

Vitiligo Patogenez, Tanı ve Tedavisinde Güncel Gelişmeler: Bir Gözden Geçirme

Recent Advances in the Diagnosis, Pathogenesis and Treatment of Vitiligo: A Review

Ahmet Kerim Demirbaş¹, Burcu Bahadır Bektaş², Çiçek Hocaoğlu³

1 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

2 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

3 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

ÖZ

Vitiligo, toplumda ortalama 100 kişiden 1-2'sini etkileyen ve ciddi psikososyal yüklerle neden olabilen bir hastalıktır. Klinik olarak depigmente makül ve yamalarla karakterizedir. Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Vitiligo genel olarak segmental ve non-segmental olarak sınıflandırılır. Segmental vitiligo daha nadir görülen, stabil kalma eğiliminde olan ve tedaviye daha zor yanıt veren türdür. Non-segmental vitiligo ise daha ilerleyici olan ve sık görülen alt tiptir. Tanısı genelde klinik olarak konulmakla birlikte Wood incelemesi, dermatoskopi, biyopsi gibi yöntemlere de nadiren başvurulabilmektedir. Vitiligo, depigmente bazen de hipopigmente lezyonlara sebep olan birçok hastalık ile ayırıcı tanıya girmektedir. Tedavide birçok farklı seçenek bulunmaktadır. Topikal ve sistemik ilaçlar ve fototerapi en sık kullanılanlardır. Uzun süredir kullanılan ve etkileri kanıtlanmış tedaviler dışında günümüzde hala çalışmaları devam eden birçok farklı ilaç bulunmaktadır. Özellikle son yıllarda topikal ve sistemik JAK inhibitörleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Artan bilgi birikimi ile birlikte vitiligo tedavisinde ilerleme sağlanacak yeniliklerin geliştirileceği açıktır.

ANAHTAR KELİMELELER: Vitiligo, tedavi, gelişmeler

ABSTRACT

Vitiligo is a condition that affects approximately 1-2 out of every 100 people in the general population and can lead to significant psychosocial burdens. Both genetic and environmental factors are implicated in its etiology. While genetic factors are estimated to account for about 75% of disease development, the remaining portion is attributed to environmental influences. Vitiligo is generally classified as either segmental or non-segmental. Segmental vitiligo is less common, tends to remain stable, and is more resistant to treatment. Non-segmental vitiligo, on the other hand, is more progressive and more frequently encountered. Clinically, vitiligo is characterized by depigmented macules and patches. Although diagnosis is typically made clinically, additional methods such as Wood's lamp examination, dermoscopy, and biopsy may occasionally be employed. Vitiligo must be differentiated from other conditions that cause depigmented or hypopigmented lesions, which can usually be distinguished through further evaluation by a dermatologist. A wide range of treatment options are available, with topical and systemic medications and phototherapy being the most commonly used approaches. In addition to long-established and evidence-based therapies, various novel treatments are currently under investigation. As our understanding of the disease continues to grow, it is clear that innovative therapies will emerge to improve vitiligo management.

KEYWORDS: Vitiligo, advances, treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Kerim Demirbaş, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
E-Posta/E-Mail: ahmet_199819@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 30.03.2025 | Kabul Tarihi/Accepted: 23.06.2025



Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

GİRİŞ ve TARİHÇESİ

Vitiligo, birçok farklı etiyolojik faktör nedeniyle, melanositlerin spesifik olarak vücut tarafından tahrip edilmesi sonucu oluşan ve otoimmün grupta sınıflandırılan bir hastalıktır. Hastalık melanositlerin hasarlanması sonucunda, cilt üzerinde beyaz alanlar şeklinde kendini gösteren depigmente makül ve yamalar ile karakterizedir (1).

Vitiligo, dünya üzerinde ortalama %0,5-%2 arası insanı etkiler (2). Oluşum mekanizmasında en sık suçlanan etmenler otoimmünite ve oksidatif streştir. Bu nedenle birçok farklı hücre, protein ve sitokin etiyolojide suçlanmakta ve yollar üzerine araştırmalar devam etmektedir (3).

Vitiligo genellikle kozmetik bir sorun olarak kabul edildiği için klinisyenler tarafından göz ardı edilebilmektedir. Ancak hastalığın psikolojik etkileri ve günlük yaşama yarattığı yük oldukça ciddi olabilmektedir (4).

Vitiligonun ilk tanımı 3000 yıldan daha eskiye, Mısır metinlerine kadar uzanmaktadır. Antik çağlarda güneş ışığına maruziyet ile fototerapi benzeri bir tedavi yapıldığı da keşfedilmiştir. Hastalığın ilk resmi tanımlanması 1765 yılında Claude Nicolas Le Cat adında Fransız bir cerrah tarafından yapılmıştır. Bilimsel olarak batı dünyasında hastalığın ayrıntılı tanımlanması ve tedavilerin şekillenmesi ise 20. yüzyılın ortalarına denk gelmektedir (5).

Bu tarihlerden günümüze kadar yapılan çalışmalarla patogeneze ve buna bağlı tedavilerde de ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu makaledeki amaç son yıllarda yapılan güncel çalışmaların bir derlemesini ortaya koymaktır.

Epidemiyoloji

Vitiligonun dünya çapındaki tahmini yaygınlığı %0,5 ila %2 arasında değişmektedir (2). Çocuklarda da bu oranın %0,2 ila %2,16 arasında olduğu düşünülmektedir (6,7).

Çin, Hindistan ve Danimarka'da yapılan büyük çalışmalar prevalansı sırasıyla %0,093, %0,005 ve %0,38 olarak ortaya koymuştur. (16) Hindistan'ın Gujarat eyaleti yaklaşık %8,8 oran ile dünyadaki en yüksek vitiligo yaygınlığına sahip olan yer olarak kabul edilir (8).

Çoğu çalışmada erkekler ve kadınların hastalıktan eşit şekilde etkilendiği tespit edilmiştir (7). Ancak gençler üzerinde yapılan

bazı araştırmalarda 30 yaş altı kadınlardaki vitiligo oranının 30 yaş altı erkeklere göre daha yüksek olduğu ve kadınların tedavi arama oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (9).

Hastalığın kadınlarda en sık görülme yaşı ilk on yıldır. Erkeklerde zirve yaygınlığı yaşamın beşinci on yılındadır. Vitiligo daha sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında teşhis edilir (%64,4) (9).

Son çalışmalar vitiligoda artan bir yaygınlık olduğunu ileri sürmektedir ancak küresel insidans ve yaygınlığın sistematik olarak değerlendirildiği çalışmalar azdır. 2023 yılında yapılan ve genel popülasyonda vitiligonun insidansını ve küresel, bölgesel ve ülkeye özgü yaygınlığını inceleyen ve 171 çalışmanın dahil edildiği bir sistemik derlemede, insidans 10.000 kişide 1,59, prevalans ise %0,40 olarak tespit edilmiştir. Ürdün en yüksek yaygınlığı, İsveç ise en düşük yaygınlığı göstermiştir (37).

2024 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, 2005-2021 yılları arasındaki 12.709 hastanın epidemiyolojik verileri incelenmiştir. Vitiligonun genel insidansının 2005'te 100.000 hastada 26,3 olan vitiligo genel insidansının, 2021'de 100.000 hastada 36,8'e yükseldiği bulunmuştur. Çocuklarda ve ergenlerde ise insidans oranlarının 2005'te 22,5 ve 13,0'dan, 2021'de sırasıyla 38,1 ve 33,0'a yükseldiği tespit edilmiştir (9).

Yine aynı çalışma verilerinde %41,2 hastanın hafif hastalık kategorisinde yer aldığı, %33,5 hastanın orta ila şiddetli hastalık kategorisine girdiği, tedavi verisi bulunmadığı için %25,3 hastanın da hastalık şiddetinin belirlenemediği belirtilmiştir. Ayrıca vitiligoya eşlik eden hastalıklardan en sık olanların sırasıyla atopik dermatit, Hashimoto tiroiditi ve alopesi areata olduğu bulunmuştur (9).

Etiyoloji ve Patogeneze

Vitiligo patogenezinde temel olarak suçlananlar genetik faktörler, otoimmünite ve oksidatif streştir. Ancak güncel çalışmalar ile birlikte birçok farklı mekanizma da tanımlanmaya başlamıştır (28).

Yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin, hastalıkta ortalama %75-83 arasında bir etken rol oynadığı, çevresel faktörlerin hastalığa katkısının ise % 20 civarında olduğu tespit edilmiştir (10).

1960'lı yıllardan itibaren vitiligonun genetik altyapısı ortaya konmaya çalışılmaktadır. Ancak 2005 yılında çalışmalarına başlanan ve günümüzde birçok hastalıkta hala genomik

düzeydeki bilgileri araştıran “Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)” en başarılı sonuçları ortaya koymuştur (11).

GWAS analizindeki olguların %90'ından fazlasında aile öyküsü yoktur. Olguların %9'unda ise etkilenen birden fazla yakın akraba vardır. Birinci derece akrabalar için vitiligo göreceli riski 7-10 kat artmıştır. Bu ailelerin erken ayrışma analizleri yapıldığında %50 ile %75 arasında genetik altyapının, poligenetik olduğu tahmin edilmektedir (12).

Bugüne kadar GWAS çalışması altında Asya ve Avrupa toplumlarında beş farklı değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirmeler sonrasında vitiligo riski ile ilişkili olabilecek 50'den fazla gen lokusu tanımlanmıştır (10).

Şüpheli genlerin yaklaşık %90'ının immün düzenleyici proteinleri, kalan %10'unun melanosit proteinlerini kodladığı bulunmuştur (12). CD44 ve SH2B3'ün T hücre gelişiminde, PTPN22 ve UBASH3A'nın T hücre sinyal iletiminde, CTLA4, IKZF4 ve CD80'nin T hücre aktivasyonunda, TYR, OCA2, MC1R ve ASIP'in melanosit homeostazı ve melanogenezde, RERE, GZMB, CASP7, FASLG, BCL2L11, BCL2L12, SERPINB9, NEK6 ve BAD'in da apoptozda, vitiligo oluşumunda en önemli risk faktörleri olabileceği tespit edilmiştir (12). Bu nispeten yaygın olan genlerin toplam vitiligo kalıtımının %71'iyle kalan % 29'luk kısmın ise daha nadir varyantlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (13).

Ayrıca bu genlerin MHC sınıf 1 (HLA-A, HLA-B ve HLA-C), MHC sınıf 2'yi de (HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 ve HLA-DRA) kodladığı gösterilmiştir (11,20).

Fiziksel veya çevresel stres faktörlerinin, vitiligonun başlangıcı ve hastalık ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmiştir (29). Güneş yanığı, belirli kimyasallara maruz kalma veya deri travması durumunda serbest radikaller ve hidrojen peroksit oluşur ve vitiligoya yatkın bireylerde bu durum lezyon oluşumunu tetikler. Psikolojik stres faktörleri de vitiligoda rol oynar. Bir aile üyesinin ölümü, iş ve maddi problemler gibi olaylar, vitiligonun başlangıcını tetikleyici faktörler olarak ilişkilendirilmiştir (30). Psikolojik stresin, vitiligo hastalarında katekolamin, nöropeptid ve kortizol seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (31).

Mikroorganizmaların vitiligo oluşumuna katkısı da incelenmiştir. 2024 yılında yapılan bir çalışmada mikrobiyomun vitiligo oluşumunda ve gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada deri mikrobiyomu, bağırsak mikrobiyomu, H. pylori ve HIV'in vitiligo ile muhtemelen ilişkili olduğu tespit edilmiş olup, HCV ve CMV'nin vitiligo oluşumu ile korelasyonlarına ilişkin bulgular nispeten çelişkili bulunmuştur. (32) Özetle, patojen enfeksiyonlar ile vitiligo arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır ve herhangi bir ilişkiyi doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Histopatolojik olarak, vitiligolu derideki epidermin bazal tabakasında %78 civarı daha az pigmentasyon görülür. Bunun yanında vakaların yaklaşık yarısında da bir miktar inflamatuvar infiltrat tanımlanır. Bu inflamatuvar hücrelerin çoğunluğu T lenfositlerdir. Özellikle perilezyonel bölgede CD8 sitotoksik T lenfositler daha baskındır. Bu da perilezyonel bölgenin en inflamatuvar bölge olduğunu ifade eder (10).

Vitiligoda hasarlı melanositler tarafından üretilen DAMP'ler ve otoreaktif CD8+ yerleşik hafıza T lenfositleri tarafından üretilen IFN- γ , Langerhans hücreleri ve keratinositler dahil olmak üzere antijen sunan hücreleri aktive eder. Bu hücreler de daha fazla melanositin yok edilmesinde rol oynar (21).

Daha spesifik olarak, oksidatif stres, ısı stresi veya muhtemel etken olarak enfeksiyon altında, hasarlı melanositler DAMP'lerden biri olan ısı şoku proteini 70'i (HSP70) üretir. Plazmasitoid dendritik hücreler, keratinositlerin HSP70'e yanıt olarak CXCL9 ve CXCL10 salgılamasını sağlayan IFN- α dahil olmak üzere tip 1 IFN'leri üretir. Ayrıca 2020 yılında yapılan çalışma sonucunda HSP70'in antijen sunan hücreleri doğrudan aktive ettiği ve T lenfosit toleransını azaltarak bu hücrelere otoimmünite kazandırdığı tespit edilmiştir (23).

2024 yılında yapılan bir çalışmada ise bozulmuş otofajinin, vitiligo patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Normalde vitiligo olmayan bölgede , dejeneratif stresi antagonize etmek için anormal melanositlerde ve fibroblastlarda otofaji aktive olur ve böylelikle sağlam deride lezyon oluşumunun önüne geçilmeye çalışılır. Ancak vitiligolu alanlarda oksidatif strese bağlı bozulmuş bir otofaji meydana geldiği, keratinositlerden CXCL16 salgılanmasını arttırdığı görülmüştür. CXCL16'ı da melanositleri yok edecek olan CD8+ T lenfositleri bölgeye toplayan bir kemokindir (22).

2021 yılında yapılan bir çalışmada vitiligo oluşum patogenezinde bir dizi hipotez değerlendirilmiştir. Genetik ve otoimmünite dışında nöronal, mikrovasküler, melanosit adezyonu ve hücre

dejenerasyonu diğer hipotez başlıkları olarak belirlenmiştir (15).

Nöronal Hipotez

Nöronal hipotezde, sinirlerden salgılanan katekolaminlerin etkili olabileceği önceki yıllardaki çalışmalarda belirtilmiş olsa da güncel çalışma eksikliği nedeniyle bu hipotez günümüzde etiyolojide etken kabul edilmemektedir (15).

Mikrovasküler Hipotez

Mikrovasküler hipotezde de vitiligo lezyonları olan bölgeye kan akışının arttığı ve T hücrelerinin bu bölgeye göç ederek melanosit yıkımına sebep olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda bu hipotezin doğruluğa da kanıtlanamamıştır (15).

Hücre Dejenerasyonu Hipotezi

Hücre dejenerasyonu hipotezinde, melanositlerin kendilerindeki bir bozukluk nedeni ile vitiligo lezyonlarının olduğu ortaya sürülmüştür. Katalaz, bir reaktif oksijen türü kaynağı olan hidrojen peroksiti suya dönüştüren bir enzim olup, bu enzimin ifadesinin vitiligo lezyonlu derisinde azaldığı bildirilmiştir. Melanositlerde oksidatif stresi azaltmaya yönelik yapılan topikal psödokatalaz kremi uygulamalarının hastalık üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görüldü de, kalsiyum ve UVB ışık tedavileri ile kombinasyon halinde kullanıldığında etkili bir repigmentasyon sağladığı görülmüştür (14). Ancak bu hipotez de melanosit bozukluğunun tek başına tetikleyici olamayacağı nedeniyle günümüzde ciddi bir şekilde kabul görmemiştir.

Melanosit Adezyonu Hipotezi

Melanosit adezyonu hipotezinde, adezyonu sağlayan proteinlerden E-kadherin ekspresyonunda bozulma olduğu ve bunun sonucunda da melanositlerin bazal tabakada stabilize olamayarak lezyonla yol açtığı düşünülmektedir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, melanosit ayrılması ile birlikte vitiligo hastalarının derisinde ve serumlarında MMP-9 seviyelerinin arttığı ve MMP-9'un, keratinositler tarafından IFN- γ ve TNF- α 'ya yanıt olarak üretildiği bulunmuştur. Bu nedenle MMP-9 veya ilişkili olduğu JAK/STAT sinyal yolunun inhibisyonunun, in vitro ve in vivo melanosit ayrılmasını önlediği tespit edilmiştir. Bu mekanizma üzerinden depigmentasyon için JAK inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (18).

Günümüzde birçok hastalıkta ortaya konan ekzozom türevi MiRNA'lar vitiligoda da araştırılmıştır. 2020 yılında yapılan çalışmalarda ekzosomal miRNA ekspresyon profillerinin vitiligolu hastalar ve sağlıklı bireyler arasında farklı olduğu, vitiligolu hastalarda miR-493-3p, miR-370-3p ve miR-143-5p ekspresyonunun arttığı ve miR-885-5p, miR-16-5p, miR-92a-3p ve miR-92b-3p ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (24). 2022 yılında yapılan bir çalışmada da önceki çalışmaları destekler nitelikte ekzosomal MiR-493-3p ekspresyonu vitiligo hastalarının kanında ve çevre dokularında anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (25). Ek olarak vitiligo hastalarında keratinositlerden salınan ekzozom MiR-200c'nin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (25).

2024 yılındaki çalışmaya göre bu sağlıklı ve hasta popülasyonlarında farklılık bulunan miRNA türlerinin, melanogenez inhibisyonu, aktivasyonu, melanosit ve keratinosit apoptozu, vitiligo olan epidermisi UV hasarından korumak gibi birçok farklı göreve sahip olduğu belirlenmiştir (26). Bu sonuçlarla birlikte ileri dönemlerde ekzozom tedavileri ile vitiligoda yeni bir bakış açısının sağlanabileceği düşünülmektedir.

2024 yılında yapılan başka bir çalışmada posttranslasyonel modifikasyonların vitiligo patogenezindeki etkisi ayrıntılı incelenmiştir. Bu anlamda en çok araştırılan ve yeni tedavileri geliştirilen JAK/STAT yolu dışında cAMP-PKA-CREB, JAK-İST, SIRT1-AKT, SIRT3-OPA1 gibi farklı yolların da melanosit yıkımında etkili olduğu ve incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır (27).

Klinik Özellikler

Vitiligo, epidermisteki melanositlerin seçici kaybıyla karakterize, vücutta depigmente maküller ve yamalar oluşturan, cilt ve mukozaların edinilmiş pigmenter cilt rahatsızlığıdır (37). Hastalık çoğu zaman klinik olarak teşhis edilir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir; doğumdan 6 hafta sonraya kadar erken vakalar bildirilmiştir. Hastaların yarısında vitiligo lezyonları 20 yaşından önce ortaya çıkar (16). İleri yaşta da başlayabilir ancak klinik bulguların 20 yaş sonrası ortaya çıkması genelde alışılmadık bir durum olup otoimmün rahatsızlıklarla ilişkilidir (17).

Vitiligo genellikle ilkbahar ve yaz aylarında güneşe maruz kalan

bölgelerde başlar. Lezyonlar oval, yuvarlak veya doğrusal şekilli, kenarları konveks, birkaç milimetreden santimetreye kadar değişen, sentrifugal genişleyen, sınırları iyi belirlenmiş, inci beyazı veya depigmente maküller ve/veya yamalarla karakterizedir (37). Şiddetli güneş yanığı, gebelik, cilt travması, duygusal stres başlatan faktörlerden olabilir.

Genellikle asemptomatik olmasına rağmen kaşıntı bildirilmiştir. Vitiligo sıklıkla yüz (periorifisyal), ellerin dorsal yüzeyi, meme uçları, koltuk altı, göbük, sakrum ve inguinal/anogenital bölgeler gibi yerlerde görülür. Ekstremitelerde dirsekleri, dizleri, parmakları ve önkolun fleksör bölgesini tercih eder. Vitiligo kronik, kalıcı bir hastalıktır; kendiliğinden repigmentasyon nadirdir ve perifoliküler bir desende meydana gelir (37).

Vitiligo sınıflandırılması yazarlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Bunlar segmental olmayan vitiligo, segmental vitiligo, mikst tip ve sınıflandırılmayan tipler şeklindedir. Ancak bazı yazarlar yaygınlığa göre generalize, segmental ve lokalize olarak da sınıflandırmaktadır (37).

Ayrıca klinik olarak lezyonları belirtmek için kullanılan, saçta tutam şeklinde beyazlık olması (poliozis), normal deri ile depigmente yama arasında hipokromik bir bölgenin bulunduğu trikrom vitiligo, dört farklı renk tonunun olduğu kuadrikrom gibi farklı tanımlamalar da yapılmıştır (35).

Segmental Vitiligo

Segmental vitiligo, vücudun tek tarafında bir veya nadiren birkaç dermatoma uyan, daha ani ortaya çıkan vitiligo türüdür. Nonsegmental vitiligoya göre daha erken başlar ve daha az yaygındır. En sık etkilenen alan yüzdür, en sık etkilenen dermatom trigeminal sinirdir, ardından gövde ve ekstremiteler gelir. Hastalık altı aydan iki yıla kadar süren progresyon döneminden sonra stabilize olur. Hastalığın diğer alt tipleriyle karşılaştırıldığında medikal tedaviye zayıf bir yanıt verir ve bunun da kötü prognoz göstergesi olan lökotrişi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17).

Non-segmental Vitiligo (NSV)

NSV tüm olguların %80-90'ını temsil eden en yaygın vitiligo türüdür (17). Zamanla büyüyen ve tipik olarak epidermiste ve kıl foliküllerinde önemli bir işlev kaybını yansıtan bilateral, sıklıkla simetrik beyaz makül veya yamalarla kendini gösteren kronik, edinilmiş bir pigmentasyon bozukluğudur. NSV fokal,

mukozal (birden fazla mukozal lokasyonu etkilediğinde), akrofasiyal, jeneralize, universal ve nadir vitiligo varyantlarını (lökoderma punktata, hipokromik vitiligo ve foliküler vitiligo) kapsar.

Jeneralize ve akrofasiyal vitiligo en yaygın alt tiplerdir. Ağız, vajinal ve bukkal mukozayı içeren birkaç depigmente lezyon, mukozal vitiligo olarak adlandırılır. İki yıl boyunca stabil kalan segmental dağılımı olmayan tek bir makül veya yama fokal vitiligo olarak adlandırılır ve jeneralize vitiligonun öncüsü olabilir. Büyük ölçüde yüz ve distal ekstremitelerle sınırlı olan, yüzün perioral ve periorbital bölgelerinin belirgin şekilde etkilendiği tip akrofasiyal vitiligo olarak adlandırılır.

Tüm vücut yüzeyinde rastgele bir dağılımda meydana gelen bilateral, genellikle simetrik, depigmente lezyonlar ile karakterize vitiligoya jeneralize vitiligo denir (17). Jeneralize vitiligo sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla genellikle ilişkilidir (24). Vücut yüzeyinin %80'inden fazlası depigmente olduğunda bu durum universal vitiligo olarak kabul edilir (24). Nadir varyantlardan biri olan punktata vitiligo; vücudun herhangi bir alanında olabilen keskin sınırlı depigmente noktasal 1 ila 1,5 mm'lik makülleri ifade eder. Bu lezyonlar klasik vitiligo makülleriyle bir arada bulunmuyorsa lökoderma punktata olarak adlandırılmalıdır. Hipokromik vitiligo ise gövde ve kafa derisindeki hipopigmente maküllerle beraber yüz ve boyunda seboreik bir dağılımda hipopigmente maküllerin varlığıyla karakterizedir. Foliküler vitiligo, çevredeki epidermiste depigmentasyon olmaksızın lökotrişi ile kendini gösterir (24).

Sınıflandırılmamış ve Mikst Vitiligo

Sınıflandırılmayan vitiligo tanımı bazı yazarlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Sınıflandırılmayan vitiligo çoğunlukla fokal başlayan ancak daha sonra multifokal, asimetrik, nonsegmental olarak ilerleyen veya tek bir mukoza alanında sınırlı kalan lezyonlar olarak tanımlanır. Bu nedenle fokal vitiligo hem NSV hem SV hem de sınıflandırılmayan grup altında yer alabilmektedir. Mikst vitiligo, SV ve NSV bir arada olduğunda ortaya çıkar. Mikst vitiligo tanımının yapılabilmesi için aşağıdaki şartların sağlanmış olması gerekir:

1. Doğumda veya yaşamın ilk yılında segmental bir dağılımda depigmente bir alanın olmaması
2. SV lezyonlarından en az 6 ay sonra NSV lezyonları gelişmesi

3. Dermatomal segmentin en az %20'sini etkileyen veya kesin bir blaschkoid dağılım gösteren SV lezyonları olması
4. NSV lezyonlarının darbant UVB tedavisine iyi yanıt verip SV lezyonlarının zayıf yanıt vermesi (24).

Tanı

Vitiligo tanısı klinik hikaye, biyopsi ve bazı tanı araçlarının kullanılması ile konur. Vitiligo edinsel bir depigmentasyon nedenidir. Depigmente makül veya yamaların boyutunun zamanla artması ve vücudun diğer bölgelerine yayılması vitiligo tanısını destekler. Subjektif olarak da lezyonlar genelde asemptomatiktir. Ancak nadir olarak hafif kaşıntı da hissedilebilir (33).

Wood lambası, vitiligo tanısının konulmasında yardımcı bir yöntemdir. UV modunda inceleme yapıldığında beyaz refle alınması, depigmentasyon yaratan bir hastalık olduğunu gösterir. Esas olarak da depigmentasyon ve hipopigmentasyon yapan hastalıkların ayırımında yardımcıdır. Biyopsi vitiligo tanısında kullanılması zorunda olan bir yöntem değildir. Ancak arada kalınan durumlarda kullanılabilmesi mümkündür.

Dermoskopi de vitiligo tanısında daha nadir kullanılan bir yöntemdir. Genelde karakteristik olarak beyaz, yapısız, parlak bir alan görülür. Eğer çevredeki deride pigmentasyon varsa ve başka bir yapısız, beyaz alanla bölünmüyorsa hastalığın stabil olduğu düşünülürken, ana lezyon etrafında beyaz, daha küçük uydu lezyonların olduğu görülürse aktif hastalık düşünülür. Dermoskopik inceleme sayesinde, inspeksiyonda görülemeyen mikro-uydu lezyonların önceden tespit edilip hastalık tedavisinin daha agresif başlanmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir (38).

Tanı konulduktan sonra, lezyonların yaygınlığı değerlendirilmeli ve tedavi etkisini inceleyebilmek için fotoğraflandırma yapılması önerilmektedir. Yaygınlık değerlendirilmesinde dokuzlar kuralı, VETF skoru, vitiligo alan değerlendirme indeksi (VASI), vitiligo genişlik puanı (VES) gibi birçok araç tanımlanmıştır. Bunların içinde klinikte en sık kullanılan uygulama kolaylığı nedeni ile dokuzlar kuralıdır (35). Diğer yöntemler ise daha çok klinik çalışmalar için kullanılmaktadır.

Bu kurala göre kişinin avuç içi ve parmakların volar yüzleri toplamı %1'lik alanı gösterir. Vitiligo lezyonlarının % 10'dan az olması hafif, %10-30 arasında olması orta, %30'dan fazla olması şiddetli olarak tanımlanır (35).

Ancak klinik uygulamada sadece vücut yaygınlığına bağlı değil, farklı durumlara göre de şiddet değerlendirilebilmektedir. Örneğin yapılan bir meta-analiz, koebner fenomeninin varlığı, konfeti benzeri lezyonlar, hipokromik ve trikrom lezyonlar, depigmente deri etrafında eritemli halka varlığı ve lökotrişinin aktif hastalığı gösterdiğini ve hızlıca tedavi yapılması gerektiğini ifade etmiştir (34).

Ayırıcı Tanı

Vitiligo lezyonları makroskopik olarak bakıldığında hem hipopigmente hem de depigmente lezyonlar ile karışabilir. Ancak wood ışığı incelemesi ile bu iki grup birbirinden ayrılabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda bu iki grupta yer alabilecek hastalıklar değerlendirilmelidir.

Lokalize vitiligo lezyonları ile en sık ayırıcı tanıda bulunan hastalıklar halo nevüs, nevüs anemikus, pityriasis alba ve nevüs depigmentozustur (41).

Halo nevüs, konjenital veya edinsel oluşan dermal nevüslerin gerileme aşamasında oluşur. Nevüs etrafında hipopigmente veya depigmente bir yama meydana gelir. Normal seyrinde bir süre sonra nevüs tamamen kaybolarak beyaz yama alanı kalır. Bir süre sonra bu yama da gerileyerek kişinin kendi deri rengine döner. Ancak bazı hastalarda hipo-depigmente yama alanı kalıcı hale gelerek vitiligo lezyonuna benzer bir şekilde kalıcılık da gösterebilir. Bu nedenle lokalize bir depigmente yamada, o bölgedeki önceki nevüs hikayesi sorgulanmalıdır. Halo nevüslerin multiple olabileceği de unutulmamalıdır (42).

Nevüs anemikus, kan damarlarının anormal vazokonstriksiyondan kaynaklanan çocukluk döneminde veya doğuştan ortaya çıkan beyaz, soluk yamalar ile karakterizedir. Diyaskopi altında bu lezyonların kaybolması ile vitiligodan kolaylıkla ayırt edilir (43).

Nevüs depigmentozus, izole olarak veya tuberoskleroz gibi nörodermatozlara bağlı olarak ortaya çıkabilen makroskopik olarak vitiligo ile karışabilen bir lezyondur. Normalde bu lezyon doğuştan ortaya çıkar. Ancak açık cilt rengine sahip kişilerde çocukluk dönemine kadar fark edilemeyebilir. Nevüs depigmentozus, isminin aksine wood ışığı incelemesinde hipopigmente bir yama şeklindedir. Hem hipopigmente olması hem de doğuştan itibaren görülebilmesi nedeniyle vitiligo ile ayrılabilir (44).

Pityriasis alba, özellikle atopik çocukların yüzünde görülen hipopigmente lezyonlar ile kendini gösterir. Bu lezyonların wood ışığında beyaz refle vermemesi, üzerinde hafif skuamlanma olması, artma eğilimi göstermemesi ve birkaç yılda kendiliğinden kaybolması vitiligodan ayrılmasında yeterlidir (46).

Generalize vitiligo, piebaldizm, waardenburg sendromu, ito hipomelanozu gibi kalıtsal veya kromozomal defekt sonucu oluşan depigmente yamalar şeklinde bulgu verebilen hastalıklarla karışabilir. Ancak tüm bu hastalıklardaki lezyonların doğuştan itibaren olması ile vitiligo ile kolaylıkla ayrılır (45).

Vitiligonun karışabildiği diğer hastalıklar sekonder hipomelanoz sonucunda oluşan lezyonlardır. Enfektif olarak hipopigmente pityriasis versikolor, lepra döküntüleri, sekonder sifiliz, yaws, onkoserkiazis ayırıcı tanıya girer. Ancak bu lezyonlardaki enfeksiyon etkenlerinin gösterilmesi ile vitiligo ile kolaylıkla ayırım yapılabilir.

Vitiligo, postenflamatuvar hipopigmentasyon yapan hastalıklar ile karışabilir. Bunlar arasında en sık görülenleri liken sklerozus et atrofikus, morfea, diskoid lupus eritematozus, psoriasis ve yanıktır. Ancak bu hastalıkların hipopigmentasyon öncesi karakteristik lezyonlarının varlığı tanı konulmasında genellikle yeterli olmaktadır (47).

Vitiligo lezyonları, hipopigmente mikozis fungoides ve kutanöz melanom gibi tümöral hastalıklar ile de karışabilmektedir. Bu hastalıkların kendilerine ait seyir izlemesi, özel dermatolojik antiteleri olması ve biyopsi ile vitiligodan ayrımı yapılabilir (48).

Bazı ilaç, kimyasal veya toksinlerin etkisi ile de cilt üzerinde hipopigmente veya depigmente yamalar oluşabilir. Bunların ayırımında hastadan alınan öykü önem taşır.

İdiyopatik olduğu düşünülen progresif maküler hipomelanozis ve idiopatik guttat hipomelanoz vitiligo ile ayırıcı tanıda düşünülebilecek diğer hastalıklardır. Progresif maküler hipomelanoz, genelde ergenlik ve erken erişkinlik döneminde oluşan, gövde ve ekstremitelerde hipopigmente çoklu yamaların görüldüğü bir hastalıktır. Wood lambası ile beyaz refle alınmaması ve p. acnes nedeni ile kırmızı refle alınabilmesi ile vitiligodan ayrılır (49).

İdiyopatik guttat hipomelanoz ise daha çok ileri yaşlarda ortaya

çıkan hipopigmente veya depigmente maküllerin görüldüğü bir hastalıktır. Özellikle depigmente maküllerin görüldüğü durumda vitiligo ile karışabilir. Ancak hastalığın vitiligo gibi ilerleyici seyir göstermemesi, hastaların yaşının daha büyük olması, lezyonların daha küçük, çok sayıda olması ve lezyonların genelde yoğun güneş gören alanlarda sınırlı olması ile ayırım yapılabilir. Arada kalınan durumlarda ise biyopsi ile tanı kesinleştirilebilir (50).

Vitiligonun Psikososyal Yönü ve Ruhsal Bozukluklar ile İlişkisi

Vitiligonun mortalite riski olmasa da psikososyal olarak ciddi morbiditelere sebep olabilmektedir. Ayrıca psikososyal stres faktörleri vitiligo başlangıcı veya alevlenmeleri ile ilişkilidir. Bu nedenle klinisyenler tarafından hastalığın bu yönü de iyice sorgulanmalıdır.

2021 yılında yapılan bir derleme çalışmasında vitiligonun psikososyal etkileri incelenmiştir. Çalışmada damgalanma duygusu (%17,3-100), uyum bozuklukları (%4-%93,9), uyku bozukluğu (%4,6-%89,0), cinsel işlev bozukluğu (%2,0-81,8) ve kaçınma veya kısıtlama davranışı (%12,5-76) en sık bulunan psikososyal morbiditeler olarak tespit edilmiştir.

Depresyon (%0,1-62,3) ve anksiyete de (%1,9-67,9) vitiligo ile en sık ilişkili psikiyatrik bozukluklar olarak belirtilmiştir (79).

Yine aynı derleme çalışmasında, kadın cinsiyet, kıyafetlerin kapatmadığı görünür alanlarda ve genital bölgede lezyon varlığı, yaşın 30'dan küçük olması ve daha büyük vücut yüzey alanı tutulumunun, psikososyal morbidite açısından daha yüksek bir yükü ilişkili olduğu bulunmuştur (75).

2023 yılında bir çalışmada, kesitsel popülasyona dayalı vitiligo ve uluslararası topluluklar arasında yaşam etkisi (VALIANT) çalışmasının sonuçları incelenmiştir. Farklı ülkelerden 3541 hastada yapılan bu çalışmada da vücut yüzey alanı %5'ten fazla etkilenen, fitzpatrick cilt tipi IV ila VI (yani daha koyu cilt) olan, yüz tutulumu veya el tutulumu olan hastalarda daha yüksek bir morbidite yükü tespit edilmiştir (80).

Yapılan bir çalışmada vitiligonun, öz farkındalık, sosyalleşme, boş zaman aktiviteleri ve iş görevlerini yerine getirme gibi yaşam kalitesinin çeşitli yönleri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Ayrıca vitiligonun kariyer seçimlerini etkilediği ve hastaların belirli iş fırsatlarını reddetmesine yol açtığı gösterilmiştir (82).

2024 yılında ABD’de hastalar üzerinde yapılan gerçek yaşam verisi çalışmasında, hastalara anksiyete ve depresyon ölçeği uygulanmıştır. Hastaların %14’ünde anksiyete skorunda, %9’unda da depresyon skorunda anlamlı derecede yüksek oran tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hastaların tedaviye karşı memnuniyetleri incelenmiştir. Üç yüz yirmi altı hastanın %56’sının tedavi sonuçlarından memnun olduğu ancak sadece % 51’inin en iyi ve gerçekçi bir kontrol sağlandığını düşündüğü bulunmuştur. Tedavi memnuniyetsizliğinin başlıca nedenlerinin başlangıçta repigmentasyonun başlatılmaması (%66), sürekli etkinliğin olmaması (%24) ve tam depigmentasyon elde etmede tedavinin etkisizliği (%14) olduğu tespit edilmiştir (83). Sonuç olarak tedavi memnuniyetsizliğinin de kaygı bozukluğu ve depresyon oranında artışa sebep olabileceği belirtilmiştir (79).

2024 yılında yapılan diğer bir çalışmada vitiligo ile majör depresif bozukluk (MDD) şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Katılımcıların %58,8’inde (200/340) MDD yaygınlığı görülmüştür. Hastaların %18,2’sinde (62/340) hafif şiddette, %17,9’unda (61/340) hafif-orta şiddette, %11,8’inde (40/340) orta şiddette ve %10,9’unda (37/340) şiddetli depresyon tespit edilmiştir. Yaşın depresyon şiddetiyle ters orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca düşük gelirin daha yüksek depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (85).

Yine 2024 yılında vitiligolu, Afrika kökenli Amerikan pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada depresyon, yıkıcı davranış bozuklukları, yeme bozuklukları, yaygın anksiyete bozukluğu, madde bağımlılığı ve intihar düşüncesinin istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (83).

2024 yılında yapılan başka bir çalışmada, vitiligolu kadınlarda beden dismorfik bozukluk (BDB) tanısı oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve BDB tanısının yaşam kalitesi skorları ile arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (84).

2025 yılında yapılan bir derleme çalışmasında, vitiligolu kadınlardaki cinsel işlev bozuklukları incelenmiştir. Sonuç olarak vitiligosu olan kadınların %69,8’inde cinsel işlev bozukluğu tespit edilmiştir (86).

2023 yılında yapılan diğer bir çalışmada, vücut yüzey alanının yüksek oranda tutulduğu hastalarda uygulanan depigmentasyon tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak depigmentasyon uygulanan hastaların, depigmentasyon tedavisi gördükten sonra çeşitli sosyal durumlarda tedaviden önce hissettiklerine kıyasla önemli ölçüde daha az rahatsızlık duydukları tespit edilmiştir (81).

Tedavi

Vitiligo tedavisinde yıllardır farklı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Güncel etiyopatogenez çalışmalarının artması ile yeni yöntemler ve ilaçlar da ortaya çıkmaya başlamıştır.

Topikal Tedaviler

Çeşitli topikal ve sistemik ilaçlar, fototerapi (dar bant UVB), lazer tedavileri ve cerrahi en sık kullanılan tedavi seçenekleridir. Topikal tedavide en sık olarak, kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve D vitamini analogları kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda topikal JAK inhibitörleri de kullanılmaya başlanmıştır (51).

Nispeten yeni olan tedavi seçeneklerinden topikal JAK inhibitörlerinin vitiligo tedavisindeki yerini inceleyen 2022 yılında yapılan bir literatür taramasında, farklı klinisyenler %1,5 ruxolitinib krem, %2 tofasitinib krem ve delgositinib kremi hastalar üzerinde uygulamıştır. Ruxolitinib ve tofasitinib kremlerin VASI skorlamasına göre yüz lezyonlarında %60-95 arası bir başarıya olduğu, gövdede ise bu oranın %20-30’lara indiği görülmüştür. Delgositinib kremle yapılan çalışmada ise boyun ve yüzde önemli ölçüde repigmentasyon elde edildiği, gövdede ise yanıt alınmadığı belirtilmiştir. 2022 yılında yapılan, ruxolitinib krem tedavisi alanların olduğu başka iki faz 3 çalışmasının birleştirilmiş analizine göre 24. haftada ruxolitinib krem tedavisi alan hastaların %30,7’sinde VASI75 yanıtının görüldüğü, kontrol grubunda ise bu oranın %9,9 olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar çalışma tarafından anlamlı kabul edilmiştir. Avrupa’da FDA onaylı tedaviler arasına girmiştir (76). Bu sonuçlara göre hem stabil hem stabil olmayan vitiligoda, özellikle yüz lezyonlarında, diğer topikal rejimlerin başarısız olduğu durumlarda topikal JAK inhibitörlerinin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak hala monoterapi olarak değil, dar bant UVB gibi diğer tedavilerle kombine kullanılmasının tedavi şansını arttıracığı belirtilmiştir (56).

Cerrahi Tedaviler

Cerrahi tedaviler, 12 ay boyunca stabilitesi sağlanmış vitiligo lezyonları için uygundur. Birçok doku ve hücre grefti yöntemi kullanılabilir. En sık kullanılanlar punch greftleme, tam kalınlıkta greft, emme bülü epidermal grefti, otolog epidermal hücre süspansiyonu transplantasyonu, kültüre otolog melanosit transplantasyonudur. Bunlar hastaya ve lezyona göre tercih edilir (55).

Oral JAK İnhibitörleri

Oral JAK inhibitörlerinden baracitinib (bir JAK1/2 inhibitörü), upadacitinib, povorcitinib (JAK1 inhibitörü) ve ritlectininin de (bir JAK3/TEC inhibitörü) vitiligo tedavisinde çalışmaları yapılmaktadır. 2024 yılında yapılan çalışmada JAK3 inhibitörü ritlectininin'in immünomodülatör etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak T hücresi ve NK hücresi aktivasyonu ile bağlantılı belirteçlerin (CCR7, IL-2 ve IL2-RA) doza bağlı olarak down regüle olduğu bulunmuştur. İlacın faz 2 çalışmaları devam etmektedir (57).

2022 yılında yapılan bir çalışmada 12 haftalık oral barisitinib kullanan 4 hastada, belirgin yan etki olmaksızın %59,29-74,18'lik bir repigmentasyon görülmüştür (59). 2024 yılında yapılan bir çalışmada da ilerleyici non-segmental vitiligosu olan hastalarda düşük doz barisitinib (2 mg) ve dar bant UVB kombinasyonu, sadece dar bant UVB monoterapisi ile karşılaştırılmıştır. 16. haftada kombine tedavi alan hastaların %70,6'sında T-VASI 50 yanıtı alınmışken kontrol grubunda bu oran %12,5 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (73).

2017 yılında yapılan bir çalışmada, oral tofacitinib kullanan 10 vitiligo hastasının 5'inde, özellikle güneşe maruz kalan veya fototerapi görmüş bölgelerde vücut yüzey alanının ortalama %5,4'ünde vitiligo lezyonlarının gerilediği tespit edilmiştir (58). 2022 yılında yapılan bir çalışmada da günde iki kez 5 mg oral tofacitinib kullanan ve dar bant UVB alan hastalar ile sadece dar bant UVB alan hastalar karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi alan hastalarda %92'lik bir repigmentasyon görülürken, sadece fototerapi alan hastalarda bu oran %77 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (74).

2024 yılında yapılan bir olgu serisinde oral tofacitinib kullanan 13 pediatrik hasta incelenmiştir. Pediatrik hastalara 6 ay boyunca günde iki kez 5 mg oral tofacitinib tedavisi

verilmiştir. Hastaların ikisinde %100'e yakın, altısında %70-80 repigmentasyon görüldüğü, dört hastanın ise tedaviye yanıt vermediği bildirilmiştir (75).

2023 yılında yapılan bir çalışmada da oral upadacitinib kullanan dirençli vitiligosu olan 12 hastanın 7'sinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve fitzpatrick cilt tipiyle ilgisi olmaksızın ortalama %51,4'ünde iyileşme görülmüştür (60). Segmental olmayan vitiligoda upadacitinib'in etkinliğini değerlendirmek üzere bir faz 3 çalışması devam etmektedir (61).

Bir JAK1/3 inhibitörü olan Ifidancitinibin topikal uygulaması (%0,46 solüsyon), yüzdeki segmental olmayan vitiligoyu tedavi etmek için güvenilirlik, tolere edilebilirlik ve etkinlik açısından bir faz 2 çalışmasına tabi tutulmuştur. Çalışma 24. haftada fotoğrafik analiz skorunda, F-VASI'de ve vitiligo fark edilebilirlik ölçeğinde iyileşmeler sunmuştur (62).

Geleneksel İmmünsüpresanlar

Metotreksat, siklosporin ve azatioprin gibi geleneksel immünosüpresanlar, özellikle JAK inhibitörleri kontrendike olduğunda hala bir rol oynayabilir. Son çalışmalar, geleneksel olarak folat metabolizması yoluyla çalıştığı düşünülen metotreksatın aslında bir JAK1/2 inhibitörü olduğunu ve bunun da vitiligo tedavisinde etkinliğini açıkladığını ortaya koymuştur. Büyük ölçüde retrospektif klinik verilere dayanmasına rağmen, düşük doz metotreksatın fototerapi ile birleştirildiğinde hastalık aktivitesini azalttığı ve repigmentasyonu artırdığı gösterilmiştir (67).

Geliştirilmekte Olan Biyolojik Ajanlar ve Diğer Tedaviler

IL-15, sitotoksik CD8+ T hücrelerinin toplanmasını ve çoğalmasını teşvik ederek vitiligonun oluşmasından ve nüksetmesinden sorumlu olan Trm hücrelerinin hayatta kalması için çok önemlidir. Ayrıca, IL-15 düzeyinin vitiligo hastalarının serumlarında hastalığın şiddetiyle korelasyon göstererek yükseldiği bulunmuştur. (63) Bu bağlamda, IL-15'in nötralizasyonunun vitiligo hastaları için etkili bir strateji olabileceği düşünülmektedir. AMG 714, IL-15'e bağlanan ve IL-15 kaynaklı T hücresi aktivasyonu ve çoğalması sinyallerini doğrudan bloke eden tamamen insan immüno globulin monoklonal antikorudur ve aktif veya stabil non-segmental vitiligoda AMG 714'ün etkinliğini değerlendirmek için bir faz 2 klinik çalışma devam etmektedir (64).

Treg'ler, otoreaktif efektör T hücrelerinin aktivitesini baskılayarak kendi kendine toleransı sürdürmede önemli bir rol oynar. Treg'lerin bozulması ile vitiligo arasında ilişki kurulmuştur. IL-2'nin de Treg'lerin işlevselliği açısından önemli olduğu tespit edilmiştir (65). Bu bilgilere dayanarak bir IL-2 mutein Fc füzyon proteini olan MK 6194'ün (PT 101), diğer bağışıklık hücreleri veya sitokinler üzerinde önemli bir etki yaratmadan, insan olmayan primatlarda Treg'leri seçici olarak aktive ettiği ve düzenlediği bulunmuştur. Segmental olmayan vitiligoda MK 6194'ün etkisinin incelendiği bir faz 2 çalışması devam etmektedir (66).

Fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibisyonu, anti-oksidatif, anti-inflamatuar ve pro-melanojenik etkiler yoluyla vitiligo için koruyucu bir rol oynayabilecek cAMP yolunda bir artışa yol açar. Bu nedenle bazı klinik çalışmalarda incelenmiştir. Sonuçlar çelişkili görünmektedir. 80 vitiligo hastasında yapılan bir çalışmada oral PDE4 inhibitörü olan apremilastın fototerapi ile birleştirildiğinde bir etkisi olmadığı tespit edilmişken, 2023 yılında yapılan bir çalışmada ise apremilastın fototerapi ile sinerjistik etki gösterdiği ve özellikle koyu tenli kişilerde tedavide fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (68).

Apremilast, vitiligo aktivitesini bastırmak amacıyla sık kullanılan tedavilerden değildir. Ancak özellikle steroid tedavisi alamayacak olan hastalarda etkinliği değerlendirilen çalışmalar bulunmaktadır. Bu amaçla 2024 yılında yapılan randomize bir çalışmada, 6 ay boyunca apremilast 30 mg ve haftada iki kez 2,5 mg betametazon oral mini puls tedavisi verilen iki grup karşılaştırılmıştır. Vitiligo lezyonlarındaki stabilite oranı, steroid tedavisi alan grupta %60 iken, apremilast alan grupta %36 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre apremilastın, mini puls steroid tedavisine göre aktivite baskılama oranının daha düşük olduğu ancak steroid kullanamayan hastalarda önemli bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır (77).

Afamelanotid, eritropoietik protoporfiri ve fotodermatozlarda kullanılan α -MSH'nin sentetik analogudur. Afamelanotid, vitiligo lezyonlarında yok olan melanositlerdeki MC1R'yi uyarabilse de, melanositleri kök hücrelerden yenileyemez. Ancak yine de çalışmalarda incelenmiştir. 2015 yılında yapılan bir çalışmada afamelanotid içeren deri altı implantları enjekte edilen ve edilmeyen kişilere dar bant UVB verilmiştir. 168. günde implant enjekte edilen hastalarda anlamlı derecede üstün bir

repigmentasyon görülmüştür (69). Şu anda da afamelanotidin dar bant UVB ile kombinasyonunun etkinliğini, fototerapi monoterapisiyle karşılaştırmak için bir faz 3 çalışması devam etmektedir (70).

Prostaglandin F2 alfa (PGF2 α) ve prostamid analogları olan latanoprost ve bimatoprostun, TYR ekspresyonunu ve aktivitesini, ardından da melanogenezi uyardığı ileri sürülmüştür. Bu bilgilere dayanarak vitiligo tedavisinde çok sayıda klinik çalışma, fototerapi ve mikroiğneleme kombinasyonu ile topikal latanoprost ve bimatoprostun etkinliğini bildirmiştir. Ancak iyileşmedeki altta yatan asıl mekanizma hala açıklanamamıştır (71).

Metformin, T hücre metabolizmasını geri kazandırabilen ve IFN- γ üretimini azaltabilen bir mitokondriyal metabolizma inhibitörüdür. Metforminin bu pleiotropik etkileri, vitiligo tedavisinde potansiyel bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir (71).

2023 yılında yapılan bir çalışmada antioksidanların vitiligo tedavisindeki etkileri incelenmiştir. C vitamini, E vitamini, selenyum, çinko, bakır, ginkgo biloba, katalaz, süperoksit dismutaz, alfa lipoik asit, koenzim Q ve polipodyum leucotomos incelenen maddeler arasındaydı. Ortak sonuç olarak bu antioksidan maddelerin vitiligo tedavisine destek olabileceği ancak monoterapi olarak etkili olmadığı bulunmuştur. Özellikle dar bant UVB tedavisi sırasında verilen antioksidanların tedavi başarı şansını artırabileceği tespit edilmiştir (72).

2024 yılında yapılan, tedaviye dirençli alanlarda segmental olmayan vitiligonun tedavisinde fraksiyonel CO₂ lazer ve mikroiğneleme tedavisinin etkisi incelenmiştir. Çalışmanın bulgularına göre dar bant UVB ve topikal steroid tedavisine fraksiyonel CO₂ lazer ve mikroiğneleme tedavisi eklenen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bir repigmentasyon oranı elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmada, fototerapi ve topikal steroid tedavilerinin fraksiyonel CO₂ lazer veya mikroiğneleme ile birleştirilmesinin, dirençli bölgelerde vitiligo tedavisi açısından etkili olabileceği vurgulanmaktadır (78).

Vitiligo tedavisinde hastalığın aktif veya stabil olup olmadığı önem taşır. İnflamatuar sınır, koebner fenomeni varlığı, konfeti benzeri depigmente alanlar gibi aktif hastalık belirteçlerinin olduğu durumlarda daha hızlı ve agresif tedavi yapmak gerekebilir.

Bu süreçte genelde dar bant UVB tedavisi ile sistemik steroid tedavileri birlikte kullanılır. Dar bant UVB tedavisi haftada iki veya üç gün şeklinde başlanır. Sistemi steroid tedavisi ile ilgili birçok farklı kullanım mevcuttur. Ancak en çok kabul edilen mini puls tedavilerdir. Haftada iki ardışık gün metilprednizolon 16 mg (günlük 0,5 mg/kg) veya deksametazon 5 mg en sık kullanılanlardır. Sistemik steroid tedavisi yeni lezyon çıkışı olmadığı döneme kadar ortalama 2-6 ay arası kullanılabilir. Genelde bu tedavilere topikal ilaçlar da eklenir. Kalsinörin inhibitörlerinin fototerapi ile kullanımının kanser yolaklarını aktif edebileceği söylense de bu durum kanıtlanmadığı için kullanımı çoğu hekim tarafından hala tercih edilmektedir (52).

Stabil olan hastalıkta genelde idame tedaviler yapılır. Amaç yeni lezyon oluşumunun engellenmesi ve hala kaldıysa depigmente alanların mümkün olduğunca repigmentasyonunu

sağlamaktır. Tedavi sonucu genelde 6 ay sonra değerlendirilir. Yüz bölgesinde ortalama %70-80, gövdede %50 civarı bir başarı şansı mevcuttur. El ve ayaklar ise tedaviye en az yanıt veren bölgeler arasındadır. Bu oranlar kişiden kişiye değişmekle birlikte, hastaya tedavinin uzun süreceğini ve %100 bir repigmentasyon olmayacağı iyice anlatılmalıdır. Vitiligo tedavisindeki en önemli sorun tedavinin 1-2 ay kullanıldıktan sonra işe yaramadığı düşünülerek hasta tarafından bırakılmasıdır (52).

Stabil hastalığın idame tedavisinde en sık kalsinörin inhibitörleri ve topikal steroidler kullanılır. Takrolimus ve pimekrolimus günde iki kez şeklinde kullanılırken güçlü topikal steroidler yan etkileri nedeni ile günde bir kez ve haftada 5 gün gibi ara vererek kullanılır. Bu seçenekler hekimin tecrübesine göre değişiklik gösterebilir (53).

Tedavi türü	İlaç/yöntem	Uygulama şekli	Etkinlik/sonuçlar	Çalışma yılı	Notlar
Topikal tedavi		Krem	Yüzde %60-95 başarı; gövdede %20-30	2022	Delgositinib: yüzde etkili, gövdede etkisiz
Cerrahi tedavi	Ruxolitininib Punch greft, tam greft, hücre süspan-siyonu	Krem Cerrahi	%30,7 VASI75 yanıtı (kontrol %9,9) Stabil vitiligo için kullanılır	2022 -	FDA onaylı Lezyon tipi ve hastaya göre seçim yapılır
Oral JAK inhibitörleri	Baricitininib Baricitininib + NB-UVB	Oral (12 hafta) Kombine	%59-74 repigmentasyon %70,6 T-VASI50 yanıtı (kontrol: %12,5)	2022 2024	Belirgin yan etki gözlenmemiş İstatistiksel olarak anlamlı
	Tofacitinib	Oral	%92 repigmentasyon (kombine); %77 (monoterapi)	2022	2017 çalışmasında %5,4 BSA düzeyinde gerileme gözlendi
	Tofacitinib (pediatrik)	Oral (6 ay)	%100 (2 hasta), %70-80 (6 hasta), 4 hasta yanıtı	2024	-
	Upadacitinib	Oral	Ortalama %51,4 iyileşme	2023	Etkinliğe dair faz 3 çalışma devam ediyor
	Ifidancitinib	Topikal solüsyon (%0,46)	F-VASI ve görsel iyileşmeler	-	Faz 2 çalışması tamamlanmak üzere
Geleneksel immünoşüpresanlar	Metotreksat	Oral + NB-UVB	Aktivite azalması, repigmentasyon artışı	-	JAK1/2 inhibitörü etkisiyle açıklanabilir

Biyolojik ajanlar	AMG 714 (anti-IL-15)	Monoklonal antikor	Trm hücrelerinin hedeflenmesi	-	Faz 2 çalışması sürüyor
	MK 6194 (IL-2 mutein)	Fc füzyon proteini	Treg hücrelerini seçici aktive eder	-	Faz 2 çalışması devam ediyor
PDE4 inhibitörü	Apremilast + NB-UVB	Kombine	Sonuçlar çelişkili; bazı çalışmalarda sinerjistik etki	2023	Özellikle koyu tenlilerde faydalı olabilir
	Apremilast vs. Steroid	Oral	Stabilite: Apremilast %36, steroid %60	2024	Steroid alamayan hastalar için seçenek olabilir
Afamelanotid	Deri altı implant + NB-UVB	Kombine	Anlamli repigmentasyon	2015	Faz 3 çalışması devam ediyor
Prostaglandin analogları	Latanoprost, Bimatoprost	Topikal + fototerapi	Etkili olabilir; mekanizma net değil	-	Mikroiğneleme ile birlikte incelenmiş
Metformin	-	Oral	IFN-γ baskılanması	-	Potansiyel tedavi adayı
Antioksidanlar	C, E vit., çinko, selenyum vb.	Destek tedavi	Tek başına etkisiz, NB-UVB ile kombinasyonda faydalı	2023	-
Fiziksel yöntemler	Fraksiyonel CO ₂ lazer + NB-UVB	Kombine	Dirençli alanlarda anlamli repigmentasyon	2024	Mikroiğneleme de benzer etki göstermiş

SONUÇ

Vitiligo, günümüzde hala ciddi bir morbiditeye sebep olabilen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Özellikle ilerleyici özellikteki non-segmental vitiligoda, hastalığın başlangıcından itibaren, hasta ile iyi iletişim kurulmalı, tedavi beklentileri anlatılmalı ve gerekirse psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

Vitiligoda uzun yıllardır kullanılan güvenilir birçok farklı tedavi yöntemi bulunmaktadır. Ancak son yıllarda hastalığın patogenezi üzerine farklı yollar bulunmuştur. Bu nedenle hekimler tarafından farklı tedavi seçenekleri arayışı ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda birçok yeni tedavi yöntemi hakkında çalışmalar gerçekleştirilmiş olup hala faz çalışmaları devam eden ilaçlar bulunmaktadır.

Bu gelişmeler ışığında, tedavi şansının daha yüksek olduğu, hastalığın daha erken aşamada kontrol altına alındığı, tekrarlama olasılığının azaldığı ve hastanın yaşam kalitesinin arttığı, güvenilir, daha az yan etkili ilaçların bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; AKD, BBB, ÇH, dizaynı; AKD, BBB, ÇH, Literatür taraması; AKD, BBB, ÇH, verilerin toplanması ve işlenmesi; AKD, BBB, ÇH, istatistik; AKD, BBB, ÇH, yazım aşaması; AKD, BBB, ÇH

Author contribution status; The concept of the study; AKD, BBB, ÇH, design; AKD, BBB, ÇH, literature review; AKD, BBB, ÇH, collecting and processing data; AKD, BBB, ÇH, statistics; AKD, BBB, ÇH, writing phase; AKD, BBB, ÇH

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1668108>

KAYNAKLAR

1. Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol.* 2022; 13: 986918.

2. Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0163806.
3. Perez-Bootello J, Cova-Martin R, Naharro-Rodriguez J, Segurado-Miravalles G. Vitiligo: Pathogenesis and New and Emerging Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 17306.
4. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020; 236: 571-592.
5. Millington GWM, Levell NJ. Vitiligo: The historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 990-995.
6. Seneschal J. Clinical Features of Vitiligo and Social Impact on Quality of Life. *Dermatol Pract Concept*. 2023; 13: e20233125.
7. Villegas-Calzada MF, Acatitla-Acevedo GA, Anda-Ortiz ND, Morales-Sánchez MA. Prognostic factors in childhood vitiligo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2024; 81: 73-78.
8. Vora RV, Patel BB, Chaudhary AH, Mehta MJ, Pilani AP. A Clinical Study of Vitiligo in a Rural Set up of Gujarat. *Indian J Community Med*. 2014; 39: 143-146.
9. Ramot Y, Rosenberg V, Zhou L, Harbers S. Epidemiology and Treatment Patterns of Patients with Vitiligo: A Real-World Analysis. *Adv Ther*. 2024; 41: 2890-2906.
10. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2022; 97: 478-490.
11. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2021; 141: 265-273.
12. Iwanowski T, Kołowski K, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Etiopathogenesis and Emerging Methods for Treatment of Vitiligo. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 9749.
13. Jin Y, Andersen G, Yorgov D, Ferrara TM, Ben S, Brownson KM, et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet*. 2016; 48: 1418-1424.
14. Gawkrödger DJ. Pseudocatalase and narrowband ultraviolet B for vitiligo: clearing the picture. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 721-722.
15. Katz EL, Harris JE. Translational Research in Vitiligo. *Front Immunol*. 2021; 12: 624517.
16. 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: 473-491.
17. Al-smadi K, Imran M, Leite-Silva VR, Mohammed Y. Vitiligo: A Review of Aetiology, Pathogenesis, Treatment, and Psychosocial Impact. *Cosmetics*. 2023; 10: 84.
18. Boukhedouni N, Martins C, Darrigade AS, Drullion C, Rambert J, Barrault C, Garnier J, Jacquemin C, Thiolat D, Lucchese F, Morel F, Ezzedine K, Taieb A, Bernard FX, Seneschal J, Boniface K. Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*. 2020; 5: e133772.
19. Montes LF, Abulafia J, Wilborn WH, Hyde BM, Montes CM. Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol*. 2003; 42: 57-61.
20. Dwivedi M, Laddha NC, Begum R. The Immunogenetics of Vitiligo: An Approach Toward Revealing the Secret of Depigmentation. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1367: 61-103.
21. Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 654-662.
22. Kang P, Wang Y, Chen J, Chang Y, Zhang W, Cui T, Yi X, Li S, Li C. TRPM2-dependent autophagy inhibition exacerbates oxidative stress-induced CXCL16 secretion by keratinocytes in vitiligo. *J Pathol*. 2024; 262: 441-453.
23. Schmidt C. Temprian Therapeutics: Developing a gene-based treatment for vitiligo. *Nature*. 2020 Jun 30.
24. Zhao C, Wang D, Wang X, Mao Y, Xu Z, Sun Y, Mei X, Song J, Shi W. Down-regulation of exosomal miR-200c derived from keratinocytes in vitiligo lesions suppresses melanogenesis. *J Cell Mol Med*. 2020; 24: 12164-12175.
25. Dong Li, Ting Zhou, et al. Circulating Exosomal miR-493-3p Affects Melanocyte Survival and Function by Regulating Epidermal Dopamine Concentration in Segmental Vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022; 142: 3262-3273.e11.
26. Li W, Pang Y, He Q, Song Z, Xie X, Zeng J, Guo J. Exosome-derived microRNAs: emerging players in vitiligo. *Front Immunol*. 2024; 15: 1419660.
27. Lu L, He H, Feng J, Hu Z, Zhang S, Yang L, Liu Y, Wang T.

- Post-translational modification in the pathogenesis of vitiligo. *Immunol Res.* 2024; 72: 1229-1237.
28. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol.* 2021; 48: 252-270.
29. Eltaweel Al, Salem RM, Abdelrahman AM, Hegazy HA. Provocating factors of vitiligo. *Benha Journal of Applied Sciences.* 2021.
30. Silverberg JI, Silverberg NB. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease. *Cutis.* 2015; 95: 255-262.
31. Cupertino F, Niemeyer-Corbellini JP, Ramos ES. Psychosomatic aspects of vitiligo. *Clin Dermatol.* 2017; 35: 2927-2937.
32. Liu X, Liu J. Vitiligo: are microbes to blame? *Biosci Microbiota Food Health.* 2025; 44: 16-25.
33. Plensdorf S, Livieratos M, Dada N. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017; 96: 797-804.
34. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, Sirignano S, O'Leary R, Vandergriff T, Hynan LS, Pandya AG. Confetti-like depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015; 73: 272-275.
35. Böhm M, Schunter JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, Tanew A. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2022; 20: 365-378.
36. Gan EY, Cario-André M, Pain C, Goussot JF, Taïeb A, Seneschal J, Ezzedine K. Follicular vitiligo: A report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 1178-1184.
37. Ahmed jan N, Masood S. Vitiligo. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559149/>
38. Adhikari M, Ali A, Kaushik N, Choi E. Perspective in Pigmentation Disorders. 2018.
39. Givler DN, Saleh HM, Givler A. Pityriasis Alba. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
40. Madu PN, Syder N, Elbuluk N. Postinflammatory hypopigmentation: a comprehensive review of treatments. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33: 704-708.
41. Aranha MFAC, Santos MALD, et al. Hypopigmented mycosis fungoides: an important differential diagnosis of hypochromias in childhood. *Rev Paul Pediatr.* 2025; 43: e2024181.
42. Gomez-Martinez S, Ibaceta Ayala J, Morgado-Carrasco D. Wood's Light in Inflammatory And Autoimmune Dermatoses, Infections and Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2025; 116: 281-290.
43. Brown F, Crane JS. Idiopathic Guttate Hypomelanosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
44. Ahmed jan N, Masood S. Vitiligo. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
45. Seneschal J, Boniface K. Vitiligo: Current Therapies and Future Treatments. *Dermatol Pract Concept.* 2023; 13: e2023313S.
46. Seneschal J, Duplaine A, Maillard H, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus 0.1% for the Treatment of Facial Vitiligo: A Multicenter Randomized, Double-Blinded, Vehicle-Controlled Study. *J Investig Dermatol.* 2021; 141: 1728-1734.
47. Esmat SM, El-Mofty M, Rasheed H, et al. Efficacy of narrow band UVB with or without OMP in stabilization of vitiligo activity in skin photo-types (III-V): A double-blind, randomized, placebo-controlled, prospective, multicenter study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022; 38: 277-287.
48. van Geel N, Speeckaert R, Taïeb A, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37: 2173-2184.
49. White C, Miller R. A Literature Review Investigating the Use of Topical Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Vitiligo. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022; 15: 20-25.
50. Guttman-Yassky E, Del Duca E, Da Rosa JC, Bar J, Ezzedine K, Ye Z, He W, Hyde C, Hassan-Zahraee M, Yamaguchi Y, Peeva E. Improvements in immune/melanocyte biomarkers with JAK3/TEC family kinase inhibitor

- ritilecitinib in vitiligo. *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 153: 161-172.e8.
51. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77: 675-682.e1.
52. Dong J, Huang X, Ma LP, Qi F, Wang SN, Zhang ZQ, et al. Baricitinib is effective in treating progressing vitiligo in vivo and in vitro. *Dose Response.* 2022; 20: 15593258221105370.
53. Su X, Luo R, Ruan S, Zhong Q, Zhuang Z, Xiao Z, et al. Efficacy and tolerability of oral upadacitinib monotherapy in patients with recalcitrant vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 89: 1257-1259.
54. A study to assess adverse events and effectiveness of upadacitinib oral tablets in adult and adolescent participants with vitiligo 2023.
55. Aclaris Therapeutics, Inc. A study of ATI-50002 topical solution for the treatment of vitiligo 2018.
56. Atwa MA, Ali SM, Youssef N, Mahmoud Marie RE. Elevated serum level of interleukin-15 in vitiligo patients and its correlation with disease severity but not activity. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20: 2640-2644.
57. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Immune Tolerance Network (ITN); PPD; Rho Federal Systems Division, Inc.; Amgen. Evaluation of AMG 714 for vitiligo 2020.
58. Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A, Chaudhary RKP. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. *Int J Dermatol.* 2018; 57: 50-54.
59. Taneja N, Sreenivas V, Sahni K, Gupta V, Ramam M. Disease Stability in Segmental and Non-Segmental Vitiligo. *Indian Dermatol Online J.* 2021; 13: 60-63.
60. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24: 564-573.
61. Ceresnie MS, et al. Diagnosing Disorders of Hypopigmentation and Depigmentation in Patients with Skin of Color. *Dermatologic Clinics.* 2023; 41: 407-416.
62. Ramachandran V, Kim KM, Zhang L. Disseminated Nonsegmental Vitiligo Associated With Halo Nevi and Premature Gray Hair. *Cureus.* 2021; 13: e13868.
63. Kolb L, Troxell T, Krishnamurthy K. Nevus Anemicus. 2024 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
64. Altalhab S. Modalities of treatment for Nevus depigmentosus: review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2023; 34: 2258241.
65. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment. *Annu Rev Immunol.* 2020; 38: 621-648.
66. Merck Sharp & Dohme LLC. A clinical study of MK-6194 for the treatment of vitiligo (MK-6194-007) 2023.
67. Speeckaert R., van Geel N. The Real-Life Efficacy of Methotrexate in Vitiligo: A Retrospective Study and Literature Review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37: 2267-2269.
68. Kim HJ, Del Duca E, Pavel AB, Singer GK, Abittan BJ, Chima MA, et al. Apremilast and narrowband ultraviolet B combination therapy suppresses Th17 axis and promotes melanogenesis in vitiligo skin: a randomized, split-body, pilot study in skin types IV-VI. *Arch Dermatol Res.* 2023; 315: 215-221.
69. 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: 42-50.
70. Clinuvel, Inc. A study to compare the efficacy and safety of SCENESSE and narrow-band ultraviolet (NB-UVB) light versus NB-UVB light alone in patients with vitiligo 2023.
71. Seong SH, Oh SH. Up-and-Coming Drugs for the Treatment of Vitiligo. *Ann Dermatol.* 2024; 36: 197-208.
72. Białczyk A, Welniak A, Kamińska B, Czajkowski R. Oxidative Stress and Potential Antioxidant Therapies in Vitiligo: A Narrative Review. *Mol Diagn Ther.* 2023; 27: 723-739.
73. Hu Z, Lu L, Feng J, Song H, Zhang S, Yang L, Liu Y, Wang T. Low-Dose Baricitinib Plus Narrow-Band Ultraviolet B for the Treatment of Progressive Non-Segmental Vitiligo: A Prospective, Controlled, Open-Label Study. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2025; 38: e13209.
74. Song H, Hu Z, Zhang S, Yang L, Liu Y, Wang T. Effectiveness and safety of tofacitinib combined with narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory

- vitiligo in real-world clinical practice. *Dermatol Ther.* 2022; 35: e15821.
75. Biswal A, Agrawal I, Panda M. Use of Oral Tofacitinib in the Treatment of Pediatric Vitiligo: A Case Series. *Indian J Dermatol.* 2024; 69: 366.
76. Kang C. Ruxolitinib Cream 1.5%: A Review in Non-Segmental Vitiligo. *Drugs.* 2024; 84: 579-586.
77. Sharma A, Gupta V, Bhatia S, Upadhyay A, Challa A, Gupta S. Apremilast versus betamethasone oral mini-pulse in the treatment of progressive non-segmental vitiligo: A randomised pilot trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2025; 91: 398-401.
78. Mansouri P, Rahbar M, Nilforoushzadeh MA, Shati M, Amirkhani MA. Fractional CO2 Laser Versus Microneedling Combined with Narrowband Ultraviolet and Topical Steroid for Treating Non-Segmental Vitiligo in Treatment-Resistant Localizations: A Comparative Randomized Clinical Trial Study. *J Lasers Med Sci.* 2024; 15:e38.
79. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, Pandya AG. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22: 757-774.
80. Bibeau K, Ezzedine K, et al. Mental Health and Psychosocial Quality-of-Life Burden Among Patients With Vitiligo: Findings From the Global VALIANT Study. *JAMA Dermatol.* 2023; 159: 1124-1128.
81. Cadmus SD, Riddle AO, Sebastian KR, Reddy PS, Ahmed AM. Psychosocial and quality-of-life factors associated with depigmentation therapy for vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2023; 315: 2283-2288.
82. Salama AH, Alnemr L, Khan AR, Alfakeer H, Aleem Z, Ali-Alkhateeb M. Unveiling the Unseen Struggles: A Comprehensive Review of Vitiligo's Psychological, Social, and Quality of Life Impacts. *Cureus.* 2023; 15: e45030.
83. Rosmarin D, Lofland JH, Marwaha S, Piercy J, Anderson P, Liu J. Patient Burden of Nonsegmental Vitiligo: A US Real-World Survey of Dermatologists and Their Patients. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024; 14: 1531-1546.
84. Stroupauer E, Suhail S, Mulinda C, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities and treatment initiation in African American pediatric patients with vitiligo: A retrospective, single-center, case-control study. *JAAD Int.* 2024; 17: 104-110.
85. Noori M, Fard R. The Relationship Between Body Dysmorphic Disorder and Depressive Symptoms with Health-Related Quality of Life in Women with Vitiligo. *J Clin Res Paramed Sci.* 2024; 13: 148595.
86. Molla A, Jannadi R, Alayoubi H, Altouri H, Balkhair M, Hafez D. Assessing the Relationship Between Vitiligo and Major Depressive Disorder Severity: Cross-Sectional Study. *JMIR Dermatol.* 2024; 7: e60686.
87. Heidarian P, Jalali A, Ghasemianrad M, Jalali R, Ezzati E. Global prevalence of sexual dysfunction in women with skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2025; 25: 101.