrowband UVB, excimer laser, monochromatic excimer light and sunlight. This review focuses on the modalities, principals and studies of UV treatment in vitiligo. *(Turkderm 2010; 44 Suppl 2: 97-104)*

**Key Words:** Vitiligo, ultraviolet, phototherapy, photochemotherapy, narrowband UVB, PUVA, excimer

### Giriş

Vitiligo, birçok psikolojik ve sosyal bozukluğa yol açarak yaşam kalitesini bozan sadece "kozmetik bir problem" olmaktan öte bir deri hastalığıdır<sup>1</sup>. Prevelansı, dünyada %0,5-4 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. Vitiligonun ultraviyole (UV) ile tedavisi, güneşe maruz kalan alanlarda, özellikle yaz aylarında çoğu hastada foliküler pigmentasyonun gelişmesinin gözlenmesine dayanır. Fotokemoterapi olarak değerlendirilebilecek bir tedavi ise ilk olarak yaklaşık 4000 yıl önce denenmiştir. Çeşitli bitki özlerinin yerel olarak uygulanması ardından güneş banyosu ile kombine edilmesi dünyanın birçok yerinde, özellikle Kuzey Afrika veya Hindistan'ın bazı

kesimlerinde etnik tedavi yöntemleri olarak hala kullanılmaktadır. Bu bitkiler muhtemelen psoralen veya bununla ilişkili foto duyarlandırıcıları içermektedir. Modern tıpta ise yarım yüzyıldan fazla bir zaman önce El Mofty tarafından vitiligoda fotokemoterapi başarısı ve psoralenlerin aktif rolü gösterilmiştir<sup>3</sup>.

Vitiligonun tedavisi olmakla beraber günümüzde en iyi sonuç veren yöntemler içinde UV tedavisi veya bunu içeren kombinasyonlar yer almaktadır. UV ile tedavi yöntemleri içerisinde psoralen ve ultraviyole A (PUVA), psoralen ve güneş ışığı (PUVAsol), ultraviyole A (UVA), genişband ultraviyole B (GB-UVB), darband ultraviyole B (DB-UVB), "excimer" lazer, monokromatik "excimer" ışık sistemi ("monochromatic excimer light") (MEI) ve

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Güzin Özarmağan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 34390, Çapa-İstanbul, Türkiye, E-posta: guzino@istanbul.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



güneş ışığı yer almaktadır<sup>4</sup>. Birkaç yıl öncesine kadar PUVA tedavide altın standart olmakla birlikte, DB-UVB tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi ve daha güvenilir olmasından dolayı PUVA'nın önüne geçmiştir<sup>3</sup>.

Vitiligoda tedavi seçenekleri değerlendirilirken öncelikle hastalar güneşten korunma konusunda uyarılmalıdır. Depigmente alanlar UV radyasyonuna daha duyarlı olduğu için aktinik hasara yatkındır. Bu nedenle her hasta en az 25 güneş koruma faktörü içeren hem UVA hem de UVB'ye karşı etkili kremler, hatta koruyucu giysiler kullanılmalıdır. Güneşe maruziyet sonrası ağrılı yanıklar, hatta köbnerizasyonla hastalık aktivasyonu olabileceği gibi, güneş ile normal deride oluşan bronzlaşma, depigmente alanlar ile daha büyük bir tezat oluşturacaktır<sup>3</sup>.

Vitiligo tedavisinde, bir vitiligo makülü tamamıyla repigmente olursa zaman içinde bu pigmentasyonun korunacağı, ancak kısmi pigmente olan bir makülde pigmentasyonun yaklaşık 6-12 ay içerisinde tekrar açılacağı ileri sürülmektedir. Bu nedenle kısmi pigmentasyon hastalar açısından tatmin edici olmadığı gibi boşuna harcanmış bir çaba olarak da değerlendirilebilir<sup>1</sup>. Total repigmentasyon ise çok nadirdir. Dolayısıyla çalışma sonuçlarını değerlendirirken bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğu çalışmada sonuçlar repigmentasyon yüzdesi olarak verilmektedir. En az %75 oranında repigmentasyon sağlayabilmek için düzenli ve uzun süreli tedavi gerekmektedir, UV tedavisi için bu sürenin en az bir yıl olduğu belirtilmiştir<sup>5</sup>. UV tedavisi sırasında hastalara öncelikle normal derilerinin koyulaşarak vitiligo lezyonları ile kontrast oluşturacağı, tedavi etkinliğinin vitiligo lezyonlarında yerleşim yerine göre yaklaşık 20-50 seans sonra perifoliküler pigmentasyonla başlayacağı (yüz için yaklaşık 25, diğer bölgeler için 50 seans) ve giderek tüm lezyonu kaplayabileceği anlatılmalıdır. Eğer bu süre içinde repigmentasyon başlamadıysa tedavi sonlandırılmalıdır. Tam bir repigmentasyon için 50-300 seans gerekir. Ancak uzun süreli tedavi bile özellikle yüz dışındaki lezyonlarda bazen tam bir repigmentasyonla sonuçlanmamaktadır<sup>1,3</sup>.

Hastalar yaş, tedaviye uyum, hastalığın yaygınlığı ve tutulum yeri gibi faktörler göz önüne alınarak UV tedavisi için değerlendirilmelidir<sup>1</sup>. Tedaviye yanıt tutulum yeri ile oldukça değişebilmektedir. Perioral ve periorbital tutulum dışında yüz tedaviye en iyi yanıt veren bölge olmakla birlikte, 1,6 gövde ve proksimal ekstremitelerde yanıt orta dereceli, 1 el ve ayaklar yavaş yanıt veren, hatta tedaviye dirençli yerlerdir<sup>1,6,7</sup>. Parmakların distali ve genital bölgede ise nadiren yanıt alınır. Segmental vitiligo ise hangi bölgede olursa olsun PUVA tedavisine genellikle yanıtızsızdır<sup>1</sup>. Segmental vitiligo hastaları genellikle UV çalışmalarına alınmamıştır. Eğer bacaklarda hatta ellerde ve ayaklarda lezyon varsa bu alanlara fazladan bir doz daha uygulanması önerilmiştir, böylelikle yüz ve gövdede oluşan fototoksisiteye eşdeğer bir doza ulaşılması amaçlanmıştır<sup>1</sup>.

Koyu tenliler ve gençler, açık tenli veya yaşlı bireylere göre tedaviye daha iyi uyum sağlamaktadır. Ancak tedaviye istekli ve iyi uyum sağlayabilecek hastalar UV tedavisi açısından daha uygun olacaktır<sup>1,5</sup>.

Küçük çocukların genelde ebeveynleri endişeli ve tedavi açısından ısrarcı olabilmektedir. Uzun süreli vitiligo ile yeni başlayan hastalığın tedaviye yanıtı konusunda sonuçlar çelişkilidir. 2 yıldan kısa süreli vitiligonun UV tedavisine olan yanıtının daha iyi

olduğu bildirilmesine karşın,<sup>8,9</sup> bir çalışmada uzun süreli vitiligonun yeni başlayan hastalığa oranla tedaviye olan yanıtının daha iyi olabileceği de bildirilmiştir<sup>10</sup>. Bu nedenle çocuklarda tedavi kozmetik bir sorun oluşturduğu yaşa, yani çocuğun kendisinin tedavi isteyeceği yaşa kadar ertelenebilir<sup>1</sup>.

Hastalık çok küçük bir alana sınırlı veya vücudun tamamını kaplayacak kadar yaygın olmadığı sürece hastalar UV tedavisi açısından değerlendirilebilir. Hastalığın yaygınlığı ile tedaviye yanıt arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur<sup>1</sup>.

Sonuç olarak tedaviye başlamadan önce hastalar hem bu konular hem de spesifik UV tedavi alternatifleri, etkileri, uygulanma şekli ve yan etkileri konusunda bilgilendirilerek yazılı onamları alınmalıdır<sup>3</sup>. Genellikle tercih edilen yöntem oral PUVA veya DB-UVB tedavidir. DB-UVB tedavisinin sistemik ilaç (psoralen) alınımını ve gözleri korumayı gerektirmemesi, hamilelerde ve 12 yaşın altında da uygulanabilmesi ve muhtemelen daha az karsinojenik olması PUVA'ya üstün yanlarıdır<sup>1,5</sup>. Bu derlemede vitiligoda UV ile tedavi çalışmaları özetlenirken metaanaliz, kanıta dayalı tıp ve Cochrane grubunun 2010 derlemesi göz önünde bulundurulmuş, özellikle randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ'lar) ön planda değerlendirilmiştir<sup>4,5,11</sup>. Bu çalışmalarda genellikle hasta sayısı azdır. Özellikle repigmentasyonu değerlendirmede kullanılan skorlamalar ve tedavi süreleri farklıdır. Bu nedenle tam bir karşılaştırma yapmak ve pratiğe yansıtılabilecek sonuca ulaşmak olası değildir<sup>4</sup>. En değerli çalışmalar tedavinin yaşam kalitesine etkisini irdeleyen ve uzun süreli takiple pigmentasyonun kalıcılığını araştıran çalışmalardır<sup>5</sup>. Ancak ne yazık ki böyle çalışmalar yok denecek kadar azdır.

1998 yılına ait bir metanalizde yaygın vitiligoda, >%75 repigmentasyon sağlamada, RKÇ'lar içinde sırasıyla oral metoksalen, oral psoralen ve oral trioksalen ile yapılan PUVA'sol etkili bulunmuş, hasta serileri içinde ise DB-UVB (%63), GB-UVB (%57) ve oral metoksalen+UVA (%51) en etkili tedavi yöntemleri olarak sıralanmıştır<sup>5</sup>. Ancak UVB ile yapılan RKÇ'ların hepsi bu metaanalizden sonraki dönemde gerçekleştirilmiştir. Vitiligo tedavisinde yapılmış olan 5'i RKÇ olmak üzere 30 çalışmanın toparlandığı bir derlemede ise tedavide başarının vitiligo tipine ve lokalizasyonuna göre değiştiği, uygulanacak herhangi bir tedavinin yüz ve boyunda en fazla omak üzere, gövdede daha az ve ekstremitelerde en az başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir. 2 Aynı derlemede yaygın vitiligoda DB-UVB'nin ilk seçenek olduğu ve GB-UVB'ye oranla da daha etkili olduğu belirtilmiştir. Cochrane grubunun 2010 derlemesinde ise tüm vitiligo tedavilerini içeren 57 RKÇ gözden geçirilmiş ve >%75 repigmentasyon açısından UVB monoterapisinin diğer tedavilere üstünlüğünün olmadığı ileri sürülmüştür<sup>4</sup>.

## Fototerapi

Fototerapi doğal güneş ışığı kullanılarak yapılabilir de güneş ışığındaki mevsimsel ve iklimsel farklılıklar repigmentasyonun uyarılması için yeterli olmayabilir. Bunun yanında dozun tam olarak ayarlanamaması ve vitiligo lezyonlarının güneş yanığına yatkınlığı nedeniyle doğal güneş ışığı kullanılması uygun bir seçenek değildir. Ölü Deniz'deki UV bundan biraz daha farklıdır. Buradaki UV'nin özel şekli (klimatoterapi) fototerapi açısından

daha uygundur<sup>3</sup>. Yapay UV kaynağı kullanılarak yapılan fototerapi yöntemleri arasında DB-UVB (311 nm), GB-UVB, "excimer" lazer (308 nm) ve MEI (308±1 nm) yer almaktadır.

## Darband-UVB

DB-UVB tedavisi için vitiligoda önerilen sabit başlangıç dozu 100-300 mJ/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir<sup>1,3</sup>. Doz artışı her seans- ta en fazla 50 mJ/cm<sup>2</sup> olmalıdır. Minimal eritem dozuna (MED) göre tedaviye başlanacak olunursa hastalar deri tipi I gibi kabul edilerek güneş görmeyen bir vitiligo lezyonunda MED hesaplanmalı, MED'nun %50-70'i oranındaki bir dozda tedaviye başlanmalıdır. Genellikle haftanın ardışık olmayan 3 gününde DB-UVB tedavisi uygulanır<sup>3</sup>. Doz artışı %10-15 olabileceği gibi doz %30'a kadar da arttırılabilmektedir<sup>1,3</sup>. İster MED'una göre ister sabit dozda tedaviye başlanılsın doz artışı için temel kısıtlayıcı faktör eritemdir. Vitiligo lezyonlarında açık pembe renkli eritem istenir ve doz artışı bu eritemi koruyacak şekilde ayarlanmalıdır. Semptomatik eritemden kaçınılmalıdır. Amaç minimal fototoksosite ile maksimal yanıtı. Artmış fototoksosite Köbner fenomenine yol açıp yanıtı engelleyebilir<sup>1</sup>. Her iki tip tedavi şekli ile ulaşılan toplam doz 30-100 J/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir<sup>3</sup>.

Haftalık 3 seans DB-UVB tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir RKÇ'da 6 aylık tedavi süresi sonrası etkilenen alanlardaki repigmentasyonu sağlamada DB-UVB'nin plaseboya oranla daha etkili olduğu belirtilmiştir. Yanıt alınan yerler en iyiden en kötüye doğru alt ekstremiteler, gövde, üst ekstremiteler, el ve ayaklardır. Yüz repigmentasyonu hasta sayısı azlığı nedeniyle değerlendirilmemiştir. Hafif fototoksik etkiler ve repigmentasyon gelişen deride hiperpigmentasyon dışında yan etki bildirilmemiştir<sup>7</sup>.

Psoralenin UVB tedavisinin etkinliğini arttırıp arttırmadığı da araştırılmıştır. Psoralen+DB-UVB ile sadece DBUVB'nin vücudun sağ ve soluna uygulanarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, psoralenin DB-UVB tedavisinin etkinliğini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Psoralen+DB-UVB alanlarda daha fazla fototoksik yan etki gözlenmiştir<sup>10</sup>.

Birçok RKÇ'da çeşitli topikal veya sistemik ürünler kullanılarak bunların DB-UVB tedavisinin etkinliğini arttırıp arttırmayacağı değerlendirilmiştir. DB-UVB'nin tek başına ve kombine olarak oral B12 ve folik asid, 12 topikal kalsipotriol, 13 topikal pimekrolimus, 14 topikal takalsitol, 15 topikal %0,1 takrolimus, 16 oral antioksidan kombinasyonu (alfa lipoik asid, vitamin C ve E, çoklu doymamış yağ asitleri) 17 ve oral Polypodium leucotomos (P. leucotomos) 18 kullanılarak karşılaştırıldığı çalışmalar özetlenecek olunursa P. leucotomos alanlarda baş-boyun bölgesinde, 18 %1 topikal pimekrolimus kullananlarda ise yüz lezyonlarında 14 tek başına UVB'ye oranla repigmentasyon oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Topikal takalsitol ile kombinasyon tedavisi alan hastalarda repigmentasyonun sadece UVB alan hastalara oranla daha fazla olduğu, repigmentasyonun daha erken başladığı (3 ay içinde), toplam dozun daha düşük olduğu ve tedaviye zor yanıt veren yerler olduğu bilinen dirsek ve dizlerde iyi sonuç alındığı bildirilmiştir<sup>15</sup>. Antioksidan ile kombinasyon tedavisinin DB-UVB'nin etkinliğini

arttırdığı ve >%75 üzeri repigmentasyon sağlamada tek başına UVB uygulamasına kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir<sup>17</sup>. DB-UVB'nin tek başına ve oral B12 ve folik asid kombinasyonu ile, 12 topikal kalsipotriol, 13 topikal takrolimus<sup>16</sup> kullanılarak karşılaştırıldığı çalışmalarda DB-UVB'nin tedavide etkili olduğu gösterilmekle beraber kombinasyon tedavilerinin bu etkinliği arttırmadığı gözlenmiştir.

Takrolimus (%0,1) ile birlikte tedavinin denendiği iki yeni çalışmadan biri prospektif tek-kör bir çalışma olup, takrolimusun DB-UVB etkinliğini arttırdığı, repigmentasyonun kombine tedaviyle daha erken başladığı ve tedavinin daha az toplam UVB dozu gerektirdiği kaydedilmiştir<sup>8</sup>. Diğer çalışma ise randomize kontrollü olup, hedefe yönelik DB-UVB ile birlikte takrolimus kullanılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da takrolimus ile kombine tedavinin tek başına DB-UVB'ye oranla daha etkili olabileceği bildirilmiştir<sup>19</sup>.

DB-UVB ile PUVA'nın karşılaştırıldığı iki RKÇ mevcuttur. 4 Bunlardan birinde haftada iki gün oral psoralen+UVA (PUVA) ile DB-UVB, diğerinde ise haftada üç gün oral trimetilpsoralen+UVA (TMP-PUVA) ile DB-UVB karşılaştırılmıştır<sup>6,20</sup>. Birinci çalışmada en az 48 seansı tamamlayan hastalar değerlendirilmiş ve DB-UVB oral PUVA'ya oranla daha başarılı bulunmuştur<sup>20</sup>. Diğerinde ise tedaviye dirençli yerler olan el ve ayaklardaki repigmentasyon değerlendirme dışı bırakılmış ve DB-UVB'nin (ortalama 6,3 ay tedavi sonrası) TMP-PUVA'ya oranla (ortalama 5,6 ay tedavi) daha başarılı olduğu bildirilmiştir<sup>6</sup>. Her iki çalışmada da pigmentasyon kazanan alanların normal deriyle renk uyumunun DB-UVB uygulananlarda daha iyi olduğu gözlenmiştir. İkinci çalışmada gerek TMP-PUVA gerekse de DB-UVB uygulananlarda >%75 repigmentasyon gösteren hastaların hepsi 6 aydan daha fazla tedavi almışlardır<sup>6</sup>. Ancak Cochrane grubunun 2010 derlemesinde %75 repigmentasyon başarısı açısından, tedaviden bir yıl sonra yapılan değerlendirmede gerek PUVA ile DB-UVB tedavisi alan hastalar gerekse TMP-PUVA ile DB-UVB alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır<sup>4</sup>.

DB-UVB ile PUVA'nın vücudun sağ ve soluna uygulanarak karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 60 seans sonunda her iki grupta yaklaşık %60 oranında %60-75 repigmentasyon görülmüş, ancak gruplar arasında fark saptanmamıştır<sup>10</sup>.

UVB tedavisi ile yaşam kalitesinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. PUVA tedavisi ile DB-UVB'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada, dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKI) ve görsel analog ölçek ("visual analog scale") ile değerlendirilen yaşam kalitesi skorunda tedavi sonrası, tedavi öncesine oranla her iki grupta da anlamlı azalma saptanmış, DYKI'deki azalmanın vitiligo vücut yüzey alanındaki azalma ile istatistiksel olarak korelasyonu gözlenmiş, ancak gruplar arası karşılaştırma yapıldığında bu azalmanın istatistiksel farklılık göstermediği kaydedilmiştir<sup>20</sup>.

DB-UVB nin tek başına veya oral P. leucotomos ile birlikte kullanımının karşılaştırıldığı Middelkamp-Hup ve ark.'nın<sup>18</sup> çalışmasında yaşam kalitesi "Skindex-29" ile değerlendirilmiş, tedavi sonrasında P. leucotomos alan hastalarda repigmentasyon oranı daha yüksek görünse de yaşam kalitesi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

## Genişband-UVB

GB-UVB ile vitiligo tedavisine başlanırken fototest önerilmektedir. Sabit dozda başlanacak olursa DB-UVB dozunun 1/10'u kadar başlanmalıdır. Toplam doz bir yıl tedavi sonrası yaklaşık 30 J/cm<sup>2</sup>'dir<sup>3</sup>.

GB-UVB'nin vitiligoda etkinliğini değerlendiren RKÇ çalışma sayısı çok azdır. DualightTM adlı bir cihaz kullanılarak hedefe yönelik GB-UVB ile DB-UVB etkinliğini karşılaştıran, sadece 10 hastada 20 lezyonun değerlendirildiği çalışmada repigmentasyon başarısı her iki grupta da benzer bulunmuştur<sup>21</sup>.

Oral 8-metoksipsoalen (MOP) + GB-UVB (PUVB) ile PUVA'nın (oral 8-MOP ile) vücudun sağ-soluna uygulanarak karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki tedavinin de etkili olduğu ancak repigmentasyon PUVA ile daha erken başladığı ve PUVA ile daha az seans sayısı ile %50-60 oranında repigmentasyon oluştuğu, aynı yanıt için gerekli total dozun (joule) PUVA'da PUVB'den 10 kat fazla olduğu bildirilmiştir<sup>22</sup>.

Rath ve ark.'nın<sup>23</sup> çalışmasında oral minipulse betametazon (OMP) tek başına ve GB-UVB, oral PUVA ve DB-UVB ile birlikte kullanılmıştır. OMP+PUVA ve OMP+DB-UVB ile 6 ayın sonunda %80 civarında >%50 repigmentasyon sağlandığı görülmüş, OMP+GB-UVB ve sadece OMP tedavisine oranla istatistiksel olarak daha etkili bulunmuştur. DB-UVB'nin GB-UVB'ye göre daha üstün olduğu öne sürülmüştür<sup>23</sup>. Cochrane grubunun 2010 derlemesinde >%75 repigmentasyon başarısı açısından değerlendirme yapılmış ve OMP+ DB-UVB alanlarla sadece OMP alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. OMP+PUVA ile sadece OMP alanlar veya OMP+GB-UVB ile sadece OMP alanlar arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı bir fark olmadığı kaydedilmiştir<sup>4</sup>.

Sonuç olarak DB-UVB yaygın vitiligo tedavisinde etkili ve güvenilir olmasından dolayı ilk seçenek olarak değerlendirilebilmekle birlikte, repigmentasyon başarısı lezyon yerleşimi ve tedavi süresine göre değişmektedir. En az 6 ay gibi uzun süreli tedavi ve yüz yerleşiminde repigmentasyon oranı daha yüksektir. Kombinasyon tedavileri ile etkinliğin artırılması hedeflenmiş ve bir kısmında bu gösterilmiştir.

## "Excimer" Lazer

"Excimer" lazer, UVB'nin yoğunlaştırılmış şeklini, daha az sürede hedef dokuya ulaştırmaktadır. Sağlam derinin korunarak sadece vitiligo lezyonlarının tedavisinin hedeflenmesi önemli bir avantajı olmakla beraber, küçük alanlara uygulanmasından dolayı geniş vücut alanlarının tedavisi zordur<sup>24</sup>. Tek başına kullanıldığında etkili olduğu gösterilmekle birlikte<sup>9</sup>, çoğunlukla kalsipotriol, takrolimus, takalsitol gibi topikal tedaviler ile beraber kullanılarak tek başına etkinliğine oranı karşılaştırılmıştır<sup>24-26</sup>. Başlangıç dozu genellikle 50 mJ/cm<sup>2</sup>'dir. Doz artışı floresan tüp aracılı DB-UVB tedavisindeki gibidir. Bu tedavinin avantajı anatomik bölgeye göre dozun ayarlanabilmesidir. Akral bölgelerin derisi, yüz veya gövdeye göre daha kalın olduğu için buralara daha yüksek dozda verilebilir. Haftada 2 veya üç seans önerilmektedir<sup>3</sup>. Tedavi seansının sıklığından çok, sayısının repigmentasyonda daha etkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>27</sup>. Toplam doz 100 J/cm<sup>2</sup> civarındadır<sup>3</sup>. DB-UVB'ye göre bazı

avantajları vardır. Lenfosit apoptozu indüksiyonunun daha üstün olmasından dolayı fotobiyolojik olarak daha etkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>25</sup>.

Cochrane grubunun 2010 derlemesine göre değerlendirilen toplam 5 RKÇ mevcuttur<sup>4</sup>. Bunların dördünde topikal tedavilerle (takrolimus,<sup>25,26</sup> kalsipotriol,<sup>24</sup> topikal hidrokortizon 17-butirat<sup>28</sup>) birlikte uygulama yapılmıştır. Beşinci çalışmada ise lazer monoterapisi üç farklı şekilde uygulanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır<sup>27</sup>.

İki farklı çalışmada %0,1 takrolimus ile 308 nm xenon chloride (XeCl) "excimer" lazer birlikte kullanılarak, tek başına uygulanan 308-nm XeCl "excimer" lazer ile karşılaştırılmış,<sup>25,26</sup> çalışmalarda maksimum 24 seans tedavi uygulanmış ve >%75 repigmentasyon sağlamada, kombinasyon tedavisi sadece lazer tedavisine oranla daha üstün bulunmuştur<sup>4</sup>. Bununla beraber, bu çalışmaların birinde UV tedavisine dirençli yerler olan kemik çıkıntıları üzeri ve ekstremitelerde kombinasyon tedavisinin tek başına 308 nm "excimer" lazer tedavisinden daha etkin olduğu bildirilmiştir<sup>25</sup>. Ancak çalışma süresinin kısalığı yazarlar tarafından da >%75 repigmentasyon başarısı açısından kısıtlayıcı bir faktör olarak vurgulanmıştır. Diğer çalışmada repigmentasyonun kombine tedavi alanlarda daha erken olduğu bildirilmiştir<sup>26</sup>.

Topikal kalsipotriol ile 308 nm XeCl "excimer" lazer kombinasyonunun tek başına 308-nm XeCl "excimer" lazer ile karşılaştırıldığı 8 hafta gibi kısa süreli bir çalışmada kombinasyon tedavisinin repigmentasyon açısından üstünlüğünün olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>24</sup>.

Haftada 1, 2 ve 3 seans 308 nm XeCl "excimer" lazer tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada haftada 3 seansın repigmentasyonun erken başlamasında daha etkili olduğu ancak repigmentasyonun tedavi sıklığı ile değil tedavi seans sayısı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Özellikle haftada 1 veya 2 seans tedavi alanların haftada 3 seans tedavi alanlara göre daha uzun süre tedaviye girmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu çalışmada hastalar tedavi sonrası 1 yıla kadar takip edilmiş ve çoğu hastada repigmentasyonun korunduğu gözlenmiştir<sup>27</sup>.

Tedavi ile yaşam kalitesindeki değişmeyi inceleyen tek bir RKÇ28 mevcuttur<sup>4</sup>. Bu çalışmada sadece yüz ve boyun lezyonları seçilmiş, topikal hidrokortizon 17-butirat ile kombinasyon tedavisi ile tek başına uygulanan 308 nm XeCl "excimer" lazer karşılaştırılmış ve >%75 repigmentasyon sağlamada topikal hidrokortizon 17-butiratın "excimer" lazerin etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir. Ancak Skindex-29 ile değerlendirilen yaşam kalitesindeki yükselmeye gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir<sup>28</sup>.

## Monokromatik "Excimer" Işık Sistemi (MEI)

MEI tedavisi, hedefe yönelik UVB'nin lazer elementi içermeyen şeklidir. Daha düşük güç yoğunluğundan dolayı lazere oranla yüksek dozda temas riski azdır. Lazere göre daha geniş alanlarda daha kısa süreli tedavi olanağı sağlar<sup>29</sup>. Yaklaşık 500 cm<sup>2</sup> gibi daha geniş alanları tedavide kullanılabilir<sup>3</sup>.

Lu-yan ve ark.<sup>29</sup> tarafından topikal takalsitol+308 nm MEI, plasebo+MEI ile karşılaştırılmış, ve >%75 repigmentasyon sağlamada kombinasyon tedavisi daha üstün bulunmuştur. Tedaviye



takalsitol eklenmesinin daha erken repigmentasyon ve daha düşük toplam doz gibi üstünlüğü olduğu da belirtilmiştir. Casacci ve ark.<sup>30</sup> ise DB-UVB'yi MEI ile karşılaştırmış ve her ne kadar MEI, DB-UVB'ye oranla daha etkili gibi görünse de 6 aylık tedavi sonrası >%75 repigmentasyon açısından iki tip tedavi yöntemi arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır<sup>4</sup>. Vitiligo tedavisinde "excimer" lazer ile "excimer" lambanın karşılaştırıldığı tek bir çalışma bulunmakta olup, benzer oranda etkili oldukları gösterilmiştir, ancak lamba ile tedavide daha fazla eritem gözlemlendiği, dolayısıyla değişik fotobiyolojik etkisi olabileceği kaydedilmiştir. Lazer tedavisinin yüksek olması kısıtlayıcı bir faktör olarak belirtilmiştir<sup>31</sup>. Sonuçta "excimer" lazer veya MEI ile yapılan kısıtlı sayıda çalışma olmasına karşın bu tedaviler vitiligoda etkilidir. Özellikle topikal hidrokortizon 17-butirat veya takrolimusun "excimer" lazer ile, ve taksalsitolun MEI ile kombinasyonu başarılı bulunmuştur.

## Fotokemoterapi

Çeşitli fotoduyarlandırıcılar sistemik veya topikal olarak kullanılarak UVA ile kombine edilebilmektedir. Sistemik olarak kullanılabilen fotoduyarlandırıcılar genelde furokumarinler olan psoralen, 8-MOP, 5-MOP ve TMP'dir. Bunların yanında keilin veya fenilalanin de kullanılabilir. Bu durumda sırasıyla PUVA yerine "KUVA" veya "PAUVA" terimleri önerilmiştir<sup>3</sup>.

## Sistemik PUVA

PUVA'da 8-MOP dozu 0,3-0,6 mg/kg, 5-MOP veya TMP dozu ise 0,6-0,8 mg/kg'dır. Alınan fotoduyarlandıcı ve preparat şekline bağlı olarak UV uygulama zamanı değişebilir. 8-MOP ve 5-MOP uygulanıyorsa fototoksik yan etkileri önleyebilmek için MPD hesaplanması önerilmektedir. Yine düşük dozda UVA ile tedaviye başlanır (MPD'un %50'si). %10-20'lik artışlar yapıp, hafif bir eritem oluşması hedeflenir ve sonraki artışlar bu eritemi korumak için yapılır. Haftada 2 veya 3 seans uygulanır. Maksimum UVA dozu deri tipine bağlı olarak 5-15 J/cm<sup>2</sup> arasında değişir. Fototerapide olduğu gibi Köbner reaksiyonunu önlemek için semptomatik eritemden kaçınılmalıdır<sup>3</sup>. Her ne kadar TMP için bir kaynakta fototoksik etkilerinin az olduğu dolayısıyla MPD hesaplanmasına gerek olmadığı, 1-2 J/cm<sup>2</sup> arası başlangıç dozu, 10-15 J/cm<sup>2</sup>'ye ulaşmaya kadar haftalık 1 J/cm<sup>2</sup> artış önerilse de<sup>3</sup> başka bir derlemede TMP'nin bazı bireyler için çok fotoksik olduğu belirtilmiştir<sup>11</sup>.

Cochrane grubunun değerlendirdiği iki RKÇ mevcut olup, 4 ikisi de oral PUVA ile dar bant UVB tedavisini karşılaştıran yukarıda belirtilmiş çalışmalardır<sup>6,20</sup>. Bunlar dışındaki kombinasyon tedavileri ile yapılan çalışmalar aşağıda açıklanmıştır.

Birçok RKÇ'da çeşitli topikal veya sistemik ürünler veya cerrahi tedaviler kullanılarak bunların PUVA tedavisinin etkinliğinin artırıp arttırmayacağı değerlendirilmiştir<sup>4</sup>. Bunlar arasında topikal kalsipotriol+PUVA ile yapılan bir çalışmada plasebo+PUVA'ya oranla kalsipotriolle kombinasyon ile daha erken repigmentasyon görüldüğü ve %75'in üzerinde repigmentasyon sağlandığı ve bu etkinin daha az toplam UVA dozlarında elde

edildiği bildirilmiştir<sup>32</sup>. Düşük doz azatiopürin (maksimum 50mg/gün) ile PUVA'nın sadece PUVA tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığı 4 ay süreli bir çalışmada ise azatiopürin alan grupta repigmentasyon yanıtının daha erken olduğu ve ortalama total repigmentasyonun ise almayan gruba oranla iki kat fazla olduğu bildirilmiştir<sup>33</sup>. Cochrane grubunun değerlendirmesiyle bu çalışmada 4 aylık tedavi sonrası azatiopürin alan grupta, almayan gruba oranla >%75 repigmentasyon başarısının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir<sup>4</sup>.

## PUVASol

PUVASol, doğal güneş ışığının psoralen ile kombine edilmesidir. Ancak bu durumda psoralen fototoksitesi ve tedavi prensipleri hakkında hastalar iyi bilgilendirilmelidir. Topikal psoralenler ve oral 8-MOP fototoksik potansiyelleri nedeniyle doğal güneş ışığı ile kombine tedavide önerilmemekle beraber, yakın takip ile kullanılabilir. Oral olarak 5-MOP ve TMP, hem oral hem de topikal olarak da keilin doğal güneş ışığı ile birlikte kullanılabilir. Bu tedavide UVB'ye bağlı yanık oluşmasını engellemek için sadece UVB'ye karşı koruyucu güneş kremi verilmelidir<sup>3</sup>.

Çeşitli psoralen bileşiklerinin farklı dozlarının ve değişik kombinasyonlarının güneş ışığı ile kombine edilerek karşılaştırıldığı RKÇ34 yapılan en geniş çalışmadır<sup>4</sup>. Bu çalışmanın değerlendirildiği bir makalede sadece UVA alanlar ile 8-MOP (0,3 ve 0,6 mg/kg) + UVA, TMP (0,8, 1,8 ve 3,6 mg/kg) + UVA, psoralen (0,6 ve 1,2 mg/kg) + UVA alanlar karşılaştırılmış ve 2 yıl içinde vitiligo maküllerinde %75'den fazla repigmentasyon sağlama da herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmamıştır<sup>11</sup>. Psoralen bileşikleri de kendi aralarında karşılaştırıldığında 2 yıl içinde vitiligo maküllerinde %75'den fazla repigmentasyon sağlama da birbirlerine üstünlükleri çıkmamıştır. 8-MOP ve TMP beraber alındığında ise sadece UVA alanlara göre 2 yıl içinde vitiligo maküllerinde %75'den fazla repigmentasyon sağlama da istatistiksel olarak daha başarılı bulunurken bu kombinasyon tedavisi sadece 8-MOP veya sadece TMP alanlar ile karşılaştırıldığında yine anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur. Yüz, baş, boyun, göğüs, karın ve sırt bölgelerinin ekstremitelere oranla tedaviye daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. Uzun süreli (9-12 ayı aşan, 100-300 seans), düzenli tedavi, minimal fototoksite, lezyon yerleşimi tedavide başarıyı belirleyen prognostik faktörler olarak sıralanmıştır<sup>11</sup>.

Vücudun sağ-sol yarısına topikal kalsipotriol ile plasebo sürülerek PUVASol (oral 8-MOP ile)'ün uygulandığı bir çalışmada kalsipotriol ile kombinasyonun tek başına PUVASol'a oranla daha hızlı repigmentasyon sağladığı, tedavi seansını, dolayısıyla süresini azalttığı ve el-ayaklarda daha iyi repigmentasyon sağladığı belirtilmiştir<sup>35</sup>. Ancak Cochrane grubunun derlemede bu çalışma, tedavi sonundaki >%75 repigmentasyon başarısı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır<sup>4</sup>.

UVA'nın doğal güneş ışığı şeklinde uygulanması ile yapılan çalışmalarda çeşitli faktörler (güneş ışığı ile temas miktarı, uyum, çalışmanın hangi ülkede yapıldığı) sonuçları etkileyebilmektedir<sup>11</sup>.

## Keilin + UVA (KUVA)

Keilin kimyasal yapısı psoralenlere benzemekte ve benzer fotobiyolojik, fotokimyasal, fototerapötik özellik göstermekle beraber daha az fototoksik ve karsinojeniktir<sup>36</sup>. KUVA'da keilin standart doz olarak kullanılan oral 100 mg'ı ile 2,5 saat sonra yeterli plazma seviyesi sağlanmaktadır. Topikal KUVA da uygulanabilmektedir. %5-10 konsantrasyonda etkili olduğu belirtilmiştir. Klinik olarak fototoksik reaksiyon oluşturmadığından daha yüksek dozlarda UVA ile tedaviye başlanabilmekte ve daha hızlı doz artışları yapılabilmektedir. Doğal güneş ışığı ile de uygulanabilmektedir. Ancak bu durumda UVB'ye bağlı eritemden korunmak için UVB'den koruyucu güneş kremleri kullanılmalıdır. Oral keilin hastaların yaklaşık %30'unda transaminazları yükseltebilmektedir<sup>3</sup>.

Keilin %3 ve %5 konsantrasyonunun iki farklı taşıyıcıda topikal uygulanmasının UVA ile kombinasyonunun, iki farklı taşıyıcının topikal uygulanmasının UVA ile kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada repigmentasyon başarısı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır<sup>37</sup>. Sonuç olarak keilin etkisiz bulunmuştur. Ancak başka bir çalışmada topikal %5 KUVA ve PUVA (oral 8-MOP ile) tedavisinin benzer etki yaptığı gösterilmiştir. Ancak lokal KUVA'nın sistemik PUVA'ya oranla daha uzun tedavi süresi ve daha yüksek dozda UVA gerektirdiği bildirilmiştir<sup>36</sup>.

## Fenilalanin + UVA (PAUVA)

L-fenilalanin sitotoksik antikorların bir inhibitörü olup, solar radyasyonla melanin sentezini uyarır ve melanositlerin sağlam deriden depigmente deriye doğru göçünü sağlar. Aynı zamanda melanin sentezinde bir prekürsördür<sup>38</sup>. PAUVA'da oral fenilalanin dozu 50-200 mg/kg arası değişmektedir ve 0,5-1 saat sonra UV uygulaması yapılmaktadır. Haftalık 3 seans tedavi gerekir. Yan etkisi bilinmemektedir. Bir ksenobiyotik fotoduyarlandırıcı olması nedeniyle ilgi görmektedir. Keilin gibi klinik fototoksik etkisi yoktur. Topikal PAUVA, tek başına bir tedavi seçeneği olarak kabul görmemektedir<sup>3</sup>.

Toplam 193 hasta içeren bir retrospektif çalışmada L-fenilalanin oral günlük 50 veya 100 mg'lık dozlarda, topikal %10'luk jel formu ile beraber kullanılıp, doğal güneş ışığı uygulanmış ve hastaların %84,1'inde yüz bölgesinde %100 repigmentasyon görülmüştür. Yüksek solar radyasyona maruz kalanlarda yani yılın güneşli günlerinde tedavi görenlerde tedavinin başarı oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Günlük 50/100 mg alan hastalar arasında tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir<sup>38</sup>.

## Topikal PUVA

Topikal PUVA, sınırlı lezyonları olan hastalarda kullanılabilir. 8-MOP, 5-MOP, TMP uygulanabilmekte, ancak 5-MOP ve TMP topikal olarak kullanıldığında daha fototoksik olması nedeniyle 8-MOP tercih edilmektedir.  $\leq 0,1$ 'lik konsantrasyonda 8-MOP uygulanarak, 20-30 dakika beklendikten sonra 0,25-0,5 J/cm<sup>2</sup> ile tedaviye başlanıp haftalık 0,12-0,25 J/cm<sup>2</sup> gibi az bir artış yapılmalıdır. 5 J/cm<sup>2</sup>'ye ulaşıncaya psoralen

konsantrasyonu artırılıp, yine yanık oluşturmadan eritem oluşturulması hedeflenir<sup>3</sup>.

Cohrane grubunca değerlendirilen topikal PUVA ile yapılan herhangi bir RKÇ yoktur<sup>4</sup>. Topikal PUVA için iki çalışma değerlendirilmiştir<sup>4,11</sup>. Birinde hastalar 4 gruba ayrılmış, tedavisiz, topikal PUVA, sadece oral PUVA ve oral PUVA+oral kortikosteroid (triamsinolon) uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır<sup>39</sup>. Onsekiz aylık süre sonunda topikal PUVA alan hastalar ile tedavi olmayan hastalar arasında ve topikal PUVA ile oral PUVA alan hastalar arasında >%50 repigmentasyon açısından farklılık görülmemiştir<sup>11</sup>. Diğer çalışmada ise 12 yaş altı çocuklarda topikal PUVA ile topikal klobetazol propionat (%0,05) karşılaştırılmış, 6 ayın sonunda >%75 repigmentasyon topikal kortikosteroid uygulanan grupta istatistiksel olarak daha fazla görülmüştür<sup>11</sup>.

Topikal PUVA ile DB-UVB tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 4 aylık tedavi sonrası DB-UVB alan grupta daha fazla sayıda hastada repigmentasyon gözlemlendiği kaydedilmiş ancak istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır<sup>4</sup>.

Sonuç olarak, oral PUVA'nın vitiligoda etkili olduğu ve 8-MOP'nin de en etkili psoralen bileşiği olduğu ileri sürülmüştür. TMP'nin ise bazı bireylerde çok fototoksik olmasından dolayı kullanımının kısıtlandığı belirtilmiştir<sup>11</sup>. Her ne kadar vitiligoda oral ve topikal psoralen kullanımına dair kanıt az ise de klinisyenler, sistemik PUVA'nın topikal PUVA'dan daha etkili olduğu konusunda hemfikir oldukları için oral psoraleni topikal psoralene tercih etmektedirler<sup>11</sup>. Özellikle sistemik PUVA ile kombine edilen topikal kalsipotriol veya azatiopürin tedavisi başarılı durmaktadır.

## UVA

Sadece UVA tedavisinin etkinliğini değerlendiren RKÇ'lar da mevcuttur. Bunlardan birinde az sayıda hastada (20 hasta, her grupta 10 hasta) UVA 15 J/cm<sup>2</sup> ile UVA 5 J/cm<sup>2</sup> karşılaştırılmıştır. 48 tedavi seansı sonunda >%60 repigmentasyona yüksek doz UVA alanların yarısında ulaşılmış, diğer grupta bu oran %10'da kalmıştır<sup>42</sup>.

Topikal ilaç ile UVA kombinasyonunun etkinliği de değerlendirilmiştir<sup>4</sup>. İki grup hastada, vücudun sağ-sol yarısına uygulanan tedaviler karşılaştırılmıştır. Bir grupta tek başına flutikazon propionat (FP) sürülmesi ile FP+UVA uygulaması, diğer grupta da tek başına UVA ile FP+UVA uygulaması yapılmıştır<sup>43</sup>. Kombinasyon tedavisinin tek başına FP veya UVA tedavisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak Cochrane grubunca bu makale değerlendirildiğinde >%75 repigmentasyon açısından FP+UVA ile sadece FP uygulananlar arasında istatistiksel bir farklılık görülmemiş, FP tek başına veya FP+UVA uygulamasının ise sadece UVA uygulananlara göre daha etkili olduğu belirlenmiştir<sup>4</sup>.

## Ev Tedavileri

Tedaviye istekli ve bilinçli hastalara bu tedavi önerilmelidir. Fotoduyarlandırıcı seçenekleri PUVA'deki gibidir. Değişik tedavi üniteleri mevcuttur. Düşük enerji veren veya küçük olan aletler etkin doz için daha uzun süreli tedavi seansları gerektirirken, metal halojen lambalı olan UVA üniteleri genellikle

daha yüksek enerji çıkışı sağlar ancak hem UVB filtresi gerektirir hem de daha pahalıdır. Başlangıç aşamasında fotoksik yan etkilerden korumak için hastanın düzenli aralıklarla görülmesi gerekmektedir<sup>3</sup>.

DB-UVB tedavisinin evde ve hastanede uygulanmasının karşılaştırıldığı tek bir çalışma her ne kadar retrospektif olsa ve anket üzerinden hastaların bildirdiği sonuçlarla değerlendirilse de her iki tip tedavi şeklinin hem etkinlik hem de yan etki açısından benzer olduğu, ev tedavisinin daha az zaman kaybına yol açmasının bir avantaj olabileceği kaydedilmiştir. Ancak ev tedavisi ile elde edilen sonuçların hastalar açısından daha az tatmin edici olduğu da belirtilmiştir<sup>44</sup>.

## Yan Etkiler

En önemli akut yan etki şiddetli fototoksitedir. Eritem, kaşıntı, ödem, bül ve yüksek doz PUVA ile deri nekrozu fototoksitesemptomlarıdır.

UVB'nin yan etkileri arasında en sık gözlenen eritemdir<sup>3</sup>. PUVA'ya oranla DB-UVB tedavisinin deri kanseri açısından daha az riskli olduğu belirtilmiştir<sup>3</sup>. DB-UVB'nin vitiligo tedavisinde uzun süreli kullanımda güvenilirliği konusunda yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Uzun süreli PUVA maruziyeti ile erken fotoyaşlanma, kseroz, keratozlar, lentigolar oluşabilir. Skuamöz hücreli kanser gelişimi ise daha çok psoriasis hastalarında bildirilmiş olup, vitiligo hastalarının aldığı toplam PUVA dozlarının daha az olması, ek immunosupresif veya sitotoksik ilaç, katran kullanımının olmaması, kendilerini güneşten korumalarının bunda rolünün olabileceği olduğu öne sürülmüştür<sup>5</sup>. Oral fotoduyarlandırıcılar gastrointestinal ve santral sinir sistemi semptomlarına yol açmaktadır<sup>3</sup>.

## Sonuç

Özellikle DB-UVB, PUVA, PUVAAsol ve "excimer" lazer, MEL tedavileri vitiligoda daha etkili olabilecek tedavilerdir. Her ne kadar bunlar arasında DB-UVB, "excimer" lazer, MEL tedavileri ön plana çıksa da PUVA ile DB-UVB arasında %75 üzeri repigmentasyonun görülmesi açısından bir farklılık gözükmemektedir. Özellikle son yıllarda "excimer" lazer ve MEL'e olan ilgi artmıştır. Ancak etkinlik açısından DB-UVB'ye olan üstünlükleri kanıtlanmış değildir. Özellikle kombinasyon tedavileri monoteraplere göre daha üstün gibi durmaktadır. Bunlardaki amaç monoterapiye göre etkinliğin artırılması, tedavi süresinin kısaltılması ve UV toplam dozunun azaltılmasıdır. Vitiligoda UV tedavisi ile yaşam kalitesinin, repigmentasyonun uzun süreli kalıcılığının, vitiligo lezyonlarında yayılmanın durmasının, hasta uyumunun değerlendirileceği geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Morison WL: Vitiligo. Phototherapy and photochemotherapy of skin disease. 3'üncü Baskı. United States of America, Taylor and Francis, 2005;195-204.
2. 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.

3. Ortel B, Petronic-Rosic V, Calzavara-Pinton P: Phototherapeutic options for vitiligo. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. Ed. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA. 2'inci Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2010;151-83.
4. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, González U: Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev 2010;20:CD003263.
5. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM: Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol 1998;134:1532-40.
6. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D: Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:638-42.
7. 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;140:677-83.
8. Majid I: Does topical tacrolimus ointment enhance the efficacy of narrowband ultraviolet B therapy in vitiligo? A left-right comparison study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2010;26:230-4.
9. Zhang XY, He YL, Dong J, Xu JZ, Wang J: Clinical efficacy of a 308 nm excimer laser in the treatment of vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2010;26:138-42.
10. El Mofty M, Mostafa W, Esmat S et al: Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006;22:6-11.
11. Matin R: Vitiligo. Clin Evid (Online). 2008;18, pii: 1717.
12. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC: Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. Acta Derm Venereol 2002;82:369-72.
13. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z: Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. J Dermatol 2006;33:338-43.
14. Esfandiarpour I, Ekhlas A, Farajzadeh S, Shamsadini S: The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Dermatolog Treat 2009;20:14-8.
15. Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M: Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. Clin Exp Dermatol 2006;31:200-5.
16. Mehrabi D, Pandya AG: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial comparing narrowband UV-B Plus 0.1% tacrolimus ointment with narrowband UV-B plus placebo in the treatment of generalized vitiligo. Arch Dermatol 2006;142:927-9.
17. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R et al: Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. Clin Exp Dermatol 2007;32:631-6.
18. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W: Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:942-50.
19. Klahan S, Asawanonda P: Topical tacrolimus may enhance repigmentation with targeted narrowband ultraviolet B to treat vitiligo: a randomized, controlled study. Clin Exp Dermatol 2009;34:1029-30.
20. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL: 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.
21. Asawanonda P, Kijluakiat J, Korkij W, Sindhupak W: Targeted broadband ultraviolet b phototherapy produces similar responses to targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for vitiligo: a randomized, double-blind study. Acta Derm Venereol 2008;88:376-81.
22. Mofty ME, Zaher H, Esmat S et al: PUVA and PUVB in vitiligo--are they equally effective? Photodermatol Photoimmunol Photomed 2001;17:159-63.

23. Rath N, Kar HK, 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;74:357-60.
24. Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Burg G, Seifert B, Lächli S: Combination of 308-nm xenon chloride excimer laser and topical calcipotriol in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:504-8.
25. 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.
26. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG: Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004;30:130-5.
27. Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P: Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. *Br J Dermatol* 2005;152:981-5.
28. Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G et al: Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol* 2008;159:1186-91.
29. Lu-yan T, Wen-wen F, Lei-hong X, Yi J, Zhi-zhong Z: Topical tacalcitol and 308-nm monochromatic excimer light: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:310-4.
30. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, Paro Vidolin A, Leone G: Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:956-63.
31. Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D et al: 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol* 2010;163:188-92.
32. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E: 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.
33. 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;17:151-3.
34. Pathak MA, Mosher DB, Fitzpatrick TB: Safety and therapeutic effectiveness of 8-methoxypsoralen, 4,5',8-trimethylpsoralen, and psoralen in vitiligo. *Natl Cancer Inst Monogr* 1984;66:165-73.
35. Parsad D, Saini R, Verma N: Combination of PUVA and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197:167-70.
36. 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.
37. Procaccini EM, Riccio G, Monfrecola G: Ineffectiveness of topical khellin in photochemotherapy of vitiligo. *J Dermatolog Treat* 1995;6:117-20.
38. Camacho F, Mazuecos J: Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol* 1999;135:216-7.
39. Farah FS, Kurban AK, Chaglassian HT: The treatment of vitiligo with psoralens and triamcinolone by mouth. *Br J Dermatol* 1967;79:89-91.
40. Khalid M, Mujtaba G, Haroon TS: Comparison of 0.05% clobetasol propionate cream and topical Puvasol in childhood vitiligo. *Int J Dermatol* 1995;34:203-5.
41. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L: Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-8.
42. El-Mofty M, Mostafa W, Youssef R et al: Ultraviolet A in vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:214-6.
43. 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;135:1061-6.
44. Wind BS, Kroon MW, Beek JF et al: Home vs. outpatient narrow-band ultraviolet B therapy for the treatment of nonsegmental vitiligo: a retrospective questionnaire study. *Br J Dermatol* 2010;162:1142-4.