T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PEDİATRİK VİTİLİGO HASTALARINDA OKÜLER BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berfin Dağ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PEDİATRİK VİTİLİGO HASTALARINDA OKÜLER BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berfin Dağ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burçe Can Kuru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteğini cömertçe paylaşan, yapmak istediklerimiz için bizi yüreklendiren ve her zaman alan açan, hekimliği, insanlığı ve eğitimciliğiyle bize her zaman örnek olan, asistanı olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, üzerimde çok büyük emeği bulunan klinik şefimiz ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Burçe Can Kuru'ya;

İhtisas eğitimimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, akademik bakış açısı, bilgi birikimi ve deneyimleriyle gelişimimize katkı sağlayan, kıymetli görüşlerinden faydalandığım sayın Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman'a;

Asistanlık sürecimin bir bölümünde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan, mesleki yaklaşımı, disiplini ve cömert desteğiyle kendisinden çok şey öğrendiğim sayın Doç. Dr. Tuğba Falay Gür'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sunan değerli uzmanlarıma;

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, bana her zaman destek olan kıdemli asistanlarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Büyük özveri ve sorumluluk bilinciyle çalışan, yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personelimize;

Tüm güzel anlarımdaki parmak izleri, yürüdüğüm her yolda önüme düşen gölgeleri ve sonsuz sevgileri için sevgili anneme, babama ve biricik kardeşime;

Varlığıyla stresimin yarılanma ömrünü kısaltan, oyun arkadaşım, destekçim, meslektaşım ve eşim Andaç Özdemir'e;

Hatırası bugün bile bana ilham veren Hubert Sledz'e;

Sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum…

Dr. Berfin Dağ

İstanbul/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. VİTİLİGO 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.4. Etiyopatogenez 4
2.1.4.1. Genetik faktörler 5
2.1.4.2. Otoimmünite 6
2.1.4.3. Oksidatif stres 8
2.1.4.4. Melanosit adezyon defekti 9
2.1.4.5. Nöral teori 10
2.1.4.6. Konverjans teorisi 10
2.1.5. Klinik Özellikler 10
2.1.6. Sınıflandırma 11
2.1.6.1. Non-Segmental vitiligo 11
2.1.6.2. Segmental vitiligo 12
2.1.6.3. Sınıflandırılamayan vitiligo 12
2.1.6.4. Diğer nadir varyantlar 13
2.1.7. Eşlik Eden Kutanöz Bulgular 13
2.1.8. Eşlik Eden Bulgu ve Hastalıklar 14
2.1.8.1. Melanom 14
2.1.8.2. Oküler anomaliler 14
2.1.8.3. Odyolojik anomaliler 14

2.1.8.4. Genetik sendromlar 15
2.1.8.5. Otoimmün hastalıklar 15
2.1.8.6. Psikososyal sorunlar 15
2.1.9. Klinik Seyir 16
2.1.10. Tanı 16
2.1.10.1. Yardımcı tanı yöntemleri 16
2.1.10.2. Histopatoloji 17
2.1.10.3. Laboratuvar 17
2.1.11. Ayırıcı Tanı 18
2.1.12. Hastalık Şiddeti ve Aktivitesinin Değerlendirilmesi 18
2.1.12.1. Vücut Yüzey Alanı 19
2.1.12.2. Vitiligo Alan Şiddet İndeksi 19
2.1.12.3. Vitiligo Yaygınlık Skoru 20
2.1.12.4. Avrupa Vitiligo Grubu skorlaması 20
2.1.12.5. Vitiligo Yayılım ve Şiddet İndeksi 21
2.1.12.6. Vitiligo Aktivite Bulguları Skoru 21
2.1.12.7. Vitiligo Hastalık Aktivite skoru 22
2.1.13. Tedavi 22
2.1.13.1. Topikal tedaviler 22
2.1.13.2. Sistemik tedaviler 24
2.1.13.3. Foto(kemo)terapi 26
2.1.13.4. Depigmentasyon tedavileri 27
2.1.13.5. Cerrahi ve girişimsel tedaviler 28
2.1.13.6. Vitamin ve antioksidan tedaviler 29
2.1.13.7. Gelişmekte olan tedaviler 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. ETİK KURUL 31
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 31
3.2.1. Vücut Yüzey Alanı, Vitiligo Alan Şiddet İndeksi, Vitiligo Yayılım ve Şiddet İndeksi ve Vitiligo Hastalık Aktivite Skorlarının Hesaplanması 32
3.2.2. Laboratuvar İncelemeleri 33
3.2.3. Oftalmolojik Muayene 34

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ 35
3.3.1. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 35
3.3.2. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 35
3.3.3. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 36
3.3.4. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 36
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 36
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 37
4. BULGULAR 38
4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ 38
4.2. VİTİLİGO HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ 41
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 44
4.4. HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA OFTALMOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI 46
4.5. VİTİLİGO GRUBUNDA OFTALMOLOJİK PARAMETRE VE KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 49
5. TARTIŞMA 65
6. SONUÇLAR 85
7. KAYNAKLAR 88

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-TG	**:**	Anti-tiroglobulin
Anti-TPO	**:**	Anti-tiroid peroksidaz
DB-UVB	**:**	Dar bant ultraviyole B
GİB	**:**	Göz içi basıncı
IFN-γ	**:**	İnterferon gama
JAK	**:**	Janus kinaz
NSV	**:**	Non-segmental vitiligo
PUVA	**:**	Psoralen + ultraviyole A
ROS	**:**	Reactive Oxygen Species
SE	**:**	Sferik eşdeğer
STAT	**:**	Signal Transducer and Activator of Transcription
SV	**:**	Segmental vitiligo
TBUT	**:**	Tear break-up time
Treg	**:**	T regülatör hücre
TSH	**:**	Thyroid Stimulating Hormone
VASI	**:**	Vitiligo Area Scoring Index
VES	**:**	Vitiligo Extent Score
VETF	**:**	Vitiligo European Task Force
VETI	**:**	Vitiligo Extent Tensity Index
VIDA	**:**	Vitiligo Disease Activity Score
VSAS	**:**	Vitiligo Signs of Activity Score
VYA	**:**	Vücut yüzey alanı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Vitiligo Ayırıcı Tanısı. 18
Tablo 2: Katılımcıların demografik özellikleri 38
Tablo 3: Katılımcıların klinik özellikleri 39
Tablo 4: Katılımcıların soygeçmiş özellikleri 41
Tablo 5: Vitiligo hastalarının klinik özellikleri 43
Tablo 6: Katılımcıların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması 45
Tablo 7: Katılımcıların oftalmolojik parametrelerinin karşılaştırılması 48
Tablo 8: Cinsiyete göre oftalmolojik parametrelerin değerlendirilmesi 50
Tablo 9: Klinik parametrelere göre oftalmolojik parametrelerin değerlendirilmesi . 51
Tablo 10: VASI skoru ile klinik ve oftalmolojik parametreler arasındaki korelasyon analizi 52
Tablo 11: VIDA skoru ile klinik ve oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması ... 53
Tablo 12: Kuru göz varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması 54
Tablo 13: Retinal bulgu varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması 55
Tablo 14: Vitiligo klinik tiplerinin kuru göz ve retinal bulgu varlığı ile ilişkisi 56
Tablo 15: Vitiligo klinik tiplerine göre Schirmer testi (mm) değerlerinin karşılaştırılması 58
Tablo 16: Vitiligo klinik tiplerine göre gözyaşı kırılma zamanı (sn) değerlerinin karşılaştırılması 60
Tablo 17: Periorbital tutulum varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması 61
Tablo 18: Vitiligo hastalarında kirpikte poliozis varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması 62
Tablo 19: Vitiligo grubunda otoimmün hastalık varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması 63
Tablo 20: Vitiligo ve kontrol grubunda tiroid otoantikor pozitifliğine göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması 64

ÖZET

PEDİATRİK VİTİLİGO HASTALARINDA OKÜLER BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Vitiligo, melanositlerin kaybı sonucu gelişen depigmentasyon hastalığıdır. Melanositlerin yalnızca deride değil, gözde özellikle uveal trakt ve retina pigment epitelinde de bulunması, vitiligoda oküler yapıların da etkilenebileceğini düşündürmektedir. Erişkin hastalarda kuru göz, göz yüzeyi bozuklukları ve retinal pigment epitel değişiklikleri bildirilmiş olmakla birlikte, pediatrik vitiligoda oküler etkilenim yeterince aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda pediatrik vitiligo hastalarında oküler yüzey parametreleri, refraksiyon değerleri, göz içi basıncı, santral korneal kalınlık ve fundus bulgularının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve bu bulguların hastalığın klinik özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Mayıs 2025-Mart 2026 tarihleri arasında SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde vitiligo tanısı alan 6–18 yaş arası 68 pediatrik hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 68 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılarda gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi, Oxford skoru, refraksiyon değerleri, göz içi basıncı, santral korneal kalınlık ve fundus bulguları değerlendirildi. Vitiligo grubunda ayrıca hastalık süresi, başlangıç yaşı, vitiligo tipi, tutulum lokalizasyonu, hastalık şiddet ve aktivite skorları ile otoimmün belirteçler kaydedildi.

Bulgular: Gözyaşı kırılma zamanı, vitiligo grubunda her iki gözde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısa bulundu. Schirmer testi vitiligo grubunda daha düşük olmakla birlikte anlamlı değildi. Göz içi basıncı, santral korneal kalınlık, görme keskinliği, biyomikroskopik ve retinal bulgular gruplar arasında benzerdi. Kirpik poliozisi olan hastalarda Schirmer testi, tiroid otoantikor pozitif vitiligo hastalarında ise Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı değerleri her iki gözde anlamlı olarak daha düşüktü. Stabil vitiligo grubunda kuru göz sıklığı aktif gruba göre daha yüksekti.

Sonuç: Pediatrik vitiligo hastalarında gözyaşı filmi stabilitesi erken dönemde bozulmakta; kirpik poliozisi ve tiroid otoantikor pozitifliği oküler yüzey etkileniminin klinik belirteçleri olabilmektedir. Buna karşın, ön segment ve fundus bulgularının büyük ölçüde korunmuş olması, pediatrik yaş grubunda yapısal oküler değişikliklerin henüz belirginleşmemiş olabileceğini göstermektedir. Bulgular, bu hastalarda gözyaşı filmi değerlendirmesinin ve multidisipliner izlemin önemini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: adölesan, çocuk, göz belirtileri, gözyaşı, vitiligo

ABSTRACT

EVALUATION OF OCULAR FINDINGS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH VITILIGO

Aim: Vitiligo is a depigmentation disorder caused by melanocyte loss. Since melanocytes are present not only in the skin but also in the eye, particularly in the uveal tract and retinal pigment epithelium, ocular structures may also be affected in vitiligo. Although dry eye, ocular surface abnormalities, and retinal pigment epithelium changes have been reported in adults, ocular involvement in pediatric vitiligo has not been fully clarified. This study aimed to evaluate ocular findings in pediatric vitiligo patients and compare them with healthy controls.

Materials and Methods: The study included 68 pediatric patients aged 6–18 years diagnosed with vitiligo at the Dermatology Outpatient Clinic of SBU Sultan 2. Abdülhamid Han Training and Research Hospital between May 2025 and March 2026, and 68 age- and sex-matched healthy volunteers. Tear break-up time, Schirmer test, Oxford score, refractive values, intraocular pressure, central corneal thickness, and fundus findings were evaluated in all participants. In the vitiligo group, disease duration, age at onset, vitiligo type, lesion localization, disease severity and activity scores, and autoimmune markers were recorded.

Results: Tear break-up time was significantly shorter in both eyes in the vitiligo group than in controls. Schirmer test values were lower in the vitiligo group, but not significantly. Intraocular pressure, central corneal thickness, visual acuity, biomicroscopic findings, and retinal findings were similar between groups. Schirmer test values were significantly lower in patients with eyelash poliosis, while both Schirmer test and tear break-up time values were significantly lower in vitiligo patients with positive thyroid autoantibodies. Dry eye was significantly more frequent in the stable vitiligo group than in the active group.

Conclusion: Tear film stability may be impaired early in pediatric vitiligo, while anterior segment and fundus findings were largely preserved. Eyelash poliosis and thyroid autoantibody positivity may indicate ocular surface involvement. These findings support the importance of tear film evaluation and multidisciplinary follow-up.

Keywords: adolescent, child, eye manifestations, tears, vitiligo

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo; deride, mukozalarda ve kıllarda melanositlerin selektif kaybı ya da fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen, iyi sınırlı, skuamsız, depigmente makül ve yamalarla karakterize, edinsel ve kronik seyirli bir pigmentasyon hastalığıdır (1,2). Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte günümüzde multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmekte; genetik yatkınlık, immünolojik mekanizmalar, oksidatif stres, melanosit adezyon defektleri ve nöral faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Vitiligo, dünya genelinde en sık görülen depigmentasyon hastalığı olup küresel prevalansı yaklaşık %0,5–2 olarak bildirilmekte; ülkemizde ise bu oran %0,15–0,32 düzeyinde seyretmektedir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında görülmektedir (3–5). Olguların yaklaşık %32–40ını çocukluk çağı başlangıçlı olgular oluşturmakta olup çocuk popülasyonunda toplum temelli çalışmalarda prevalans %0–2,16 arasında bildirilmektedir (6). Segmental vitiligo (SV) ise tüm vitiligo olgularının yaklaşık %5–16 sını oluşturmakta; pediatrik olgularda erişkinlere kıyasla daha sık görülmekte ve hastaların %41,3ünde 10 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (7).

Vitiligo, yalnızca epidermisle sınırlı bir depigmentasyon bozukluğu olmayıp melanositlerin bulunduğu diğer doku ve organları da etkileyebilen sistemik bir otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Melanositler yalnızca deride değil; gözde, iç kulakta, leptomeninkste de bulunmaktadır (8–10). Melanositlerin uveal trakt (iris, siliyer cisim ve koroid) ile retina pigment epitelinde de bulunması, vitiligonun oküler yapıları etkileyebileceğini düşündürmektedir (11).

Nitekim vitiligo hastalarında çeşitli oküler anomaliler tanımlanmış; retina pigment epiteli değişiklikleri, koroidal hipopigmentasyon, kuru göz hastalığı ve göz yüzey parametrelerinde bozulma bildirilmiştir (12,13). Ayrıca vitiligo, belirgin bir otoimmün komorbidite yüküyle de ilişkilendirilmekte; başta otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere pek çok otoimmün hastalıkla birlikte görülebilmektedir (14–17).

Pediatrik vitiligo hastalarında oküler bulgulara ilişkin literatür son derece kısıtlıdır ve mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu erişkin popülasyona

odaklanmaktadır. Çocukluk çağı vitiligosunun, hastalık süresi ve kümülatif inflamatuvar yükün daha sınırlı olması nedeniyle erişkin formundan farklı klinik ve oküler özellikler sergileyebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda pediatrik vitiligo hastalarında sistematik bir oftalmolojik değerlendirmenin gerekliliği ön plana çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; 6–18 yaş arasındaki pediatrik vitiligo hastalarında oküler yüzey parametrelerini (Gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi, Oxford skoru), refraksiyon değerlerini, göz içi basıncını (GİB), santral korneal kalınlığı ve fundus bulgularını sağlıklı yaş-cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmak ve vitiligo hastalarında bu oküler bulgular ile hastalığın klinik özellikleri (hastalık süresi, başlangıç yaşı, vitiligo tipi, tutulum lokalizasyonu, hastalık şiddeti ve aktivitesi), demografik parametreleri ve otoimmün belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Elde edilen bulguların, pediatrik vitiligo hastalarında rutin oküler tarama gerekliliklerinin belirlenmesine ve multidisipliner takip protokollerinin oluşturulmasına katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTİLİGO

2.1.1. Tanım

Vitiligo; deride, mukozalarda, kıllarda melanositlerin selektif kaybı ya da fonksiyon kaybı sonucu oluşan iyi sınırlı, skuamsız, depigmente makül ve yamalarla karakterize, edinsel, kronik seyirli, depigmente bir deri hastalığıdır (1,2).

2.1.2. Tarihçe

Vitiligonun tarihsel kaydı oldukça eskidir. Antik dönem metinlerinde, günümüz vitiligosuna benzetilen depigmente maküller hem Eski Mısır hem de Hindistan öncesi Vedik yazıtlarında yer almış; ayrıca milattan önce 1200'de Japon Shinto metinlerinde de benzer betimlemeler bildirilmiştir. Bununla birlikte, erken dönem tanımların bir kısmının gerçekte vitiligodan çok diğer hipopigmenter hastalıkları ya da özellikle lepra gibi hastalıkları kapsıyor olabileceği vurgulanır. Bu nedenle tarihsel kaynaklarda hastalık sınırlarının her zaman net çizilmediği kabul edilir (18).

"Vitiligo" teriminin tıbbi literatürdeki en erken kullanımlarından biri, Romalı hekim Aulus Cornelius Celsus'a ait De Medicana adlı eserdedir. Terimin kökeni Latince leke anlamına gelen "*vitium*" veya buzağı anlamına gelen "*vitellus*" ile ilişkili olduğu ve vitiligonun depigmente yamalarının benekli buzağıların beyaz alanlarına benzetilmiş olabileceği düşünülmektedir.

İlerleyen yüzyıllarda Avrupa tıbbında, pigmentasyon değişikliğiyle seyreden bazı dermatozların lepra ile karıştırılması, vitiligo hastalığının günümüzdeki sosyal algısı ve damgalanmasının tarihsel arka planını oluşturan etkenlerden biri olarak değerlendirilmektedir (2).

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında dermatolojinin ayrı bir disiplin olarak gelişmesiyle birlikte vitiligo, lepra ve diğer hipopigmenter hastalıklardan daha net biçimde ayrıştırılmıştır. Bu dönemde Kaposi, vitiligolu deride pigment granüllerinin kaybını tanımlayarak histopatolojik temelleri ortaya koymuştur. 20. yüzyılda ise vitiligonun etiyopatogenezine yönelik araştırmalar hız kazanmış; başlangıçta nöral ve

genetik teoriler öne sürülmüş, ilerleyen yıllarda oksidatif stres ve özellikle otoimmün mekanizmalar üzerinde yoğunlaşılmıştır (19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Vitiligo, dünya genelinde en sık görülen depigmentasyon hastalığıdır. Küresel prevalansın genel popülasyonda yaklaşık %0,5–2 arasında olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte farklı coğrafi bölgelerde belirgin değişkenlikler mevcuttur; bazı çalışmalarda prevalans %0,06 gibi düşük oranlarda bildirilirken, özellikle Hindistan gibi bazı bölgelerde %8,8'e kadar çıkan oranlar rapor edilmiştir. Bu geniş aralık; çalışma tasarımlarındaki farklılıklar, hastane temelli veriler, kimyasal depigmentasyon olgularının dahil edilmesi ve sosyokültürel faktörlere bağlı başvuru davranışları ile ilişkilendirilmektedir (3,4).

Türkiye'de vitiligo sıklığı ise %0,5 olarak bildirilmiştir (5).

Vitiligo, erkekleri ve kadınları eşit sıklıkta etkiler; ırksal, etnik veya sosyoekonomik eğilimleri yoktur (20). Bununla birlikte koyu tenlilerde lezyonların daha belirgin olması, kadınların ise hastalığın sosyal ve kozmetik etkilerini daha fazla hissetmesi nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvuru oranını artırabilmektedir (3).

Vitiligo her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık yaşamın 2 ve 3. dekadında görülür (3). Olguların yaklaşık yarısı 20 yaşından önce, %70–80'i ise 30 yaşından önce gelişmektedir (2).

Çocukluk çağı başlangıçlı vitiligo olguların yaklaşık %32–40'ını oluşturmaktadır. Çocuk popülasyonunda yapılan toplum temelli çalışmalarda prevalans %0-2,16 arasında bildirilmiştir (6).

Segmental vitiligo tüm vitiligo olgularının yaklaşık %5-16'sını oluşturmaktadır (3). Çocukluk çağında erişkin döneme göre daha sık görülmekte olup hastaların %41.3'ünde 10 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (7).

2.1.4. Etiyopatogenez

Vitiligo, etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte günümüzde multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, immünolojik mekanizmalar, oksidatif stres, melanosit adezyon defektleri, nöral teoriler yer alır (3). Güncel yaklaşımlar, farklı patojenik

mekanizmaların bir arada ve etkileşim halinde işlediğini öne süren bütüncül bir model çerçevesinde vitiligoyu değerlendirmektedir (21).

2.1.4.1. Genetik faktörler

Vitiligo, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kompleks, poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Aile çalışmaları, vitiligo hastalarının yaklaşık %5-20'sinde en az bir tane birinci derece akrabada hastalık bulunduğunu ve hastaların %8'inde etkilenen en az bir akraba olduğunu göstermektedir (22,23). Bununla birlikte olguların çoğu sporadiktir ve monozigotik ikizlerde konkordans oranının yalnızca %23 olarak bildirilmiş olması, vitiligo patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve diğer genetik olmayan etkenlerin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir (3).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), vitiligo gelişimi ile ilişkili 50'den fazla duyarlılık lokusu tanımlamıştır (24–26). Bu lokusların yaklaşık %90'ının immün regülasyonla ilişkili genleri kodladığı, geri kalan kısmının ise melanosit fonksiyonu ve melanogenez ile ilişkili genlerden oluştuğu bildirilmektedir (27). Bu dağılım, vitiligonun esas olarak immün aracılı bir hastalık olduğunu, ancak melanositlerin de genetik düzeyde belirleyici rol oynadığını göstermektedir.

Vitiligo ile ilişkili genlerin önemli bir bölümü antijen sunumu, T hücre gelişimi ve aktivasyonu ile ilişkilidir. Major histocompatibility complex (MHC) sınıf I ve II genleri, özellikle HLA sınıf II allelleri, hastalık riskinde belirgin rol oynamaktadır. Antijen sunumu ve adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde görevli PTPN22, CTLA4, IL2RA, FOXP3 ve FASL gibi genlerdeki varyasyonların da vitiligo yatkınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27,28).

PTPN22 ve UBASH3A gibi genler T hücre reseptör sinyalinde rol oynarken, CTLA4 ve CD80 gibi genler T hücre aktivasyonunu düzenlemektedir (27). Bu genlerdeki varyasyonlar immün tolerans mekanizmalarının bozulmasına ve melanositlere karşı otoimmün yanıt gelişimine zemin hazırlamaktadır. Özellikle interferon-gama (IFN-γ) eksenli yanıtın genetik düzeyde desteklenmesi, CD8+ sitotoksik T hücre aracılı melanosit yıkımını kolaylaştırmaktadır (28).

İnflamazom aktivasyonu ile ilişkili NOD-like receptor family pyrin domain containing 1 (NLRP1) ve NOD-like receptor family pyrin domain containing 3

(NLRP3) genlerinin vitiligo patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu genlerdeki varyasyonların inflamazom aktivasyonunu artırarak pro-IL-1β'nın aktif IL-1β'ya dönüşümünü hızlandırdığı, böylece inflamatuvar yanıtı güçlendirip otoimmün sürecin devamlılığını desteklediği düşünülmektedir (27).

Vitiligo ile ilişkili birçok genin diğer otoimmün hastalıklarda da tanımlanmış olması, hastalığın sistemik otoimmün yatkınlık spektrumunda yer aldığını göstermektedir (22). Nitekim vitiligo; otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 diyabet ve Addison hastalığı ile genetik düzeyde örtüşen duyarlılık lokusları paylaşmaktadır (23).

Melanosit fonksiyonu ve melanogenezle ilişkili genler arasında TYR, OCA2, MC1R ve ASIP öne çıkmaktadır. TYR geni melanin sentezinin anahtar enzimi olan tirozinazı kodlamakta olup, aynı zamanda otoantijen olarak işlev görebilmektedir. TYR varyantlarının hem melanosit fonksiyonunu etkileyebileceği hem de otoimmün yanıtı tetikleyebileceği düşünülmektedir (22,27).

RERE, GZMB, CASP7, FASLG, BCL2L11 ve BAD gibi genler hücresel ölüm mekanizmalarını düzenlemektedir. Bu genlerdeki varyasyonlar melanositlerin strese karşı direncini azaltarak apoptoza yatkınlığını artırabilmektedir. Bu durum özellikle oksidatif stres ile birlikte değerlendirildiğinde, genetik yatkınlığı olan bireylerde melanosit kaybının daha kolay gerçekleşebileceğini düşündürmektedir (27,29).

2.1.4.2. Otoimmünite

Vitiligo etiyopatogenezinde otoimmünite önemli bir yere sahiptir. Doğal ve adaptif immün yanıt bileşenleri birlikte rol oynamaktadır. Hastalık başlangıcında melanositlere ait intrinsik stres yanıtları ve inflamatuvar sinyaller ön plandayken, ilerleyen aşamalarda melanositlere özgü sitotoksik T hücre yanıtı hastalığın progresyonundan sorumlu temel mekanizma haline gelmektedir (30).

Doğal immünite:

Vitiligoda doğal immün yanıtın başlatıcı unsurlarından biri melanositlerin oksidatif strese artmış duyarlılığıdır. Oksidatif stres yalnızca hücresel hasara yol açmakla kalmaz, aynı zamanda immün sistemi aktive eden hücresel sinyallerin salınımına neden olur. Oksidatif stres altında melanositlerden salınan indüklenebilir 'heat shock proteins 70' (HSP70, ısı şok proteinleri 70), vitiligoda önemli bir 'damage-

associated molecular patterns' (DAMP, hasarla ilişkili moleküler model) olarak tanımlanmıştır. Stres altındaki melanositler ayrıca inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve eksozomlar salgılayarak doğal immün hücrelerin aktivasyonunu tetiklemekte; HSP70'in özellikle dendritik hücreleri aktive etmesi ise melanosit antijenlerinin adaptif immün sisteme daha etkin sunulmasını kolaylaştırarak otoimmün yanıtın başlatılmasına katkıda bulunmaktadır (30,31).

NLRP, vitiligoda doğal bağışıklığı düzenleyen moleküler yapılardandır. İnflamazom aktivasyonu ile ilişkili olup IL-1β üretimini artırabilmektedir. Bu durum inflamatuvar yanıtın başlatılmasına katkı sağlamaktadır (32).

Doğal immün sistem aktivasyonu sonucunda tip 1 sitokin yanıtı gelişmekte ve IFN-γ üretimi artmaktadır. IFN-γ, vitiligo patogenezinde merkezi konumda yer alan bir sitokindir. Keratinositler IFN-γ uyarısı altında 'CXC chemokine-ligand 10' (CXCL10, CXCL kemokin ligand 10) gibi kemokinleri salgılayarak T hücrelerinin deri içine göçünü artırmaktadır. Bu mekanizma inflamasyonun sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır (32,33).

Bu bulgular, doğal immün yanıtın vitiligoda erken dönemde aktive olduğunu ve adaptif immün yanıtın gelişiminde köprü görevi gördüğünü düşündürmektedir (31,34).

Adaptif immünite:

Vitiligoda adaptif immün yanıtın temel efektör hücreleri melanositlere özgü sitotoksik CD8+ T hücreleridir. Lezyon kenarlarında yoğun CD8+ T hücre infiltrasyonu saptanmaktadır. T hücreleri melanositleri doğrudan öldürerek depigmentasyona neden olmaktadır (30,33).

CD8+ T hücreleri tarafından üretilen IFN-γ, hastalık progresyonunun ana belirleyicisidir. IFN-γ, keratinositlerde sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü 1 (signal transducer and transcription activator 1, STAT1) yolunu aktive ederek CXCL9 ve CXCL10 gibi kemokinlerin üretimini artırır. Bu kemokinler daha fazla otoreaktif T hücresinin deriye çekilmesini sağlar (30,32). IFN-γ–STAT1–CXCL10 ekseni hem hastalık progresyonu hem de kronikleşme açısından merkezi bir patojenetik mekanizma olarak tanımlanmaktadır (30,33).

Sitotoksik CD8+ T hücrelerinin hedef aldığı yapılar melanosit spesifik antijenler olarak tanımlanmakta olup, bunlar başlıca melanogenez sürecinde görev alan proteinlerdir. Bu antijenler arasında Melan-A/MART-1, gp100, tirozinaz, tirozinaz ilişkili protein-1 (TRP-1) ve tirozinaz ilişkili protein-2 (TRP-2) yer almaktadır (31).

Vitiligoda CD4+ T regülatör hücre (Treg) fonksiyonunda azalma bildirilmiştir. Treg hücrelerinin azalması, otoreaktif CD8+ T hücre yanıtının baskılanamamasına ve melanositlere karşı gelişen immün yanıtın sürekliliğine neden olmaktadır. Bu durum inflamatuvar sitokin üretiminin artışı ile ilişkilidir (23). Treg hücrelerinin deriye göçünde rol oynayan kemokin ligand 22 (CCL22) ekspresyonunun da vitiligolu deride belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca CCL22 düzeylerinin artırılmasının, Treg hücrelerinin deri içine migrasyonunu destekleyerek depigmentasyonun baskılanmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (35).

Vitiligoda klinik olarak repigmentasyon sağlansa dahi hastalık nüksünün sık görülmesi, immün hafıza mekanizmalarını gündeme getirmiştir. Doku yerleşik hafıza T hücreleri (TRM), deride kalıcı olarak bulunan ve yeniden aktivasyon kapasitesine sahip hücrelerdir. Bu hücreler IFN-γ üretimi ile inflamasyonu yeniden başlatabilmektedir. TRM hücrelerinin varlığı, vitiligonun kronik ve nükslerle giden doğasını açıklamakta ve tedavi stratejilerinde bu hücrelerin hedeflenmesini gündeme getirmektedir (30,31).

Vitiligo, doğal immün sistem aktivasyonu ile başlayan ve adaptif sitotoksik T hücre yanıtı ile sürdürülen kompleks bir otoimmün hastalıktır. Bu immünopatogenetik model, vitiligonun artık yalnızca pigment kaybı ile sınırlı bir dermatoz değil, iyi tanımlanmış bir organ spesifik otoimmün hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

2.1.4.3. Oksidatif stres

Vitiligo patogenezinde oksidatif stres**,** hastalığın başlangıç mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres; hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS, Reactive Oxygen Species**)** üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan bir durumdur ve melanositlerde belirgin şekilde artmıştır. Melanogenezde DOPA'nın dopakinona ve dopakinonun dopakroma

dönüşümü sırasında endojen ROS üretimi olmaktadır. Bunun yanında ultraviyole (UV) ışığı, kimyasal maruziyet, travma gibi egzojen tetikleyiciler de ROS üretimini artırabilir. Bu ROS birikimi, melanositlerin deoksiribonükleik asit (DNA), lipid ve protein yapılarında hasara yol açarak hücresel fonksiyon bozukluğuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır (36–38).

Antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği bu süreçte kritik bir faktördür. Vitiligo hastalarında; katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve 'nuclear factor erythroid 2–related factor 2' (eritroid 2 ile ilişkili nükleer faktör 2, NRF2) yolakları gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin azalmış, hidrojen peroksit, malondialdehit gibi oksidatif stres belirteçlerinin ise artmış olduğu izlenmektedir (39). Oksidatif stres, endoplazmik retikulumun protein katlanma kapasitesini bozarak yanlış veya tam katlanmamış proteinlerin hücre içinde birikmesine yol açar; bu durum ise 'unfolded protein response' (katlanmamış protein yanıtı, UPR) olarak adlandırılan hücresel stres yolunun aktivasyonuna neden olur (31). Bu durum sadece melanositler için direkt sitotoksisite oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda immün yanıtın tetiklenmesinde de rol oynar, çünkü oksidatif stres altındaki melanositlerden salınan DAMP'lar ve proinflamatuvar sinyaller immün sistemi aktive edebilir (31).

Oksidatif stres, vitiligo patogenezinde sadece melanosit yıkımına neden olan bir mekanizma değil, aynı zamanda otoimmün yanıtın aktivasyonundaki tetikleyici olaylardan biri olarak da işlev görmektedir (40).

2.1.4.4. Melanosit adezyon defekti

Vitiligoda melanosit adezyon bozukluğu (melanositoraji) hipotezi, melanosit kaybının yalnızca immün yıkımla değil; melanositlerin epidermiste bazal tabakaya tutunmasını sağlayan adezyon mekanizmalarının zayıflaması sonucu mekanik stres, sürtünme ile yerinden ayrılması ve transepidermal eliminasyona uğramasıyla da gelişebileceğini öne sürer. Bu bulgu Koebner fenomeniyle uyumludur (41).

E-kadherin gibi melanosit-keratinosit adezyonunu sağlayan moleküllerdeki bozulma ve tenascin gibi anti-adezyon etkili matriks bileşenlerinin artışı melanosit tutunmasını daha da güçleştirebilir. Güncel bakış, adezyon kusurunu tek başına değil; oksidatif stres ve inflamatuvar mikroçevre ile birlikte, melanosit kaybını kolaylaştıran bir etken olarak ele alır (42,43).

2.1.4.5. Nöral teori

Vitiligonun etiyopatogenezinde öne sürülen yaklaşımlardan biri olan nöral teori**,** melanosit ve sinir hücrelerinin nöral krestten köken alması, SV'nin dermatomal dağılım göstermesine dayanır. Bu teoriye göre, kutanöz sinir uçlarından salınan nöropeptid Y, katekolamin gibi nörokimyasal mediyatörler melanosit fonksiyonunu doğrudan etkileyebilmekte ve lokal mikroçevrede sitotoksik bir ortam oluşturarak melanosit hasarına yol açabilmektedir. Ayrıca vitiligo lezyonlarında nöropeptid düzeylerinde değişiklikler ve otonomik sinir fonksiyonlarında düzensizlikler bildirilmiştir (44,45)

Aşırı fiziksel stres ve psikolojik stres anında katekolamin metabolizmasındaki artışın melanositlerde oksidatif stres oluşturabileceği ileri sürülmektedir. Norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminlerin lokal artışı, melanositlerde ROS üretimini artırarak hücresel hasara katkıda bulunabilir. Vitiligonun periferik sinir sistemi hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, demans gibi nörolojik hastalıklar ile birlikteliği bu hipotezi desteklemektedir (46).

Güncel yaklaşımlar nöral mekanizmaları tek başına açıklayıcı bir model olarak değil; oksidatif stres ve otoimmün yanıtla etkileşim halinde çalışan bir patogenetik bileşen olarak değerlendirmektedir (2,47).

2.1.4.6. Konverjans teorisi

Vitiligo etiyopatogenezini açıklamak için geliştirilen konverjans teorisi, hastalığın tek bir nedene bağlı olmadığını; genetik yatkınlık, oksidatif stres, immün disregülasyon, melanosit adezyon bozukluğu ve nöral faktörler gibi birden fazla patogenetik mekanizmanın melanosit kaybına neden olduğunu öne sürmektedir. Konverjans teorisi, vitiligonun heterojen klinik özelliklerini ve farklı tetikleyicilerle başlayabilmesini açıklayabilen bütüncül bir model sunmakta ve güncel literatürde patogenez için en kabul gören çerçeve olarak değerlendirilmektedir (48).

2.1.5. Klinik Özellikler

Vitiligo, epidermal melanosit kaybına bağlı olarak gelişen, keskin sınırlı, tebeşir beyazı maküller ve yamalarla karakterize kronik bir depigmentasyon hastalığıdır. Güneş yanığı, hamilelik, cilt travması veya duygusal stres hastalığın

oluşumunu tetikleyebilir (49). Lezyonlar genellikle asemptomatiktir; nadiren hafif kaşıntı veya yanma hissi eşlik edebilir (2,47). Lezyonların en sık yerleştiği bölgeler; yüz (özellikle periorifisiyal alanlar), el ve ayak dorsumu, parmaklar, dirsek, diz gibi ekstansör alanlar ve sakral bölgedir. Mukozal tutulum nadiren görülebilir ve bazı olgularda kıllarda beyazlama eşlik edebilir (2,45).

2.1.6. Sınıflandırma

Vitiligo klinik olarak heterojen bir hastalık olup sınıflandırma; lezyonların dağılım paterni, segmental yerleşim özellikleri, hastalığın seyri ve stabilite durumu temel alınarak yapılmaktadır. Günümüzde en yaygın kabul gören sistem, Vitiligo Global Issues Consensus Conference (VGICC) tarafından oluşturulmuş ve 2012 yılında yayımlanan konsensus raporunda standardize edilmiştir. 2012 yılında yayımlanan son konsensusa göre vitiligonun non-segmental tüm formlar için şemsiye terim olarak kullanılması ancak geçiş dönemi için vitiligo/non-segmental vitiligo (NSV) teriminin kullanılması önerilmiştir. Bu sınıflama, terminolojik karışıklığı önlemek, klinik çalışmalarda homojen hasta grupları oluşturmak ve tedavi algoritmalarını netleştirmek amacıyla geliştirilmiştir (50).

2.1.6.1. Non-Segmental vitiligo (NSV)

Non-segmental vitiligo, tipik olarak bilateral, simetrik bir klinik tablo gösterir. Hastalık genellikle yavaş progresyon gösterir, ancak alevlenme dönemleri görülebilir. Jeneralize ve akrofasiyal tip en sık görülen alt tiplerdir (2,51).

Jeneralize vitiligo: En sık görülen alt tiptir. Lezyonlar yaygın ve simetriktir. Lezyonlar genellikle travmaya maruz kalan alanlarda ortaya çıkar. Yüz, el sırtı, diz, dirsek ve sakral bölge sık tutulan alanlardır. Çocukluk ya da ergenlik döneminde başlayabilir (52).

Akrofasiyal vitiligo: Depigmentasyonun özellikle distal ekstremiteler ve/veya yüz bölgesi ile sınırlı olduğu bir klinik alt tiptir. Hastalığın seyri sırasında tutulum alanı genişleyerek diğer vücut bölgelerini de kapsayabilir ve zamanla jeneralize vitiligo formuna dönüşüm gösterebilir. Akrofasiyal tipin özel bir alt formu olan lip-tip varyantında ise depigmente alanlar dudaklar ile parmakların distal uç bölgeleriyle sınırlıdır. Erişkin başlangıçlı hastalarda daha sık gözlendiği rapor edilmiştir (52,53).

Mukozal vitiligo: Oral ve/veya genital mukozanın tutulumu ile karakterizedir. İzole olabilir veya jeneralize formun parçası olarak görülebilir. En az 2 yıllık takip süresince izole ise "sınıflandırılamayan'' kategorisinde değerlendirilir (50,54).

Universal vitiligo: Vücut yüzey alanının büyük kısmının (%80–90'dan fazla) depigmente olduğu nadir fakat ağır bir formdur. Genellikle jeneralize formun ilerlemesiyle ortaya çıkar.

Mikst vitiligo: Segmental ve non-segmental formların birlikte bulunmasıdır. Mikst vitiligo için önerilen kriterler şunlardır: doğumda ya da yaşamın ilk yılı içinde segmental dağılım gösteren depigmente alanların bulunmaması ve Wood lambası muayenesi ile nevus depigmentozusun ekarte edilmesi, SV'nin ortaya çıkmasını takiben en az altı aylık bir süre sonrasında NSV bulgularının gelişmesi, segmental tutulumun, ilgili dermatomal segmentin dağılım alanının en az %20'sini kapsaması veya belirgin bir Blaschko tutulum paterni göstermesi, dar bant ultraviyole B (db-UVB) tedavisine verilen yanıtın segmental formda genellikle sınırlı, non-segmental formda ise daha belirgin olmasıdır. Başlangıçta lökotrişi ya da halo nevüs varlığı saptanan SV hastalarında, NSV gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (55,56).

2.1.6.2. Segmental vitiligo (SV)

Segmental vitiligo genellikle unilateral**,** dermatomal dağılım gösteren, çocukluk ve adölesan dönemde başlayan bir vitiligo tipidir. En sık trigeminal sinirin innerve ettiği dermatom etkilenir. Birden fazla dermatomu tuttuğu klinik tipleri de tanımlanmıştır (bisegmental-plurisegmental) (50,57). Klinik seyri NSV'den farklıdır; hızlı progresyon gösterdikten sonra genellikle erken stabilizasyon eğilimindedir (7,58). SV'de otoimmün hastalık birlikteliği NSV'ye göre daha azdır. Kıl kökü melanosit rezervuarlarının etkilenmesi nedeniyle lökotrişi SV'de daha sık görülür ve tedavilere daha dirençlidir (59).

2.1.6.3. Sınıflandırılamayan vitiligo

Fokal vitiligo: Segmental bir dağılım göstermeyen, edinsel, 1-2 yıllık izlem sürecinde NSV'ye progresyon göstermeyen küçük ve izole bir depigmente lezyondur.

Mukozal vitiligo: 2 yıllık takip süresince izole olan olgular bu kategoride değerlendirilir.

2.1.6.4. Diğer nadir varyantlar

Punktat vitiligo: Vücudun herhangi bir lokalizasyonunda ortaya çıkabilen, yaklaşık 1–1,5 mm çapında, keskin sınırlı ve noktasal görünümlü depigmente maküllerı ifade etmektedir (60). Bu odaklar klasik vitiligo lezyonları ile birlikte izlenmiyorsa, klinik olarak "lökoderma punktata" şeklinde tanımlanması daha doğrudur.

Vitiligo minör/Hipokromik vitiligo: Yüz ve boyunda seboreik alanlara yerleşim gösteren hipopigmente maküllerdir. Bu varyant, koyu deri fototipine sahip bireylerde daha sık gözlenmektedir (61).

Foliküler vitiligo: Primer olarak foliküler rezervuar tutulmaktadır. Çevre epidermiste depigmentasyon olmadan lökotrişi varlığını tanımlamaktadır (62).

2.1.7. Eşlik Eden Kutanöz Bulgular

Koebner fenomeni: Diğer adıyla izomorfik yanıt, travma uygulanmış sağlıklı deride, mevcut dermatoz ile aynı morfolojide lezyonların ortaya çıkması olarak tanımlanır. Vitiligoda Koebner fenomeni, hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve prognoz ile tedavi planlamasında dikkate alınmaktadır. NSV'de SV'ye göre daha sıktır (45,63,64).

Halo nevus (Lökoderma sentrifigum akuisitum, Sutton nevus, Perinevoid vitiligo): Santralinde pigmente bir nevüs ve bunu çevreleyen belirgin depigmente halo ile karakterize bir lezyondur (65). Histopatolojik incelemede nevüs hücrelerine karşı gelişen yoğun lenfositik infiltrasyon dikkati çeker; bu durum immün aracılı melanosit destrüksiyonunu düşündürmektedir (66). Halo nevüs ile vitiligo arasında klinik birliktelik normal popülasyona göre belirgin olarak daha sıktır.

Lökotrişi: Kıllarda beyazlamadır. SV'de NSV'ye göre daha sıktır. Kıl foliküllerindeki melanosit rezervuarlarının tükenmesi ile ilişkili bir bulgu olduğundan kötü prognozla ilişkilidir (67–69).

Tırnak tutulumu: Vitiligo hastalarında tırnak anomalilerinin genel popülasyona göre daha sık görüldüğü çeşitli klinik çalışmalarda bildirilmiştir. En sık longitudinal çizgilenme, pitting, lökonişi, lunula kaybı ve onikoliz bildirilmektedir (70,71).

2.1.8. Eşlik Eden Bulgu ve Hastalıklar

2.1.8.1. Melanom

Vitiligo ile melanom arasındaki ilişki, immün yanıtın her iki tabloda da ortak melanositik antijenlere yönelmesi ile açıklanmaktadır. Malign melanomu olan hastalarda vitiligo benzeri depigmentasyon spontan ya da ilaçlara bağlı ortaya çıkabilir. İyi prognozla ilişkilidir (72,73).

2.1.8.2. Oküler anomaliler

Melanositlerin yalnızca epidermiste değil uveal trakt (iris, siliyer cisim, koroid) ve retina pigment epitelinde de bulunması nedeniyle çeşitli oküler anomaliler tanımlanmıştır. Sistematik derlemelerde vitiligo olgularında kuru göz hastalığı ve göz yüzeyi parametrelerinde bozulma (12); ayrıca fundus incelemelerinde de retinal pigment epitel değişiklikleri, koroidal hipopigmentasyon ve tigroid fundus rapor edilmektedir. Bu bulgular çoğu zaman asemptomatiktir (13). Periorbital tutulum varlığı, oküler bulgularla ilişkilidir (11). Yapılan çalışmalarda, vitiligo hastalarında üveit sıklığının arttığına dair güçlü bir kanıt bulunmamaktadır (74–77). İleri yaş, hastalık süresinin uzun olması ve uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımı varlığında glokom gelişme riskinin artabileceği bildirilmekle birlikte, genel olarak vitiligo hastaları ile sağlıklı kontroller arasında GİB açısından anlamlı bir fark saptanmamaktadır (78,79).

2.1.8.3. Odyolojik anomaliler

Vitiligo, iç kulakta melanin içeren yapıları (koklea, stria vaskülaris) da etkileyebileceğinden subklinik koklear disfonksiyon ve yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı ile ilişkilendirilmektedir (8–10).

2.1.8.4. Genetik sendromlar

Vitiligo bazı genetik sendromlarla ilişkilidir. Sendromların bazıları aşağıda verilmiştir.

Vogt-Koyanagi-Harada sendromu: Bilateral granülomatöz panüveit ile birlikte meningeal, işitsel ve kutanöz bulguların olduğu melanin içeren dokuları etkileyen otoimmün multisistemik bir hastalıktır. Poliozis, vitiligo, alopesi, hipoakuzi, meningeal iritasyon bulguları görülebilir (80,81).

Alezzandrini sendromu: Unilateral fasiyal vitiligo, ipsilateral poliozis, retinal pigment epitel değişiklikleri, sensörinöral işitme kaybının birlikte görüldüğü bir nörokutanöz sendromdur (82).

Kabuki sendromu: Karakteristik yüz dismorfizmi, iskelet ve viseral organ malformasyonları, gelişim geriliği, mental retardasyon ile seyreden nadir bir genetik sendromdur. Vitiligo eşlik edebilir (83,84).

2.1.8.5. Otoimmün hastalıklar

Vitiligo, sadece epidermal melanosit kaybı ile sınırlı bir pigmentasyon bozukluğu olmayıp belirgin bir otoimmün komorbidite yüküyle de ilişkilidir. Vitiligo hastalarında en az bir otoimmün ve atopik hastalık eşlik etme oranı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; Hashimoto tiroiditi, psoriazis ve Graves hastalığı, tip 1 diyabet, alopesi areata, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, myastenia gravis, Sjögren sendromu için artmış olasılık oranları bildirilmektedir. Tiroid hastalıkları en sık eşlik eden tanılar arasında yer almaktadır (14–17).

Otozomal resesif otoimmün poliendokrinopati–kandidiyazis–ektodermal distrofi (APECED) spektrumunda vitiligo; alopesi areata ve Addison hastalığı gibi endokrin otoimmünitelerle birlikte görülebilmektedir (85).

2.1.8.6. Psikososyal sorunlar

Vitiligo, psikososyal etkileri yoğun olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Sistematik incelemeler ve büyük çaplı çalışmalar, vitiligo hastalarının yaşam kalitesi, duygusal iyi oluş ve sosyal fonksiyon açısından kontrol gruplarına kıyasla belirgin

şekilde olumsuz etkilendiğini göstermektedir; etkilenen vücut yüzey alanı, koyu cilt fototipi ve yüz/eller gibi görünür bölgelerde lezyon varlığı, psikososyal yükü artıran faktörler olarak saptanmıştır. Vitiligo ile ilişkilendirilen psikososyal bozukluklar arasında depresyon, anksiyete, sosyal kaçınma ve stigmaya bağlı psikolojik sıkıntılar öne çıkmaktadır (86,87).

2.1.9. Klinik Seyir

Vitiligo, kronik ve öngörülemeyen bir klinik seyir gösterir; bazı olgularda lezyonlar hızla yayılırken diğerlerinde yıllarca stabil kalabilir veya dönemsel progresyon/reaktivasyon döngüleri izlenebilir. Klinik seyri öngörmede bazı parametreler önemlidir. Erken başlangıç yaşı, aile öyküsü, Koebner fenomeni varlığı, lökotrişi, mukozal tutulum ve yüksek vücut yüzey alanı (VYA) tutulumu daha progresif seyir ile ilişkilendirilmiştir (2,88,89).

Fizik muayenede konfeti benzeri lezyonlar ve trikrom patern bulunması aktif hastalık göstergesi olarak değerlendirilmektedir (90,91).

2.1.10. Tanı

Vitiligo tanısı genellikle anamnez ve fizik muayeneyle klinik olarak konur.

2.1.10.1. Yardımcı tanı yöntemleri

Wood ışığı: Wood lambası, yaklaşık 365 nanometre dalga boyunda ultraviyole A (UVA) ışığı yayan el tipi bir tanı aracıdır ve depigmentasyonun değerlendirilmesinde önemli bir yardımcı yöntemdir. Normal deri altında hafif mavimsi bir görünüm oluşurken, Vitiligo alanlarında epidermal melanin kaybına bağlı olarak dermal kolajenin otofloresansı belirginleşir ve lezyonlar parlak mavi-beyaz, keskin sınırlı biçimde izlenir. Bu özellik özellikle açık tenli bireylerde çıplak gözle seçilemeyen depigmente alanların ortaya konulmasını sağlar. Ayrıca lezyon kenar paterninin değerlendirilmesi, hastalığın aktivitesi hakkında klinik ipuçları sunar (92–94).

Dermoskopi: Dermoskopi, vitiligo tanı ve izleminde kullanılan non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir görüntüleme yöntemidir. Vitiligo lezyonlarında dermoskopik olarak pigment ağının kaybı, telenjiektazi ve özellikle diğer hipopigmentasyon bozukluklarında izlenmeyen rezidüel perifoliküler pigmentasyon dikkat çeker.

Perifoliküler pigmentasyon varlığı genellikle repigmentasyon potansiyeli ve daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle dermoskopi, hem ayırıcı tanıda hem de hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik olarak değerli bilgiler sağlar (95,96).

2.1.10.2. Histopatoloji

Vitiligo histopatolojisinde en temel bulgu lezyonlu deride epidermiste melanositlerin belirgin azalması veya tamamen kaybıdır. Bu durum Fontana-Masson boyası ile doğrulanabilir. Vitiligo lezyonlarının özellikle aktif kenar bölgelerinde yer alan melanositler, büyümüş, sıklıkla vakuollü ve melanin granülleriyle yüklü uzun dendritik uzantılara sahip olabilir. Erken dönem lezyonlarda inflamatuvar değişiklikler daha belirgindir ve dermoepidermal bileşke çevresinde ağırlıklı olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden oluşan infiltrasyon izlenir. Buna karşılık uzun süredir devam eden lezyonlarda inflamasyon azalırken, kutanöz sinirler, ekrin bezler, sebase bezler ve kıl folikülleri gibi adneksiyal yapılarda dejeneratif değişiklikler ön plana çıkar (97–99).

Tanıda immünohistokimyasal boyamalar önemli katkı sağlar. DOPA reaksiyonu, enzimatik aktivite gösteren melanositlerin ortaya konulmasında kullanılırken; HMB-45 (anti-GP100), Mel-5 (anti-TRP1) ve NKI/beteb (anti-pMel-17) belirteçleri hem fonksiyonel hem de inaktif melanosit popülasyonlarını saptayabilmektedir (98).

2.1.10.3. Laboratuvar

Vitiligo hastalarında laboratuvar değerlendirme, eşlik eden otoimmün hastalıkların saptanması açısından önem taşır; ancak vitiligo için özgül bir serum belirteci bulunmaz. Tanı konan hastaların kan tetkiklerinde anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin antikorları (anti-TG), tiroid uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone, TSH) istenmesi önerilir. Hastanın kliniği, öyküsü, aile öyküsü ve/veya mevcut laboratuvar bulguları ek otoimmün hastalıklar ya da otoimmün sendromlar açısından şüphe uyandırıyorsa ek otoantikor tetkikler istenmelidir (100).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Vitiligo ayırıcı tanısında, klinik olarak hipopigmente veya depigmente makül ve yamalarla seyreden çok sayıda dermatolojik ve sistemik hastalık yer alır. Tablo 1'de ayırıcı tanılar özetlenmiştir (31).

Tablo 1: Vitiligo Ayırıcı Tanısı- Bergqvist ve Ezzedine'den (2021) uyarlanmıştır.

Ayırıcı Tanılar	
Postinflamatuar hipopigmentasyon	Pitiriyazis alba, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, psoriazis, fototerapi, liken planus, posttravmatik, fototerapi ve radyoterapi ilişkili, toksik ilaç reaksiyonu
Neoplazi İlişkili hipomelanoz	Melanom ilişkili lökoderma, mikozis fungoides, halo nevüs
Genetik sendromlar	İto hipomelanozu, piebaldizm, tüberoskleroz, Waardenburg sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, Griscelli sendromu, okülokutanöz albinizm, Menkes sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu
Kimyasal kaynaklı lökoderma	Fenol ve türevleri
Enfeksiyon ilişkili hipomelanozlar	Lepra, onkoserkiyazis, pitiriyazis versikolor, layşmanyazis, sifiliz
Konjenital hipomelanozlar	Nevüs anemikus, nevüs depigmentozus
İdiyopatik hipomelanozlar	İdiyopatik guttat hipomelanoz, progresif maküler hipomelanoz
Diğer	Liken skleroz

2.1.12. Hastalık Şiddeti ve Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Vitiligoda hastalık şiddetinin ve aktivitesinin objektif olarak değerlendirilmesi, klinik izlem, tedavi planlaması ve tedavi yanıtının standardize edilebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Klinik pratikte lezyonların yaygınlığı, depigmentasyon derecesi ve hastalığın progresif ya da stabil seyri farklı parametrelerle değerlendirilir. Bu amaçla, hastalığın yaygınlığını ve şiddetini ölçmek için Vücut Yüzey Alanı (VYA), Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI, Vitiligo Area Scoring Index), Vitiligo Yaygınlık Skoru (VES, Vitiligo Extent Score), Avrupa Vitiligo Grubu skorlaması (VETF, Vitiligo

European Task Force), Vitiligo Yayılım ve Şiddet İndeksi (VETI, Vitiligo Extent Tensity Index) gibi ölçekler geliştirilmiştir. Vitiligo Aktivite Bulguları Skoru (VSAS, Vitiligo Signs of Activity Score) ve Vitiligo Hastalık Aktivite skoru (VIDA, Vitiligo Disease Activity score) ise hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ise kullanılan ölçeklerdir.

2.1.12.1. Vücut Yüzey Alanı

Vitiligoda hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde en temel ve pratik yöntemlerden biri VYA ölçümüdür. VYA, depigmente alanların toplam vücut yüzeyine oranının yüzde (%) olarak ifade edilmesine dayanır ve özellikle klinik pratikte hızlı bir yaygınlık değerlendirmesi sağlar. En sık kullanılan yöntemlerden biri "el kuralı" olup, hastanın avuç içi ve parmaklarının birlikte oluşturduğu alan yaklaşık %1 VYA'ya, distal interfalangeal eklemden ikinci, üçüncü veya dördüncü parmağın ucuna kadar olan alan 1 parmak ucu ünitesi olarak hesaplanır ki, bu da toplam %0,03 VYA'ya karşılık gelir (101,102).

2.1.12.2. Vitiligo Alan Şiddet İndeksi

Vitiligo Alan Şiddet İndeksi (VASI), vitiligoda hem lezyon yaygınlığını hem de depigmentasyon derecesini birlikte nicel olarak değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olup klinik çalışmalarda yaygın kullanılan bir ölçektir. VASI hesaplamasında vücut beş anatomik bölgeye ayrılır (eller, üst ekstremiteler, gövde, alt ekstremiteler ve ayaklar). Her bölgedeki vitiligolu alan, el ünitesi yöntemiyle hesaplanır. Ardından her vitiligolu alandaki rezidüel depigmentasyon oranı yüzdesi (%100=tam depigmentasyon, %90=pigment noktaları var, %75=depigmente alan pigmente alandan fazla, %50=pigmente alan depigmente alanlara eşit, %25=pigmente alan depigmente alandan fazla, %10=sadece depigmentasyon noktaları) belirlenir.

Her anatomik bölge için depigmentasyon yüzdesi ile el ünitesiyle hesaplanan tutulum alanı çarpılır, daha sonrasında ayrı ayrı tüm anatomik bölgeler için bulunan sonuç toplanır. Yani VASI değeri VASI = Σ [tutulum alanı] × [rezidüel depigmentasyon yüzdesi] formülü ile elde edilir ve teorik olarak 0–100 arasında değişir. Bu yöntem, yalnızca tutulan yüzey alanını değil, pigment kaybının derecesini de hesaba kattığı için tedavi yanıtının izlenmesinde duyarlı bir araçtır ancak hem alan

hem de depigmentasyon yüzdesinin görsel tahmine dayanması nedeniyle gözlemciler arası değişkenlik potansiyeli bulunmaktadır (101,103,104).

2.1.12.3. Vitiligo Yaygınlık Skoru

Vitiligo Yaygınlık Skoru (VES), vitiligoda hastalık yaygınlığını daha objektif ve kullanıcı dostu biçimde, görsel şablon üzerinden hesaplayan bir ölçektir. VES, özellikle VASI'de kullanılan el ünitesi kuralının oluşturduğu hesaplama karmaşıklığını azaltmak için tasarlanmıştır. Bu yöntemde vücut, önceden tanımlanmış 19 anatomik bölgelere ayrılır ve her bölge için vitiligo tutulum oranı, standart referans görseller yardımıyla yaklaşık yüzdelik aralıklar şeklinde belirlenir. Kullanıcı değerlendirmelerinde VES; daha hızlı uygulanabilir, daha anlaşılır ve daha güvenilir algılanmıştır ancak VES'te pigment kaybı derecesi değerlendirilmemektedir (105).

2.1.12.4. Avrupa Vitiligo Grubu skorlaması

Avrupa Vitiligo Grubu skorlaması (VETF), vitiligoda hastalık şiddetinin daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş ve yaygınlık, evreleme ve hastalık progresyonu olmak üzere üç temel parametreyi birlikte ele alan bir klinik skorlamadır. Yaygınlık değerlendirmesi "dokuzlar kuralı" prensibine dayanarak baş-boyun %9, gövde %36, üst ekstremite %18 ve alt ekstremiteler %36 tutulum alanını ifade edecek şekilde yapılır. Evreleme, her anatomik bölgede en büyük makül temel alınarak pigment kaybının derecesine göre 0–3 arasında puanlanır; 0 normal pigmentasyonu, 1 inkomplet depigmentasyonu, 2 komplet depigmentasyonu ve 3 ise belirgin lökotrişi eşlik eden komplet depigmentasyonu ifade eder. Progresyon değerlendirmesi ise Wood ışığı ve doğal ışık altında lezyon sınırlarının karşılaştırılması ile −1 (regresyon), 0 (stabilite) ve +1 (progresyon) şeklinde belirlenir. VETF'nin en önemli avantajı, vitiligonun hem şiddet hem aktivite boyutunu birlikte sunabilmesidir. Ancak hesaplama sürecinin nispeten karmaşık olması ve progresyon değerlendirmesinin subjektif gözleme dayanması nedeniyle klinik pratikte VASI ve VES'e kıyasla daha az tercih edilmektedir. Bununla birlikte özellikle araştırma ortamında ayrıntılı klinik karakterizasyon amacıyla kullanılmaya devam etmektedir (106–108).

2.1.12.5. Vitiligo Yayılım ve Şiddet İndeksi

Vitiligo Yayılım ve Şiddet İndeksi (VETI), tutulum alanını ve pigment kaybının yoğunluğunu değerlendiren bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde vücut beş alana ayrılır ve her alanın katsayısıyla (baş = 1, üst ekstremiteler = 2, gövde = 4, alt ekstremiteler = 4, genital = 0,1) o alandaki lezyonlu derinin yüzey alanı ve bu alandaki lezyonun şiddet skorlarının (0=normal deri, 1=hipopigmentasyon, 2=depigmentasyon ve perifoliküler, 3= perifoliküler pigmentasyon olmadan depigmentasyon, 4=beyaz ve siyah kılların olduğu depigmentasyon, 5=kıllarda belirgin beyazlaşma olan depigmentasyon) çarpılarak toplanmasıyla skor elde edilir.

Yani VETI değeri VETI=(baş tutulum yüzdesi x baş şiddet skoru) + 4(gövde tutulum yüzdesi x gövde şiddet skoru) + 2(üst ekstremite tutulum yüzdesi x üst ekstremite şiddet skoru) + 4(alt ekstremite tutulum yüzdesi x alt ekstremite şiddet skoru) + 0,1(genital tutulum yüzdesi x genital şiddet skoru) formülüyle elde edilir. VETI yaygınlık ve pigment yoğunluğunu aynı matematiksel model içinde birleştirse de hesaplama sürecinin nispeten karmaşık olması ve klinik pratikte zaman alabilmesi nedeniyle günlük uygulamada VASI kadar yaygın kullanılmamaktadır (109).

2.1.12.6. Vitiligo Aktivite Bulguları Skoru

Vitiligo Aktivite Bulguları Skoru (VSAS), vitiligoda klinik aktivite bulgularını standartlaştırılmış biçimde nicelleştirmek amacıyla geliştirilmiş bir değerlendirme aracıdır. Sistem, hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülen üç görünür klinik işarete dayanır: konfeti benzeri depigmentasyon, Koebner fenomeni ve hipokromik alanlar/belirsiz sınırlar. Vücut önceden tanımlanmış 15 bölgeye ayrılır, bu bölgelerde bu üç aktivite bulgusundan herhangi biri varsa hasta 1 puan, yoksa 0 puan alır. Toplam skor 0-15 arasındadır. Ayrıca VSAS alt skorlar halinde de raporlanabilir: konfetiye özgü skor (c-VSAS), Koebner fenomenine özgü skor (k-VSAS) ve hipokromik alanlara özgü skor (h-VSAS). VSAS, klinik aktivite göstergelerini puanlayan, güvenilirliği gösterilmiş ancak prognostik değerinin ileri çalışmalarla netleştirilmesi gereken bir aktivite indeksi olduğu düşünülmektedir (110,111).

2.1.12.7. Vitiligo Hastalık Aktivite skoru

Vitiligo Hastalık Aktivite skoru (VIDA), vitiligoda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, klinik seyir süresine dayanan bir değerlendirme yöntemidir. Bu skor, hastanın öyküsünde bildirilen son progresyon zamanını esas alarak hastalığın aktif olup olmadığını ortaya koymayı amaçlar. VIDA altı basamaklı bir ölçek şeklinde düzenlenmiştir; son altı hafta içinde ilerleme +4, altı hafta ile üç ay arasında ilerleme +3, üç ile altı ay arasında ilerleme +2, altı ile on iki ay arasında ilerleme olması +1, bir yıldan uzun süredir stabil olması 0, spontan repigmentasyon -1 puan olarak değerlendirilir (112). VIDA'nın en önemli avantajı klinik pratikte hızlı ve kolay uygulanabilir olmasıdır; ancak hasta beyanına dayanması nedeniyle hatırlama yanlılığına açık olup objektif klinik bulguları doğrudan içermez.

2.1.13. Tedavi

Vitiligo tedavisinde temel amaç, hastalık aktivitesini kontrol altına almak ve repigmentasyonu sağlamaktır. Tedavi yaklaşımı; hastalığın yaygınlığı, aktivite durumu, tutulum bölgesi ve hastanın yaşı gibi faktörler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilir. Günümüzde topikal ajanlar, fototerapi, sistemik tedaviler ve cerrahi yöntemler dahil olmak üzere farklı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

2.1.13.1. Topikal tedaviler

Topikal kortikosteroidler (TKS): Vitiligo tedavisinde topikal kortikosteroidler, özellikle sınırlı ve aktif hastalıkta ilk basamak tedavi seçenekleri arasında yer alır. Orta–yüksek potent kortikosteroidlerin düzenli kullanımı, inflamasyonu baskılayarak repigmentasyonu uyarabilir; ancak uzun süreli kullanımda deri atrofisi, telanjiektazi, hipertrikoz, stria, glokom ve sistemik yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle aralıklı döngülerle, topikal takrolimus veya topikal ruksolitinib ile kombine şekilde kullanılması önerilmektedir (113).

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ): Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus, vitiligo tedavisinde özellikle sınırlı, yüz ve boyun yerleşimli lezyonlarda tercih edilen immünmodülatör ajanlardır. Bu ilaçlar, T hücre aktivasyonunu ve başta interlökin-2 (IL-2) olmak üzere proinflamatuvar sitokin

salınımını baskılayarak etki gösterir ve melanosit fonksiyonunu desteklemektedir. Yüz ve intertriginöz bölgelerde topikal kortikosteroidlerle benzer etkinlik gösterirken, özellikle ekstrafasiyal alanlarda yanıt daha sınırlı olabilmektedir; buna karşın deri atrofisi riskinin olmaması önemli bir avantajıdır. Monoterapi şeklinde veya db-UVB ve excimer lazer ile kombine kullanımları repigmentasyon oranlarını artırabilmekte, idame tedavisi şeklinde haftada iki kez uygulama ise nüks riskini azaltabilmektedir (114–116).

Topikal Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri: Topikal JAK inhibitörleri, vitiligo patogenezinde önemli rol oynayan JAK/STAT yolunu baskılayarak inflamatuvar süreci azaltan yeni nesil tedavi ajanlarıdır. JAK1/2 inhibitörü olan %1,5 ruksolitinib krem, 12 yaş ve üzeri, vücut yüzey alanının %10'undan azının etkilendiği segmental olmayan vitiligoda Food and Drug Administration (FDA, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. Faz III çalışmalarda 24. haftada hastaların yaklaşık %30'unda yüz VASI'de ≥%75 iyileşme sağlanmış, 52. haftada bu oran yaklaşık %50'ye ulaşmıştır. İlaç genellikle iyi tolere edilmekte olup en sık uygulama yerinde akneiform erüpsiyon ve kaşıntı bildirilmiştir; ancak sistemik JAK inhibitörlerine özgü teorik riskler nedeniyle güvenlik izlemi önerilmektedir (117). Db-UVB ile kombinasyonun ek fayda sağlayabileceğine dair veriler bulunmakla birlikte, uzun dönem etkinlik ve tedavi sonrası kalıcılık konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (118).

Vitamin D3 analogları (kalsipotriol, takalsitol ve kolekalsiferol): Topikal D vitamini analogları (özellikle %0,005 kalsipotriol), vitiligo tedavisinde immünomodülatör ve melanogenez uyarıcı etkileri nedeniyle kullanılan ajanlardır. Monoterapi olarak sınırlı etkinlik göstermekle birlikte, özellikle topikal kortikosteroidler veya db-UVB ile kombine kullanıldığında repigmentasyon oranlarını artırdığı bildirilmiştir; yan etkileri genellikle hafif lokal irritasyon ile sınırlı olup pediatrik hastalarda da güvenli kabul edilmektedir (119,120).

5-Florourasil (5-FU): 5-Florourasil, pirimidin analoğu olup timidilat sentaz inhibisyonu yoluyla DNA sentezini baskılayan bir ajandır. Vitiligoda ise epitelizasyon

sürecinde foliküler melanosit göçünü ve melanozom artışını uyararak repigmentasyonu desteklediği düşünülmektedir. (121).

Prostaglandin F2 Alfa Analogları: Latanoprost ve Bimatoprost gibi prostaglandin F2-α türevleri, glokom tedavisi sırasında göz çevresinde ortaya çıkan pigment artışı gözlemlerine dayanarak vitiligo için potansiyel ajanlar olarak değerlendirilmiştir. Bu moleküllerin özellikle yüz ile periorbital bölgedeki lezyonlarda melanogenez sürecini uyarabildiği düşünülmektedir (122).

2.1.13.2. Sistemik tedaviler

Oral kortikosteroidler: Hızlı progresyon gösteren vitiligo olgularında sistemik kortikosteroidler, hastalığın aktif fazını kontrol altına almak amacıyla başvurulan tedavi seçenekleri arasındadır. Uzun süreli günlük kullanım ciddi metabolik ve endokrin yan etkilere yol açabileceğinden, klinikte daha çok düşük dozlu ya da haftalık aralıklı oral mini-pulse rejimleri tercih edilmektedir. Bu yaklaşımların temel amacı depigmentasyonun ilerlemesini durdurmak olup, repigmentasyon genellikle sınırlı düzeydedir. Bu nedenle sistemik kortikosteroidler çoğu zaman db-UVB gibi fototerapi yöntemleriyle birlikte uygulanarak daha etkin bir klinik yanıt hedeflenmektedir (123,124).

Metotreksat: Metotreksatın immün yanıtı modüle edici özelliği vardır. Özellikle sistemik kortikosteroidlerin tercih edilmediği ya da fototerapiye erişimin sınırlı olduğu olgularda alternatif bir sistemik ajan olarak değerlendirilmektedir. Mevcut veriler sınırlıdır ancak düşük doz haftalık uygulamanın hastalık progresyonunu kontrol etmede oral mini-pulse rejimlerine benzer sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (125).

Minosiklin: Minosiklin, antioksidan ve immünmodülatör özellikleri nedeniyle vitiligoda özellikle progresif olgularda araştırılmış olup hastalarda stabilizasyon sağlayabildiği gösterilmiştir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (126).

Azatiyoprin: Azatiyoprin, nükleik asit sentezini inhibe eden immünsüpresif bir ajan olarak vitiligoda özellikle progresif hastalıkta alternatif bir sistemik tedavi seçeneğidir. Psoralen-UVA (PUVA) ile birlikte uygulandığında repigmentasyon başlangıcını hızlandırabileceği ve toplam pigment kazanımını artırabileceği öne sürülse de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (127).

Levamizol: Levamizol, immünmodülatör özellikleri bulunan bir antihelmintik ajan olup, vitiligoda hastalık progresyonunu kontrol altına alma potansiyeli açısından araştırılmıştır. Fayda gösteren ya da aksi yönde sonuçlanan çalışmalar mevcuttur (128). İleri araştırmalara gerek vardır.

Afamelanotid: Afamelanotid, α-melanosit uyarıcı hormonun (α-MSH) sentetik bir analoğu olup melanokortin sistemini aktive ederek melanogenez ve melanosit proliferasyonunu artırır. Çok merkezli randomize bir çalışmada, subkutan afamelanotid implantının db-UVB fototerapi ile kombinasyonu, yalnızca db-UVB'ye kıyasla daha erken başlangıçlı ve daha yüksek oranda repigmentasyon sağlamış; özellikle yüz ve üst ekstremite lezyonlarında belirgin üstünlük göstermiştir (129).

Oral Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri: Oral Janus kinaz inhibitörleri, vitiligo patogenezinde merkezi rol oynayan IFN-γ aracılı JAK/STAT sinyal yolunu hedefleyerek T-hücre kaynaklı inflamasyonu baskılamayı amaçlayan sistemik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Özellikle Tofasitinib ile bildirilen erken dönem olgu serilerinde, aktif ve yaygın vitiligolu hastalarda repigmentasyon sağlanabildiği gösterilmiştir (130). Yapılan faz II çalışmalarında selektif JAK3/TEC inhibitörü Ritlesitinib ile klinik anlamlı VASI iyileşmeleri bildirilmiş olup, oral JAK inhibitörlerinin özellikle aktif NSV'de umut vadeden ajanlar olduğu belirtilmektedir (131). Bununla birlikte enfeksiyon, tromboemboli ve kardiyovasküler olaylar gibi güvenlik kaygıları nedeniyle uzun dönem etkinlik ve güvenlilik verilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

2.1.13.3. Foto(kemo)terapi

Dar Bant UV-B: Dar bant ultraviyole B, günümüzde jeneralize ve stabil NSV'de standart fototerapi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. PUVA tedavisine kıyasla sistemik toksisite riskinin olmaması ve daha elverişli güvenlik profili nedeniyle özellikle %10'un üzerinde VYA tutulumunda tercih edilmektedir. DB-UVB'nin terapötik etkisi, lokal immün baskılama ve apoptoz indüksiyonunun yanı sıra melanokortin yolu ve çeşitli büyüme faktörleri üzerinden melanogenez ile melanosit proliferasyonunu uyarmasına bağlanmaktadır (132–134).

Uygulama genellikle haftada iki ya da üç seans şeklinde planlanmakta; başlangıç dozu çoğunlukla 200 mJ/cm² olarak belirlenmekte ve klinik olarak hafif, asemptomatik eritem elde edilene dek her seansta %10–20 oranında kademeli artış yapılmaktadır (135). En sık görülen yan etkiler arasında ağrılı eritem, kaşıntı ve kseroz bulunur.

Psoralen + UVA (PUVA): Psoralen + ultraviyole A fotokemoterapisi, vitiligo tedavisinde uzun yıllar boyunca temel repigmentasyon yöntemlerinden biri olarak uygulanmış olup, günümüzde yerini büyük ölçüde db-UVB tedavisine bırakmıştır. Bu yöntemde kullanılan ajanlar 8-metoksipsoralen ve 5-metoksipsoralen olup, topikal ya da sistemik uygulama sonrasında 320–340 nm dalga boyundaki UVA ışını ile aktivasyon sağlanmaktadır. Klinik uygulamada başlangıç UVA dozu düşük düzeylerde belirlenmekte ve minimal asemptomatik eritem elde edilinceye kadar kademeli olarak artırılmaktadır.

Tam repigmentasyon nadir gözlenirken, olguların önemli bir kısmında kısmi ancak kozmetik açıdan tatmin edici sonuçlar elde edilebilmektedir. Tedavi sonrası relaps görülebilmektedir. PUVA tedavisi, kısa dönemde fototoksisite ve gastrointestinal yakınmalar; uzun dönemde ise katarakt ve kutanöz malignite riski ile ilişkilendirildiğinden, özellikle gebeler, çocuklar ve uzun dönem kullanım; risk açısından hassas gruplarda dikkatli değerlendirilmelidir. Güvenlik profilinin db-UVB'ye kıyasla daha geniş yan etki spektrumu içermesi, güncel klinik pratikte kullanımının daha sınırlı olmasına neden olmuştur (136–138).

Excimer Lazer: Excimer lazer ve excimer lamba sistemleri, 308 nm dalga boyunda monokromatik UVB ışını üreten hedefe yönelik fototerapi yöntemleridir, vitiligo tedavisinde özellikle sınırlı ve lokalize tutulumda tercih edilmektedir. Bu yaklaşımın temel avantajı, yalnızca depigmente alanlara uygulanabilmesi sayesinde sağlam derinin gereksiz ultraviyole maruziyetini azaltması ve daha düşük kümülatif dozla etkinlik sağlayabilmesidir (139).

Klinik uygulamada tedavi genellikle haftada iki ya da üç seans şeklinde planlanmakta olup, repigmentasyon düzeyinin toplam uygulama sayısıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yaygın veya progresif vitiligoda hastalık stabilizasyonu sağlamada sınırlı kalabileceği belirtilmektedir (57). Mevcut güvenlik verileri, uzun dönem kutanöz malignite riskinde belirgin bir artış göstermemekle birlikte, bu konuda daha geniş ölçekli ve uzun süreli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (140).

2.1.13.4. Depigmentasyon tedavileri

Yaygın ve tedaviye dirençli vitiligo olgularında, özellikle VYA'nın büyük kısmının etkilendiği ve sınırlı miktarda rezidüel pigmentli alanın kaldığı durumlarda depigmentasyon tedavisi terapötik bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımda amaç, sağlam pigmentli alanlardaki melanositlerin kimyasal ya da fiziksel yöntemlerle ortadan kaldırılması yoluyla homojen bir deri rengi elde edilmesidir (141). Klinik uygulamada en sık tercih edilen ajan, hidrokinonun monobenzil eteri (monobenzon) olup genellikle %20 konsantrasyonda ve günde bir-iki kez uygulanmaktadır. Etki genellikle birkaç ay içerisinde ortaya çıkmakta, ancak tam depigmentasyon süreci daha uzun süreli tedavi gerektirebilmektedir (3).

Kimyasal ajanlara alternatif olarak 4-metoksifenol, fenol solüsyonları, kriyoterapi ve Q-switched lazer sistemleri (örneğin ruby veya alexandrite lazer) seçilmiş olgularda depigmentasyon amacıyla kullanılabilmektedir. Bu tedavi yaklaşımı, kozmetik sonuçların kalıcı biçimde değişeceği ve yaşam boyu fotoproteksiyon gerektireceği konusunda hastanın ayrıntılı bilgilendirilmesini zorunlu kılmaktadır (142).

2.1.13.5. Cerrahi ve girişimsel tedaviler

Greftleme: Vitiligoda cerrahi greftleme uygulamaları, konvansiyonel medikal tedavilere ve fototerapiye yeterli yanıt alınamayan, klinik olarak stabil seyir gösteren, özellikle segmental ve fokal olgularda başvurulan ileri basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Cerrahi yaklaşımın temel prensibi, fonksiyonel melanosit içeren sağlıklı dokunun depigmente alanlara aktarılması ve bu hücrelerin alıcı sahada çoğalarak pigment üretimini yeniden başlatmasının sağlanmasıdır (143). Bu nedenle hasta seçimi kritik öneme sahiptir; genellikle en az 6-24 aydır yeni lezyon gelişimi veya mevcut lezyonlarda genişleme olmayan, Koebner fenomeni göstermeyen, hipertrofik skar ya da keloid eğilimi bulunmayan bireyler uygun adaylar olarak kabul edilir (45,57,143).

Greftleme teknikleri içerik ve uygulama biçimine göre doku temelli ve hücresel yöntemler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Doku greftleri arasında tam ya da kısmi kalınlıkta punch greftleme, mini-punch uygulamaları ve emme bülü (suction blister) epidermal greftleme yer almaktadır (57).

Punch greftleme görece basit ve ekonomik bir yöntem olmakla birlikte, alıcı sahada renk uyumsuzluğu, kabarıklık ya da kaldırım taşı görünümü gibi kozmetik sorunlara yol açabilmektedir. Emme bülü greftleme ise epidermisin daha ince bir tabaka halinde transferine olanak tanıması nedeniyle daha homojen bir pigment dağılımı sağlayabilmekte ve donör sahada minimal skar riski ile ilişkilendirilmektedir (144). Kısmi kalınlıkta deri greftleri yüksek başarı oranlarına sahiptir ve daha geniş alanlarda uygulanabilmektedir ancak donör ve alıcı alan komplikasyonları açısından dikkatli planlama gerektirir (143).

Hücresel greftleme tekniklerinde ise melanosit ve keratinositler ya kültürlenmeden süspansiyon halinde ya da *in vitro* çoğaltıldıktan sonra lezyonlu bölgeye uygulanmaktadır. Kültüre edilmemiş epidermal hücre süspansiyonları, daha kısa hazırlık süresi ve daha düşük maliyet avantajı nedeniyle pratikte daha sık tercih edilirken; kültüre melanosit transplantasyonu geniş ve dirençli alanlarda yüksek repigmentasyon potansiyeli sunmasına karşın ileri laboratuvar altyapısı gerektirmektedir (145,146). Tedavi başarısı; vitiligo tipi (özellikle segmental formlarda daha iyi yanıt), hasta yaşı, lezyon lokalizasyonu ve hastalığın immünolojik aktivite düzeyi gibi faktörlerden etkilenmektedir (147,148). Bununla birlikte, cerrahi

işlemler sonrasında skar gelişimi, dispigmentasyon, greft kaybı veya Koebnerizasyon gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabileceğinden, uygulamanın deneyimli merkezlerde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (149).

Platelet-Rich Plasma (Plateletten Zengin Plazma, PRP): Plateletten zengin plazma, stabil ve özellikle tedaviye dirençli vitiligo olgularında adjuvan bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. PRP'nin trombositlerden salınan büyüme faktörleri aracılığıyla doku rejenerasyonunu ve hücresel proliferasyonu desteklediği; böylece repigmentasyonu artırma potansiyeli taşıdığı bildirilmiştir, mevcut veriler tek başına değil diğer tedavilerle kombine kullanımda daha belirgin klinik yarar sağlayabileceğini göstermektedir (150).

Mikropigmentasyon: Mikropigmentasyon (medikal dövme), konvansiyonel tedavilere dirençli stabil vitiligo olgularında kozmetik kamuflaj amacıyla uygulanabilen bir yöntemdir. Alerjen olmayan bir demir oksit pigmenti kullanarak inatçı vitiligo bölgelerini kamufle etmek amaçlanmaktadır (151).

2.1.13.6. Vitamin ve antioksidan tedaviler

Vitiligonun patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığına ilişkin veriler, antioksidan ve vitamin takviyelerinin adjuvan tedavi olarak değerlendirilmesine zemin hazırlamıştır. Sistemik alternatif tedavilere odaklanan bir derlemede, özellikle C ve E vitaminleri, B12 vitamini ve folik asit gibi antioksidan vitaminlerin, çoğunlukla fototerapi ile kombine edildiğinde repigmentasyon oranlarında artışla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Vitamin E'nin, UVB tedavisi sırasında ortaya çıkan lipid peroksidasyonunu azaltarak klinik yanıtı güçlendirebileceği; B12 ve folik asit desteğinin ise homosistein düzeylerini düşürerek melanosit üzerindeki oksidatif yükü hafifletebileceği öne sürülmektedir

Bitkisel antioksidanlardan Ginkgo biloba, immünmodülatör ve serbest radikal süpürücü özellikleri sayesinde hastalık progresyonunu yavaşlatma ve kısmi repigmentasyon sağlama potansiyeli ile dikkat çekmiştir. Benzer şekilde Polypodium leucotomos ekstresinin, özellikle db-UVB veya PUVA ile birlikte kullanıldığında

repigmentasyon oranlarını artırabildiği ve ek olarak fotoprotektif etkiler gösterebildiği rapor edilmiştir.

Alfa-lipoik asit gibi diğer antioksidanların da, tek başına güçlü kanıt düzeyi bulunmamakla birlikte, kombine tedavilerde oksidatif stres parametrelerini azaltarak klinik yanıtı destekleyebileceği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, mevcut veriler çoğunlukla küçük örneklemli ve heterojen çalışmalara dayandığından, bu ajanların vitiligo tedavisindeki yerinin netleştirilmesi için daha geniş, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (152).

2.1.13.7. Gelişmekte olan tedaviler

Vitiligoda hedefe yönelik tedavi yaklaşımları özellikle JAK/STAT yolunun baskılanmasına odaklanmış; topikal JAK inhibitörleri klinik etkinlik göstererek ruhsat almış, oral JAK1, JAK1/2 ve JAK3/TEC inhibitörleri ise faz II düzeyinde araştırılmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, hastalığın immün hafızasını sürdüren dokudaki T hücrelerini IL-15/CD122 ekseni üzerinden hedefleyen stratejiler ve HSP70i'nin immün aktivasyonu tetikleyici rolünü modüle etmeye yönelik yaklaşımlar deneysel ve erken klinik aşamada umut vaat etmektedir (153). Ayrıca WNT sinyal yolunun aktivasyonu, Nrf2 aracılı antioksidan yanıtın güçlendirilmesi, Treg yanıtının artırılması ve CXCR3B gibi reseptörlerin blokajı gibi moleküler hedefler, melanosit kaybını sınırlamayı ve hastalık progresyonunu kontrol altına almayı amaçlayan yenilikçi tedavi perspektifleri arasında yer almaktadır. Bu gelişmeler, vitiligoda daha bireyselleştirilmiş ve patogenez temelli tedavi modellerine geçişin habercisi niteliğindedir (154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 658 nolu karar ile onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 855 karar nolu onayı ile gerçekleştirildi (EK-2).

Çalışmamız; Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülere çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında detaylı bilgi verilmiş ve yazılı bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamız, prospektif, kesitsel, tek merkezli, kontrol grubunun olduğu bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışma, Mayıs 2025-Mart 2026 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ile Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmamıza, Mayıs 2025-Mart 2026 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 6 ile 18 yaş arası detaylı anamnez, fizik muayene ve wood ışığı ile muayene sonucu vitiligo tanısı konan 68 hasta ve 6 ile 18 yaş arası sağlıklı benzer yaş ve cinsiyette olan 68 gönüllü dahil edilmiştir. Çalışma grubunun alt yaş sınırı 6 olarak belirlenmiştir. Bunun temel nedeni, 6 yaş altındaki çocuklarda görme keskinliği ölçümü, refraksiyon değerlendirmesi ve kuru göz testleri gibi oftalmolojik incelemelerin kooperasyon güçlüğü nedeniyle güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar vermemesidir. Ölçümlerin doğruluğunu ve standardizasyonunu sağlamak amacıyla çalışmaya yalnızca 6 yaş ve üzerindeki olgular dahil edilmiştir.

Hasta grubuna ait bireylerin yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, ek hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar, hastalık süresi, tanı yaşı, güneş kremi kullanım durumu, anne-baba akrabalık öyküsü, ailede vitiligo öyküsü, soygeçmiş, boy, kilo, yaşa göre vücut kütle indeksi persentili, eşlik eden hastalıkları, daha önce fototerapi tedavisi alıp

almaması, bilinen tetikleyici öyküsü, daha önce ve güncel vitiligo için alınan tedaviler hasta takip formu aracılığıyla kayıt altına alınmıştır. Hastalar muayene edilerek hastalığın anatomik tutulum bölgeleri, vitiligo klinik tipleri, hastaların fitzpatrick deri tipleri kaydedilmiş, hastalığın şiddet ve aktiviteleri ise VYA, VASI, VIDA, VETI skorlama sistemleri temel alınarak değerlendirilmiştir. VIDA skoruna göre hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde, VIDA skoru 0 ve -1 olan olgular stabil grup, VIDA skoru 1 ve üzerinde olan olgular ise aktif grup olarak sınıflandırılmıştır. Kontrol grubundaki gönüllülerin de yaş, cinsiyet, ek hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar, güneş kremi kullanım durumu, anne-baba akrabalık öyküsü, ailede vitiligo öyküsü, boy, kilo, yaşa göre vücut kütle indeksi persentili, eşlik eden hastalıkları kayıt altına alınmıştır. Muayene tek dermatolog tarafından yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubu göz hastalıkları kliniğinde sikloplejik refraksiyon, düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, göz hareketleri yarık lamba mikroskop ile ön segment ve %1 tropikamid damla kullanılarak dilate fundus muayenesi yapılacak ve kuru göz parametrelerinin klinik değerlendirilmesinde; schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (Tear break-up time, TBUT) ve Oxford şemasına göre korneal ve konjonktival yüzey fluorescein boyanma paternleri kaydedildi. Muayene tek oftalmolog tarafından yapılmıştır. Ayrıca tüm katılımcıların serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), anti-tiroperoksidaz antikoru (anti-TPO), anti-tiroglobulin antikoru (anti-TG), tiroid uyarıcı hormon (TSH) laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir.

3.2.1. Vücut Yüzey Alanı, Vitiligo Alan Şiddet İndeksi, Vitiligo Yayılım ve Şiddet İndeksi ve Vitiligo Hastalık Aktivite Skorlarının Hesaplanması

Vücut yüzey alanı, depigmente alanların toplam vücut yüzeyine oranının yüzde (%) olarak ifade edilmesine dayanır. En sık kullanılan yöntemlerden biri “el kuralı” olup, hastanın avuç içi ve parmaklarının birlikte oluşturduğu alan yaklaşık %1 VYA’ya, distal interfalangeal eklemden ikinci, üçüncü veya dördüncü parmağın ucuna kadar olan alan 1 parmak ucu ünitesi olarak hesaplanır ki, bu da toplam %0,03 VYA’ya karşılık gelir.

Vitiligo alan şiddet indeksi hesaplamasında vücut beş anatomik bölgeye ayrılır (eller, üst ekstremiteler, gövde, alt ekstremiteler ve ayaklar). Her bölgedeki vitiligolu alan, el ünitesi yöntemiyle hesaplanır. Ardından her vitiligolu alandaki rezidüel

depigmentasyon oranı yüzdesi (%100=tam depigmentasyon, %90=pigment noktaları var, %75=depigmente alan pigmente alandan fazla, %50=pigmente alan depigmente alanlara eşit, %25=pigmente alan depigmente alandan fazla, %10=sadece depigmentasyon noktaları) belirlenir. Her anatomik bölge için depigmentasyon yüzdesi ile el ünitesiyle hesaplanan tutulum alanı çarpılır, daha sonrasında ayrı ayrı tüm anatomik bölgeler için bulunan sonuç toplanır. Yani VASI değeri VASI = Σ [tutulum alanı] × [rezidüel depigmentasyon yüzdesi] formülü ile elde edilir.

Vitiligo Yayılım ve Şiddet İndeksi skorlama sisteminde vücut beş alana ayrılır ve her alanın kat sayısıyla (baş = 1, üst ekstremiteler = 2, gövde = 4, alt ekstremiteler = 4, genital = 0,1) o alandaki lezyonlu derinin yüzey alanı ve bu alandaki lezyonun şiddet skorlarının (0=normal deri, 1=hipopigmentasyon, 2=depigmentasyon ve perifoliküler, 3= perifoliküler pigmentasyon olmadan depigmentasyon, 4=beyaz ve siyah kılların olduğu depigmentasyon, 5=kıllarda belirgin beyazlaşma olan depigmentasyon) çarpılarak toplanmasıyla skor elde edilir.

Yani VETI değeri VETI=(baş tutulum yüzdesi x baş şiddet skoru) + 4(gövde tutulum yüzdesi x gövde şiddet skoru) + 2(üst ekstremite tutulum yüzdesi x üst ekstremite şiddet skoru) + 4(alt ekstremite tutulum yüzdesi x alt ekstremite şiddet skoru) + 0,1(genital tutulum yüzdesi x genital şiddet skoru) formülüyle elde edilir.

Vitiligo Hastalık Aktivite skoru altı basamaklı bir ölçek şeklinde düzenlenmiştir; son altı hafta içinde ilerleme +4, altı hafta ile üç ay arasında ilerleme +3, üç ile altı ay arasında ilerleme +2, altı ile on iki ay arasında ilerleme olması +1, bir yıldan uzun süredir stabil olması 0, spontan repigmentasyon -1 puan olarak değerlendirilir.

3.2.2. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya katılan 68 vitiligo, 67 kontrol hastasından kan örnekleri alınmıştır. Çalışma grubunda 8-12 saat açlık sonrası sabah kan örnekleri, kübital venden uygun jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örneklerinde serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), anti-tiroperoksidaz antikoru (anti-TPO), anti-tiroglobulin antikoru (anti-TG), tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri; Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında aynı gün ölçüldü.

Anti-TG, anti-TPO düzeyleri IU/mL, TSH düzeyi mIU/L, sT3 ve sT4 düzeyleri ng/dL cinsinden ifade edildi.

3.2.3. Oftalmolojik Muayene

Çalışmaya dahil edilen 66 vitiligo, 65 kontrol hastasına ayrıntılı oftalmolojik muayene uygulanmıştır. Muayene süreci; görme keskinliği değerlendirmesi, refraksiyon ölçümü, GİB ölçümü, ön ve arka segment incelemesi ile kuru göz parametrelerinin değerlendirilmesini içermektedir.

Görme keskinliği ölçümü öncelikle düzeltilmemiş görme keskinliği ve ardından en iyi düzeltilmiş görme keskinliği olacak şekilde yapılmıştır. Görme keskinliği değerlendirmesinde Snellen eşeli (6 metre mesafeden) kullanılmıştır. Refraksiyon kusurlarının belirlenmesi amacıyla öncelikle otomatik refraktometre cihazıyla objektif ölçüm yapılmış, gerekli hastalarda subjektif refraksiyon ile doğrulama sağlanmıştır. Sikloplejik refraksiyon için %1 tropikamid damla uygulanmış ve yeterli midriyazis sağlandıktan sonra ölçümler tekrarlanmış, sferik ve silindirik değerler belirlenmiştir. SE, sferik değer ile silindirik değerin yarısının toplamı olarak hesaplanmıştır.

Göz içi basıncı ölçümü non-kontakt tonometre ile gerçekleştirilmiş, gerekli görülen olgularda Goldmann aplanasyon tonometresi ile doğrulayıcı ölçüm yapılmıştır. Göz hareketleri biyomikroskobik muayene öncesinde değerlendirilmiştir.

Ön segment muayenesi yarık lamba biyomikroskobu kullanılarak yapılmıştır. Gerekli durumlarda biyomikroskopa bağlı ön segment kamerası ile fotoğraf çekilmiştir. Arka segment değerlendirmesi için %1 tropikamid ile pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra indirekt oftalmoskopi ve fundus biyomikroskopisi uygulanmıştır.

Kuru göz değerlendirmesi kapsamında Schirmer testi, TBUT ve korneal/konjonktival yüzey boyanma paternleri kaydedilmiştir. Schirmer testi için lokal anestezik damla uygulandıktan sonra Schirmer kağıtları her iki gözün alt kapak lateral üçte birlik kısmına yerleştirilmiş ve 5 dakika sonunda ıslanma miktarı milimetre cinsinden ölçülmüştür. TBUT değerlendirmesi için fluorescein boya uygulanmış ve biyomikroskop altında ilk kuru noktanın oluşum süresi saniye cinsinden kaydedilmiştir. Oküler yüzey boyanma paterni Oxford skorlama sistemine göre

derecelendirilmiştir. Kuru göz tanısı, Schirmer testi <10 mm veya TBUT <10 saniye olarak kabul edildi.

Fundus muayenesinde patoloji saptanan hastalarda detaylı inceleme amacıyla optik koherens tomografi cihazı (Spectralis® OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; spektral domain OCT teknolojisi, yaklaşık 7 μm aksiyel çözünürlük) ile maküla kesitleri elde edilmiş ve renkli fundus fotoğrafı çekilmiştir. Tüm görüntüleme işlemleri sırasında hastalardan çene ve alın desteğini kullanarak sabit pozisyonda kalmaları ve cihaz tarafından gösterilen fiksasyon ışığına bakmaları istenmiştir. Göz bulguları var ya da yok olarak değerlendirilirken sadece kirpik depigmentasyonu olan hastaların göz bulgusu yok olarak değerlendirilmiştir. Muayene sürecinde herhangi bir invaziv girişim uygulanmamıştır**.**

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ

3.3.1. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 6-18 yaş arasında olan,
- Klinik bulgular doğrultusunda vitiligo tanısı alan,
- Çalışmaya katılmaya kendisi ve ebeveyni gönüllü olan hastalar dahil edilmiştir.

3.3.2. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 6 yaş altında ya da 18 yaş üstünde olan,
- Aktif malignitesi olan,
- Okülotoksik ilaç kullanım öyküsü olan (antimalaryal ilaçlar, aminoglikozid antibiotikler, tetrasiklin, etambutol vb.),
- Oftalmolojik patoloji yaratabilen otoimmün olmayan hastalığı olan (Hipertansiyon, epilepsi vb.),
- Ailede genetik göz hastalığı (retinitis pigmentoza vb), hastada göz travması ya da göz operasyonu öyküsü olan,
- Prematür retinopatisi öyküsü olan,
- Çalışmaya katılmayı kendisi veya ebeveyni kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3.3. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 6-18 yaş arasında olan,
- Dermatoloji polikliniğine başvuran,
- Çalışmaya katılmaya kendisi ve ebeveyni gönüllü olan kontrol hastaları dahil edilmiştir.

3.3.4. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 6 yaş altında ya da 18 yaş üstünde olan,
- Aktif malignitesi olan,
- Okülotoksik ilaç kullanım öyküsü olan (antimalaryal ilaçlar, aminoglikozid antibiotikler, tetrasiklin, etambutol vb.),
- Oftalmolojik patoloji yaratabilen otoimmün olmayan hastalığı olan (Hipertansiyon, epilepsi vb.),
- Ailede genetik göz hastalığı (retinitis pigmentoza vb), hastada göz travması ya da göz operasyonu öyküsü olan,
- Prematür retinopatisi öyküsü olan,
- Çalışmaya katılmayı kendisi veya ebeveyni kabul etmeyen kontrol hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Örneklem büyüklüğü, literatürde bildirilen hasta ve kontrol grubundaki oküler anormallik oranları (%19,5 ve %4) esas alınarak, %95 güven aralığı ve %80 güç ile hesaplanmış olup her grup için en az 63 katılımcı olacak şekilde toplam 126 birey olarak belirlendi.

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics for Windows (Version 30.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile ve histogram ve Q–Q grafikleri kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca değerleri ile sunuldu. İki bağımsız grubun sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası kategorik

değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulandı. Beklenen hücre frekansının 5'in altında olduğu durumlarda Fisher kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon analizi (Spearman's rho) ile değerlendirildi. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmada vitiligo grubunda iki olguda göz muayenesi verileri, kontrol grubunda ise üç olguda göz muayenesi ve bir olguda laboratuvar test sonuçları eksik bulunmuştur. Eksik veriler katılımcıların göz muayenesine veya laboratuvar incelemeleri için kan vermeye başvurmamaları nedeniyle oluşmuş olup sistematik bir dağılım göstermediği değerlendirildi. Eksik veri oranının düşük olması nedeniyle analizler mevcut veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez oluşmasında oküler muayene olarak katkı sağlayan araştırmacılar arasında; tezin hazırlanma süreci, veri toplama, istatistiksel analiz, sonuçların yorumlanması ve yazım aşamaları dahil maddi ve manevi herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. İleride bilimsel makale olarak yayınlanması durumunda ise ismi yazılması gereken yazarlar, etik kurul belgesi ile kayıt altına alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 68 vitiligo ve 68 kontrol hastası dahil edildi. Göz muayenesi verileri vitiligo grubunda 66, kontrol grubunda 65 hastada mevcuttu. Laboratuvar verileri vitiligo grubunda 68, kontrol grubunda 67 hasta için analiz edildi.

4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Vitiligo grubunun yaş ortalaması 12,4 ± 3,2 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 12,4 ± 2,8 yıl olup gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,925). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde vitiligo grubunda 35 (%51,5) kız ve 33 (%48,5) erkek; kontrol grubunda ise 39 (%57,4) kız ve 29 (%42,6) erkek hasta bulundu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,491).

Vücut kitle indeksi persentil dağılımı açısından vitiligo grubunda 1 (%1,5) hasta 5 persentilden düşük, 45 (%67,2) hasta 5–85 persentil arasında, 8 (%11,9) hasta 85–95 persentil arasında ve 13 (%19,4) hasta 95 persentilden yüksek (%19,4) olarak bulundu. Kontrol grubunun ise 45 (%66,2)'i 5–85 persentil arasında, 8 (%11,8)'i 85–95 persentil arasında ve 15 (%22,1)'i 95 persentilden yüksekti. Vücut kitle indeksi persentil dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p = 0,964). Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Katılımcıların demografik özellikleri

		Kontrol, n (%)	**Vitiligo, n (%)**	**p**
Yaş (yıl), ortalama ± standart sapma		12,4 ± 2,8	12,4 ± 3,2	0,925[a]
Cinsiyet				
	Kız	39 (57,4)	35 (51,5)	0,491[b]
	Erkek	29 (42,6)	33 (48,5)	
Vücut kütle indeksi persentili				
	<5	0 (0)	1 (1,5)	0,964[c]
	5 – 85	45 (66,2)	45 (67,2)	
	85 – 95	8 (11,8)	8 (11,9)	
	>95	15 (22,1)	13 (19,4)	
[a] Mann-Whitney U testi, [b] Ki-kare testi, [c] Fisher's exact test				

Ek hastalık varlığı vitiligo grubunda 13 (%19,1), kontrol grubunda 18 (%26,5) hastada saptandı. Gruplar arasında ek hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p = 0,307). Ek hastalıklar incelendiğinde vitiligo grubunda en sık görülen hastalık alerjik hastalıklar olup 6 (%8,8) hastada mevcuttu. Bununla birlikte psikiyatrik/nörogelişimsel hastalıklar 5 (%7,4), kas-iskelet sistemi patolojisi 2 (%2,9), otoimmün hastalıklar 2 (%2,9) ve geçirilmiş operasyon öyküsü 1 (%1,5) hastada bulunmaktaydı.

Kontrol grubunda ise en sık görülen ek hastalık alerjik hastalıklar olup 11 (%16,2) hastada mevcuttu. Bununla birlikte otoimmün hastalıklar 2 (%2,9), psikiyatrik/nörogelişimsel hastalıklar 2 (%2,9) ve geçirilmiş operasyon öyküsü 2 (%2,9) hastada izlendi; kas-iskelet sistemi patolojisi gözlenmedi.

Fitzpatrick deri tipi dağılımı incelendiğinde vitiligo grubunda tip 1: 4 (%5,9), tip 2: 35 (%51,5), tip 3: 26 (%38,2), tip 4: 3 (%4,4) hastada; kontrol grubunda tip 1: 1 (%1,5), tip 2: 30 (%44,1), tip 3: 34 (%50,0), tip 4: 3 (%4,4) hastada saptandı. Gruplar arasında Fitzpatrick deri tipi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p = 0,357).

Güneş kremi kullananların oranı kontrol grubunda %11,8 (n=8), vitiligo grubunda %32,4 (n=22) idi. Kısmen kullananların oranı ise kontrol grubunda %19,1 (n=13), vitiligo grubunda %32,4 (n=22) olarak saptandı. Gruplar güneş kremi kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Katılımcıların klinik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Katılımcıların klinik özellikleri

		Kontrol, n (%)	**Vitiligo, n (%)**	**p**
Ek hastalık		18 (26,5)	13 (19,1)	0,307[a]
	Alerjik hastalıklar	11 (16,2)	6 (8,8)	0,195[a]
	Psikiyatrik / nörogelişimsel hastalıklar	2 (2,9)	5 (7,4)	0,441[b]
	Otoimmün hastalık	2 (2,9)	2 (2,9)	0,999[b]
	Kas-İskelet sistemi patolojisi	0 (0)	2 (2,9)	0,496[b]
	Geçirilmiş operasyon	2 (2,9)	1 (1,5)	0,999[b]
	Diğer	2 (2,9)	1 (1,5)	0,999[b]
[a] Ki-kare testi, [b] Fisher's exact test				

Tablo 3: (devam) Katılımcıların klinik özellikleri

Fitzpatrick deri tipi				
	1	1 (1,5)	4 (5,9)	0,357[a]
	2	30 (44,1)	35 (51,5)	
	3	34 (50,0)	26 (38,2)	
	4	3 (4,4)	3 (4,4)	
Güneş kremi kullanımı				
	Kullanmıyor	47 (69,1)	24 (35,3)	**<0,001[b]**
	Kullanıyor	8 (11,8)	22 (32,4)	
	Kısmen	13 (19,1)	22 (32,4)	
[a] Fisher-Freeman-Halton exact test, [b] Ki-kare testi				

Vitiligo grubunda 18 (%26,5), kontrol grubunda 11 (%16,2) hastanın ailesinde otoimmün veya inflamatuar hastalık bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p = 0,143).

Vitiligo grubunda 27 (%39,7), kontrol grubunda 8 (%11,8) hastanın ailesinde vitiligo öyküsü bulundu ve bu fark anlamlıydı (p < 0,001). Birinci derece akrabalarda vitiligo öyküsü vitiligo grubunda 10 (%14,7), kontrol grubunda 1 (%1,5) kişide görüldü ve anlamlı fark saptandı (p = 0,005). Üçüncü derece akrabalarda vitiligo öyküsü vitiligo grubunda 12 (%17,6), kontrol grubunda 4 (%5,9) kişide saptandı ve fark anlamlıydı (p = 0,033). Diğer dereceler açısından anlamlı fark izlenmedi.

Anne-baba arasında akrabalık vitiligo grubunda 10 (%14,7), kontrol grubunda 5 (%7,4) hastada bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p = 0,171).

Katılımcıların soygeçmişlerine ait özellikler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Katılımcıların soygeçmiş özellikleri

		Kontrol, n (%)	**Vitiligo, n (%)**	**p**
Ailede otoimmün/inflamatuar hastalık varlığı		11 (16,2)	18 (26,5)	0,143[a]
Vitiligo aile öyküsü		8 (11,8)	27 (39,7)	<0,001[a]
	Birinci derece	1 (1,5)	10 (14,7)	0,005[a]
	İkinci derece	2 (2,9)	4 (5,9)	0,680[b]
	Üçüncü derece	4 (5,9)	12 (17,6)	0,033[a]
	>üçüncü derece	2 (2,9)	5 (7,4)	0,441[b]
Anne - baba arasında akrabalık		5 (7,4)	10 (14,7)	0,171[a]
	Üçüncü derece	0 (0)	4 (5,9)	-
	Dördüncü derece	0 (0)	2 (2,9)	
	Beşinci derece	3 (4,4)	3 (4,4)	
	>Beşinci derece	2 (2,9)	1 (1,5)	
[a] Ki-kare testi, [b] Fisher's exact test				

4.2. VİTİLİGO HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Vitiligo başlangıç yaşı ortalama 8,8 ± 3,6 yıl, hastalık süresi ise 3,2 ± 2,6 yıl olarak bulundu.

Hastaların 59'u (%86,8) daha önce vitiligo nedeniyle ilaç kullanmıştı. Vitiligo tedavisinde topikal kalsinörin inhibitörü 59 (%86,8) ve topikal kortikosteroid 55 (%80,9) hastada kullanılmıştı. 5 (%7,4) hastada vitamin/antioksidan, 3 (%4,4) hastada bitkisel/alternatif tedavi uygulanmıştı. Vitamin D analoğu, topikal pimekrolimus ve sistemik steroid ise 1'er (%1,5) hastada kullanılmıştı. Fototerapi öyküsü hastaların 62'sinde (%91,2) bulunmazken, 4'ü (%5,9) daha önce fototerapi almış, 2'si (%2,9) halen tedavi görmekteydi. Güncel tedavi kullanan hasta sayısı 33 (%48,5) idi. Güncel tedavi alan 33 (%48,5) hastada topikal kalsinörin inhibitörü, 28 (%41,2) hastada ise topikal kortikosteroid kullanımı mevcuttu. Sistemik steroid ve vitamin/antioksidan kullanımı 1'er (%1,5) hastada saptandı.

Bilinen tetikleyici faktörü sorgulandığında en sık görülen emosyonel stres 32 (%47,1) hastada bildirildi. Bununla birlikte güneş yanığı 4 (%5,9), hastalık 3 (%4,4) ve ameliyat 3 (%4,4) hastada görüldü. İlaç, gıda, travma/kaza ve hava değişikliği ile

ilişkili tetikleyici bildirilmedi. Hastaların 26'sında (%38,2) belirgin bir tetikleyici faktör yoktu.

Vitiligo hastalarının eşlik eden bulguları değerlendirildiğinde, 68 hastanın 33'ünde (%48,5) lökotrişi, 21'inde (%30,9) halo nevüs varlığı tespit edildi.

Klinik tipe göre olguların 59'u (%86,8) non-segmental, 8'i (%11,8) segmental ve 1'i (%1,5) sınıflandırılamayan tipteydi. Alt tip dağılımı incelendiğinde 41 (%60,3) hastada jeneralize tip vitiligo bulundu. Fokal tip 11 (%16,2), segmental tip 8 (%11,8) ve akral/akrofasiyal tip 6 (%8,8) hastada görüldü. Daha nadir olarak mukozal tip 2 (%2,9), üniversal tip 1 (%1,5) ve mikst tip 1 (%1,5) hastada saptandı.

Lezyon yerleşimi değerlendirildiğinde 49 (%72,1) hastada baş-boyun bölgesinde tutulum mevcuttu. Alt ekstremite 37 (%54,4), gövde 32 (%47,1), bilateral periorbital alan 29 (%42,6) ve üst ekstremite 28 (%41,2) hastada etkilenmişti. Daha düşük oranlarda sırt 22 (%32,4), genital bölge 20 (%29,4), perioral alan 16 (%23,5), periungual alan 12 (%17,6) ve unilateral periorbital alan 11 (%16,2) hastada tutulum gösterdi.

Konfeti vitiligo ve trikrom vitiligo 2'şer (%2,9) hastada görüldü.

Tutulum vücut yüzey alanı ortalama 3,01 ± 10,17 olup medyan değer 0,76 idi. F-VASI ortalama 0,29 ± 0,58 (medyan 0,11), VASI ortalama 3,12 ± 9,75 (medyan 0,75) olarak bulundu. VIDA skor dağılımı −1: 3 (%4,4), 0: 22 (%32,4), +1: 7 (%10,3), +2: 13 (%19,1), +3: 12 (%17,6) ve +4: 11 (%16,2) şeklindeydi. VETI skoru ortalama 29,851 ± 107,275 olup medyan değer 4,890 olarak hesaplandı.

Vitiligo hastalarının klinik özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Vitiligo hastalarının klinik özellikleri

		n (%)
Vitiligo başlangıç yaşı (yıl), ortalama ± standart sapma		8,8 ± 3,6
Vitiligo hastalık süresi (yıl), ortalama ± standart sapma		3,2 ± 2,6
Vitiligo için önceden ilaç kullanımı		59 (86,8)
	Topikal kortikosteroid	55 (80,9)
	Topikal kalsinörin inhibitörü	59 (86,8)
	Vitamin D analogu	1 (1,5)
	Topikal puvasol	1 (1,5)
	Sistemik steroid	1 (1,5)
	Vitamin / antioksidan	5 (7,4)
	Bitkisel / alternatif tedavi	3 (4,4)
Fototerapi	Yok	62 (91,2)
	Daha önce almış	4 (5,9)
	Güncel alıyor	2 (2,9)
Güncel tedavi		33 (48,5)
	Topikal kortikosteroid	28 (41,2)
	Topikal kalsinörin inhibitörü	33 (48,5)
	Vitamin D analogu	0 (0)
	Topikal puvasol	0 (0)
	Sistemik steroid	1 (1,5)
	Vitamin / antioksidan	1 (1,5)
Bilinen tetikleyici	Yok	26 (38,2)
	İlaç	0 (0)
	Hastalık	3 (4,4)
	Güneş yanığı	4 (5,9)
	Emosyonel stres	32 (47,1)
	Gıda	0 (0)
	Travma / kaza	0 (0)
	Ameliyat	3 (4,4)
	Hava değişikliği	0 (0)
	Diğer	0 (0)
Lökotrişi		33(48,5)
Halo nevüs		21(30,9)
Vitiligo tipi	Non-segmental	59 (86,8)
	Segmental	8 (11,8)
	Sınıflandırılamayan	1 (1,5)

Tablo 5: (devam) Vitiligo hastalarının klinik özellikleri

Non-segmental vitiligo alt tipi		
	Jeneralize	39 (65)
	Akral / akrofasyal	6 (10)
	Üniversal	1 (1,7)
	Mukozal	2 (3,3)
	Fokal	11 (18,3)
	Mikst	1 (1,7)
Lezyon tutulum yeri		
	Baş-boyun	49 (72,1)
	Üst ekstremite	28 (41,2)
	Alt ekstremite	37 (54,4)
	Gövde	32 (47,1)
	Sırt	22 (32,4)
	Genital	20 (29,4)
	Unilateral periorbital	11 (16,2)
	Bilateral periorbital	29 (42,6)
	Perioral alan	16 (23,5)
	Periungal alan	12 (17,6)
Tutulum vücut yüzey alanı, ortalama ± standart sapma / ortanca		3,01 ± 10,17 / 0,76
F-VASI, ortalama ± standart sapma / ortanca		0,29 ± 0,58 / 0,11
VASI, ortalama ± standart sapma / ortanca		3,12 ± 9,75 / 0,75
VIDA	-1	3 (4,4)
	0	22 (32,4)
	+1	7 (10,3)
	+2	13 (19,1)
	+3	12 (17,6)
	+4	11 (16,2)
VETI, ortalama ± standart sapma / ortanca		29,851 ± 107,275 / 4,890

4.3. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde TSH düzeyi kontrol grubunda 1,932 ± 0,935 mIU/L (medyan: 1,82), vitiligo grubunda 2,116 ± 0,886 mIU/L (medyan: 2,075) idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p = 0,139). Serbest T4 düzeyi kontrol

grubunda 1,25 ± 0,14 ng/dL (medyan: 1,23), vitiligo grubunda 1,24 ± 0,17 ng/dL (medyan: 1,26) olarak saptandı (p = 0,949). T3 düzeyi ise kontrol grubunda 4,1 ± 0,58 ng/dL (medyan: 4,11), vitiligo grubunda 4,0 ± 0,56 ng/dL (medyan: 3,92) idi ve fark anlamlı değildi (p = 0,183).

Anti-tiroglobulin düzeyi kontrol grubunda 22,5 ± 25,3 IU/mL (medyan: 17,5), vitiligo grubunda 47,5 ± 109,1 IU/mL (medyan: 19) olarak bulundu; vitiligo grubunda ortalama değer daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,060). Anti-TPO düzeyi kontrol grubunda 14,63 ± 12,95 (medyan: 12,0), vitiligo grubunda ise 18,38 ± 27,95 (medyan: 12,0) olarak bulundu. Gruplar arasında anti-TPO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,881). Tiroid otoantikor pozitifliği vitiligolu hastalarda 7 (%10,3), kontrol grubunda 2 (%3) olarak bulundu; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,165).

Katılımcıların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Katılımcıların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol, Ortalama ± SS / ortanca	**Vitiligo,** Ortalama ± SS / ortanca	**p**
TSH*	1,932 ± 0,935 / 1,82	2,116 ± 0,886 / 2,075	0,139[a]
T4*	1,25 ± 0,14 / 1,23	1,24 ± 0,17 / 1,26	0,949[a]
T3*	4,1 ± 0,58 / 4,11	4 ± 0,56 / 3,92	0,183[a]
Anti-TG*	22,5 ± 25,3 / 17,5	47,5 ± 109,1 / 19	0,060[a]
Anti-TPO*	14,63 ± 12,95 / 12,0	18,38 ± 27,95 / 12,0	0,881[a]
Tiroid otoantikoru pozitifliği, n(%)	2 (3,0)	7 (10,3)	0,165[b]

*Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu.

[a] Mann-Whitney U testi, [b] Fisher's exact test

4.4. HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA OFTALMOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Refraksiyon değerleri incelendiğinde sferik ölçümler sağ gözde vitiligo grubunda 0,36 ± 1,45 (medyan: 0,5), kontrol grubunda -0,14 ± 1,52 (medyan: 0,25); sol gözde ise vitiligo grubunda 0,34 ± 1,7 (medyan: 0,5), kontrol grubunda -0,12 ± 1,61 (medyan: 0,25) olarak bulundu ve her iki göz için fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sağ $p = 0,016$; sol $p = 0,012$). Silindirik değerler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). SE, sferik değer ile silindirik değerin yarısının toplamı olarak hesaplandı. SE değerleri açısından her iki göz ayrı ayrı değerlendirildiğinde, sağ gözde kontrol grubunda ortalama SE değeri -0,35 ± 1,58 D iken, vitiligo grubunda 0,17 ± 1,55 D olarak saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$). Sol gözde ise kontrol grubunda ortalama SE değeri -0,34 ± 1,67 D, vitiligo grubunda 0,15 ± 1,76 D olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$). Düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Biyomikroskopik bulgular değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 2 olguda (%3,1), vitiligo grubunda ise 6 olguda (%9,1) en az bir biyomikroskopik bulgu saptandı; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,274$). Biyomikroskopik bulgu olarak punktat epitelyopati, blefarit, embriyotokson, konjenital katarakt mevcuttu. Bu biyomikroskopik bulguların da dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Spesifik retinal bulgulara bakıldığında ise, kontrol grubunda 5 olguda (%7,7), vitiligo grubunda 9 olguda (%13,6) bulgu saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,271$). Saptanan retinal bulgular arasında peripapiller atrofi, retina dejenerasyonu, retina pigment epiteli değişiklikleri mevcuttu. Retina dejenerasyonu başlığı altında hipopigmente dejeneratif yamalar, atrofik dejeneratif alanlar ve hiper/hipopigmente dejeneratif retinal değişiklikler yer almaktaydı. Peripapiller atrofi, retina dejenerasyonu, retina pigment epiteli değişikliklerinin dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Göz içi basınç değerleri her iki göz için gruplar arasında benzerdi ($p > 0,05$).

Schirmer testi sonuçları değerlendirildiğinde sağ gözde ölçülen değer vitiligo grubunda 14,18 ± 8,22 mm (medyan: 12), kontrol grubunda 15,2 ± 7,68 mm (medyan:

15) olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,314). Sol gözde Schirmer testi değeri vitiligo grubunda 14,58 ± 8,43 mm (medyan: 12), kontrol grubunda 16,34 ± 8,56 mm (medyan: 15) olarak ölçüldü; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,172). TBUT sağ gözde vitiligo grubunda 8,06 ± 4,47 sn (medyan: 7,5), kontrol grubunda 10,26 ± 4,56 sn (medyan: 9); sol gözde vitiligo grubunda 8,14 ± 4,59 sn (medyan: 7), kontrol grubunda 10,45 ± 4,89 sn (medyan: 9) olarak bulundu ve her iki göz için fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,007).

Santral korneal kalınlık (Pakimetri) ölçümleri ve Oxford skoru pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05). Kuru göz varlığı kontrol grubunda 35 (%53,8), vitiligo grubunda ise 45 (%68,2) olguda saptandı. Vitiligo grubunda kuru göz oranı daha yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,092)

Katılımcıların oftalmolojik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Katılımcıların oftalmolojik parametrelerinin karşılaştırılması

		Kontrol	Vitiligo	p
SFERİK-SAĞ, ortalama ± SS / ortanca		-0,14 ± 1,52 / 0,25	0,36 ± 1,45 / 0,5	0,016[a]
SFERİK-SOL, ortalama ± SS / ortanca		-0,12 ± 1,61 / 0,25	0,34 ± 1,7 / 0,5	0,012[a]
SİLİNDİRİK-SAĞ, ortalama ± SS /ortanca		-0,42 ± 0,54 / -0,25	-0,37 ± 0,5 / -0,25	0,813[a]
SİLİNDİRİK-SOL, ortalama ± SS / ortanca		-0,43 ± 0,61 / -0,25	-0,37 ± 0,52 / -0,25	0,606[a]
Sferik Eşdeğer(SE)- Sağ, ortalama ± SS / ortanca		-0,35 ± 1,58 / 0	0,17 ± 1,55 / 0,25	0,012[a]
Sferik Eşdeğer(SE)- Sol, ortalama ± SS / ortanca		-0,34 ± 1,67 / 0	0,15 ± 1,76 / 0,38	0,013[a]
Düzeltilmemiş Görme Keskinliği – Sağ, ortalama ± SS / ortanca		0,81 ± 0,32 / 1	0,87 ± 0,27 / 1	0,136[a]
Düzeltilmemiş Görme Keskinliği – Sol, ortalama ± SS / ortanca		0,81 ± 0,32 / 1	0,87 ± 0,27 / 1	0,185[a]
En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği – Sağ, ortalama ± SS / ortanca		1 ± 0,01 / 1	1 ± 0,01 / 1	0,991[a]
En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği – Sol, ortalama ± SS / ortanca		1 ± 0,02 / 1	0,99 ± 0,04 / 1	0,652[a]
Biomikroskopik bulgu, n(%)		2 (3,1)	6 (9,1)	0,274[b]
	Punktat epitelyopati	1 (1,5)	4 (6,1)	0,365[b]
	Blefarit	0 (0)	1 (1,5)	0,999[b]
	Embriyotokson	1 (1,5)	0 (0)	0,496[b]
	Konjenital katarakt	0 (0)	1 (1,5)	0,999[b]
Retinal bulgu, n(%)		5 (7,7)	9 (13,6)	0,271[c]
	Paripapiller atrofi	5 (7,7)	5 (7,6)	0,999[b]
	Retina dejenerasyonu	0 (0)	5 (7,6)	0,058[b]
	Retina pigment epiteli değişiklikleri	0 (0)	3 (4,5)	0,244[b]
Göz İçi Basınç – Sağ (mmHg), ortalama ± SS / ortanca		16,97 ± 2,72 / 17	17 ± 2,77 / 17	0,948[a]
Göz İçi Basınç – Sol (mmHg), ortalama ± SS / ortanca		16,8 ± 2,59 / 17	17,15 ± 3 / 17	0,259[a]
Schirmer-Sağ (mm), ortalama ± SS / ortanca		15,2 ± 7,68 / 15	14,18 ± 8,22 / 12	0,314[a]
Schirmer-Sol (mm), ortalama ± SS / ortanca		16,34 ± 8,56 / 15	14,58 ± 8,43 / 12	0,172[a]

[a] Mann-Whitney U testi, [b] Fisher's exact test, [c] Ki-kare testi

Tablo 7: (devam) Katılımcıların oftalmolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn) , ortalama ± SS / ortanca		10,26 ± 4,56 / 9	8,06 ± 4,47 / 7,5	0,007[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn) , ortalama ± SS / ortanca		10,45 ± 4,89 / 9	8,14 ± 4,59 / 7	0,007[a]
Pakimetri-Sağ (Mikron), ortalama ± SS / ortanca		562,55 ± 32,38 / 560	568,17 ± 28,08 / 565	0,242[a]
Pakimetri-Sol (Mikron), ortalama ± SS / ortanca		560,18 ± 31,15 / 560	566,11 ± 28,37 / 565	0,135[a]
Oxford skoru pozitif, n (%)		9(13,8)	14(21,2)	0,359[c]
Oxford Skoru-Sağ	0	59 (90,8)	57 (86,4)	0,778[d]
	1	5 (7,7)	8 (12,1)	
	2	1 (1,5)	1 (1,5)	
Oxford Skoru-Sol	0	59 (90,8)	56 (84,8)	0,367[d]
	1	6 (9,2)	8 (12,1)	
	2	0 (0)	2 (3)	
Kuru göz varlığı,n(%)		35 (%53,8)	45 (%68,2)	0,092[c]

[a] Mann-Whitney U testi, [b] Fisher's exact test, [c] Ki-kare testi, [d] Fisher-Freeman-Halton exact test

4.5. VİTİLİGO GRUBUNDA OFTALMOLOJİK PARAMETRE VE KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, sağ göz Schirmer değeri kadınlarda 13,06 ± 7,69 (medyan: 12), erkeklerde 15,30 ± 8,68 (medyan: 13) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,286). Sol göz Schirmer değeri ise kadınlarda 13,15 ± 7,37 (medyan: 12), erkeklerde 16,00 ± 9,28 (medyan: 13) olup, bu değişken açısından da anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,190).

Sağ göz TBUT değeri kadınlarda 7,67 ± 4,12 sn (medyan: 7), erkeklerde 8,45 ± 4,83 sn (medyan: 8) olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,537). Sol gözde TBUT değerleri sırasıyla 7,94 ± 4,53 sn (medyan: 7), 8,33 ± 4,71 sn (medyan: 8) olarak hesaplandı; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,713).

Kuru göz varlığı ise kadınlarda 25 (%75,8), erkeklerde 20 (%60,6) hastada bulundu; bu açıdan da anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,290). Retinal bulgu varlığı kadınlarda 4 (%12,1), erkeklerde 5 (%15,2) hastada belirlendi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,999).

Cinsiyete göre oftalmolojik parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Cinsiyete göre oftalmolojik parametrelerin değerlendirilmesi

	Cinsiyet		**p**
	Kadın (n=33)	**Erkek (n=33)**	
Schirmer-Sağ (mm)*	13,06 ± 7,69 / 12	15,30 ± 8,68 / 13	0,286[a]
Schirmer-Sol (mm)*	13,15 ± 7,37 / 12	16,00 ± 9,28 / 13	0,190[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)*	7,67 ± 4,12 / 7	8,45 ± 4,83 / 8	0,537[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)*	7,94 ± 4,53 / 7	8,33 ± 4,71 / 8	0,713[a]
Kuru göz var, n (%)	25 (75,8)	20 (60,6)	0,290[b]
Retinal bulgu var, n (%)	4 (12,1)	5 (15,2)	0,999[c]
*Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu. [a] Mann-Whitney U testi, [b] Ki-kare testi, [c] Fisher's exact test			

Klinik parametreler ile Schirmer testi ve TBUT değerleri arasındaki korelasyon analizi değerlendirildiğinde, yaş ile Schirmer sağ, Schirmer sol, TBUT sağ ve TBUT sol ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları sırasıyla r=-0,025, r=0,032, r=0,007 ve r=0,091 olup, bu değişkenler açısından da anlamlı korelasyon izlenmedi (p=0,840, p=0,801, p=0,957 ve p=0,469).

Vitiligo başlangıç yaşı ile Schirmer sağ, Schirmer sol, TBUT sağ ve TBUT sol ölçümleri için korelasyon katsayıları sırasıyla r=0,108, r=0,212, r=0,031 ve r=0,094 olarak hesaplandı; bu parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0,388, p=0,087, p=0,805 ve p=0,452). Vitiligo hastalık süresi ile Schirmer sağ, Schirmer sol, TBUT sağ ve TBUT sol ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları da sırasıyla r=-0,174, r=-0,214, r=-0,009 ve r=-0,053 olup, bu değişkenler arasında da anlamlı korelasyon bulunmadı (p=0,162, p=0,085, p=0,940 ve p=0,672).

Klinik parametrelere göre oftalmolojik parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Klinik parametrelere göre oftalmolojik parametrelerin değerlendirilmesi

	Yaş		**Başlangıç yaşı**		**Hastalık süresi**	
	Korelasyon katsayısı*	p	Korelasyon katsayısı*	p	Korelasyon katsayısı*	p
Schirmer-Sağ (mm)	-,025	,840	,108	,388	-,174	,162
Schirmer-Sol (mm)	,032	,801	,212	,087	-,214	,085
TBUT-Sağ (sn)	,007	,957	,031	,805	-,009	,940
TBUT-Sol (sn)	,091	,469	,094	,452	-,053	,672
*Spearman's rho						

VASI skoru ile GİB arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sağ göz için korelasyon katsayısı r = -0,002 (p = 0,989), sol göz için r = 0,055 (p = 0,660) olarak hesaplandı. Schirmer testi sonuçları ile VASI skoru arasında sağ gözde r = -0,046 (p = 0,713), sol gözde r = -0,095 (p = 0,448) idi. TBUT ile VASI arasındaki ilişki incelendiğinde sağ göz için r = -0,041 (p = 0,745), sol göz için r = -0,031 (p = 0,802) olarak hesaplandı. PAKİ ile VASI arasındaki ilişki sağ göz için r = -0,148 (p = 0,235), sol göz için r = -0,227 (p = 0,066) olarak bulundu. Genel olarak VASI skoru ile değerlendirilen oftalmolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Vitiligo başlangıç yaşı ile VASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (r=-0,179; p=0,143). Buna karşılık, hastalık tanı süresi ile VASI skoru arasında orta düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (r=0,353; p=0,003).

VASI skoru ile klinik ve oftalmolojik parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 10'da değerlendirilmiştir.

Tablo 10: VASI skoru ile klinik ve oftalmolojik parametreler arasındaki korelasyon analizi

	VASI	
	Korelasyon katsayısı*	**p değeri**
Göz İçi Basınç – Sağ (mmHg)	-,002	,989
Göz İçi Basınç – Sol (mmHg)	,055	,660
Schirmer-Sağ (mm)	-,046	,713
Schirmer-Sol (mm)	-,095	,448
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)	-,041	,745
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)	-,031	,802
Pakimetri-Sağ (Mikron)	-,148	,235
Pakimetri-Sol (Mikron)	-,227	,066
Vitiligo başlangıç yaşı (yıl)	-,179	,143
Vitiligo tanı süresi (yıl)	,353	,003
*Spearman's rho		

Vitiligo hastalık aktivite skoruna göre hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde, VIDA skoru 0 ve -1 olan olgular stabil grup, VIDA skoru 1 ve üzerinde olan olgular ise aktif grup olarak sınıflandırıldı. Schirmer testi ölçümleri stabil ve aktif gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Sağ göz Schirmer değeri stabil grupta 11,54 ± 5,62 (medyan: 12), aktif grupta 15,69 ± 9,11 (medyan: 13) olarak bulundu (p=0,108). Sol göz için bu değerler sırasıyla 12,67 ± 6,06 (medyan: 11,5) ve 15,67 ± 9,42 (medyan: 13,5) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,471).

TBUT değerleri de iki grup arasında benzerdi. Sağ gözde stabil grupta 6,71 ± 3,78 sn (medyan: 5), aktif grupta 8,83 ± 4,69 sn (medyan: 9) ölçüldü (p=0,089). Sol gözde ise TBUT stabil grupta 6,75 ± 3,96 sn (medyan: 6,5), aktif grupta 8,93 ± 4,78 sn (medyan: 8) olarak saptandı (p=0,070).

Kuru göz varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Stabil grupta 21 hastada (%87,5) kuru göz saptanırken, aktif grupta bu sayı 24 (%57,1) olarak bulundu (p=0,011). Retinal bulgu varlığı bakımından ise stabil ve aktif gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi; retinal bulgu stabil grupta 3 (%12,5), aktif grupta 6 (%14,3) hastada mevcuttu (p=0,999).

Vitiligo başlangıç yaşı stabil grupta 7,64 ± 3,57 yıl (medyan: 7,00), aktif grupta 9,45 ± 3,50 yıl (medyan: 10,00) olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,022). Ayrıca vitiligo tanı süresi stabil grupta 3,84 ± 2,75 yıl (medyan: 3,00), aktif grupta 2,89 ± 2,48 yıl (medyan: 2,00) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,039). VASI skoru ise stabil grupta 4,85 ± 15,66 (medyan: 0,42), aktif grupta 2,12 ± 2,97 (medyan: 0,84) olarak hesaplandı ve anlamlı farklılık göstermedi (p=0,119).

VIDA skoru ile klinik ve oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 11'de değerlendirilmiştir.

Tablo 11: VIDA skoru ile klinik ve oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması

	VIDA		**p**
	Stabil (n=24)	**Aktif (n=42)**	
Schirmer-Sağ (mm)*	11,54 ± 5,62 / 12	15,69 ± 9,11 / 13	0,108[a]
Schirmer-Sol (mm)*	12,67 ± 6,06 / 11,5	15,67 ± 9,42 / 13,5	0,471[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)*	6,71 ± 3,78 / 5	8,83 ± 4,69 / 9	0,089[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)*	6,75 ± 3,96 / 6,5	8,93 ± 4,78 / 8	0,070[a]
Kuru göz var, n (%)	21 (87,5)	24 (57,1)	0,011[b]
Retinal bulgu var, n (%)	3 (12,5)	6 (14,3)	0,999[c]
	Stabil (n=25)	**Aktif (n=43)**	
Vitiligo başlangıç yaşı (yıl)*	7,64 ± 3,57 / 7,00	9,45 ± 3,50/10,00	0,022[a]
Vitiligo tanı süresi (yıl)*	3,84 ± 2,75 / 3,00	2,89 ± 2,48 / 2,00	0,039[a]
VASI skoru*	4,85 ± 15,66 / 0,42	2,12 ± 2,97 / 0,84	0,119[a]

*Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu.

[a] Mann-Whitney U testi, [b] Ki-kare, [c] Fisher's exact test

Kuru göz tanısı, Schirmer testi <10 mm veya TBUT <10 saniye olarak kabul edildi. Tüm kuru göz saptanan hastalarda Oxford skoru pozitifti. Bu değerlendirmeye göre kuru göz saptanmayan hastalarda vitiligo hastalık süresi ortalama 2,98 ± 2,28 yıl, kuru göz saptanan hastalarda ise 3,46 ± 2,77 yıldı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p = 0,512).

VASI skoru kuru göz olmayan grupta 2,32 ± 3,58, kuru göz olan grupta 3,62 ± 11,75 olarak saptandı; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,885).

Yaş ortalaması kuru göz olmayan grupta 13,20 ± 2,93 yıl, kuru göz bulunan grupta ise 11,96 ± 3,37 yıl olarak hesaplandı; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,125). Vitiligo başlangıç yaşı kuru göz olmayan olgularda 9,90 ± 3,28 yıl, kuru göz bulunan olgularda 8,14 ± 3,67 yıl olup, kuru göz bulunan hastalarda başlangıç yaşı daha düşük olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,057).

Kuru göz varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Kuru göz varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Kuru göz		**P***
	Yok (n=21)	Var (n=45)	
VASI	2,32 ± 3,58 / 0,75	3,62 ± 11,75 / 1,00	0,885
Yaş(yıl)	13,20 ± 2,93 / 13,42	11,96 ± 3,37 / 11,67	0,125
Vitiligo başlangıç yaşı(yıl	9,90 ± 3,28 / 10,00	8,14 ± 3,67 / 7,50	0,057
Vitiligo hastalık süresi (yıl)	2,98 ± 2,28 / 2,00	3,46 ± 2,77 / 3,00	0,512
Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu. * Mann-Whitney U testi			

Retinal bulgu varlığına göre yapılan değerlendirmede VASI değeri, retinal bulgu bulunmayan grupta 2,13 ± 4,03 (medyan: 0,75), retinal bulgu bulunan grupta ise 10,03 ± 24,91 (medyan: 0,84) olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,550).

Olguların yaş dağılımı incelendiğinde, retinal bulgu olmayan grupta yaş ortalaması 12,30 ± 3,47 yıl (medyan: 12), retinal bulgu olan grupta 12,68 ± 1,54 yıl (medyan: 12,75) idi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,661). Benzer şekilde vitiligo başlangıç yaşı da gruplar arasında farklılık göstermedi; bu değer retinal bulgu olmayan grupta 8,55 ± 3,82 yıl (medyan: 8), retinal bulgu olan grupta 9,67 ± 1,87 yıl (medyan: 10) olarak saptandı (p=0,333). Hastalık süresi açısından bakıldığında ise retinal bulgu saptanmayan grupta ortalama süre 3,41 ± 2,71 yıl (medyan: 3,00), retinal bulgu bulunan grupta 2,61 ± 1,87 yıl (medyan: 2,50) olup, bu değişken için de anlamlı fark bulunmadı (p=0,520).

Retinal bulgu varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Retinal bulgu varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Retinal bulgu		**p***
	Yok (n=57)	Var (n=9)	
VASI	2,13 ± 4,03 / 0,75	10,03 ± 24,91/ 0,84	0,550
Yaş(yıl)	12,30 ± 3,47 / 12	12,68 ± 1,54 / 12,75	0,661
Vitiligo başlangıç yaşı(yıl)	8,55 ± 3,82 / 8	9,67 ± 1,87 / 10	0,333
Vitiligo hastalık süresi (yıl)	3,41 ± 2,71 / 3,00	2,61 ± 1,87 / 2,50	0,520
Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu. *Mann-Whitney U testi			

Vitiligo klinik tipleri ile kuru göz varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kuru göz jeneralize tipteki hastaların 26'sında (%66,7), akral/akrofasiyal tipteki hastaların 3'ünde (%50), üniversal tipteki hastaların 1'inde (%100), mukozal tipteki hastaların 2'sinde (%100), fokal tipteki hastaların 8'inde (%72,7), segmental tipteki hastaların 7'sinde (%87,5) görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tutulum paternlerine göre retinal bulgu varlığı değerlendirildiğinde, jeneralize tutulum olmayan olgularda retinal bulgu 3 (%11,1), jeneralize tutulumu olan olgularda ise 6 (%15,4) hastada saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,727). Akral/akrofasiyal tutulum bulunmayan grupta retinal bulgu 8 (%13,3), bulunan grupta 1 (%16,7) hastada bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,999). Üniversal tutulum olmayan olgularda retinal bulgu varlığı 8 (%12,3) hastada mevcutken, üniversal tutulum bulunan 1 olguda retinal bulgu mevcuttu (%100); buna karşın gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,136). Mukozal tutulum olmayan grupta retinal bulgu 9 (%14,1), mukozal tutulumu olan grupta ise 0 (%0) hastada izlendi ve anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,999). Fokal tutulum bulunmayan olgularda retinal bulgu 9 (%16,4), fokal tutulumu olanlarda 0 (%0) olarak saptandı; bu değişken açısından da anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,337). Segmental tutulum olmayan grupta retinal bulgu 8 (%13,8), segmental tutulumu olan grupta 1 (%12,5) hastada bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,999).

Mikst tutulum paternine sahip olmayan olgularda retinal bulgu 9 (%13,8) hastada izlenirken, mikst tutulumu olan 1 hastada da retinal bulgu saptanmadı; bu karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,999).

Vitiligo klinik tiplerinin kuru göz ve retinal bulgu varlığı ile ilişkisi Tablo 14'te değerlendirilmiştir.

Tablo 14: Vitiligo klinik tiplerinin kuru göz ve retinal bulgu varlığı ile ilişkisi

		Kuru göz		**p**	**Retinal bulgu**		**p**
		Yok	Var		Yok	Var	
Jeneralize	Yok	8 (29,6)	19 (70,4)	0,751[a]	24 (88,9)	3 (11,1)	0,727[b]
	Var	13 (33,3)	26 (66,7)		33 (84,6)	6 (15,4)	
Akral / akrofasiyal	Yok	18 (30)	42 (70)	0,373[b]	52 (86,7)	8 (13,3)	0,999[b]
	Var	3 (50)	3 (50)		5 (83,3)	1 (16,7)	
Üniversal	Yok	21 (32,3)	44 (67,7)	0,999[b]	57 (87,7)	8 (12,3)	0,136[b]
	Var	0 (0)	1 (100)		0 (0)	1 (100)	
Mukozal	Yok	21 (32,8)	43 (67,2)	0,999[b]	55 (85,9)	9 (14,1)	0,999[b]
	Var	0 (0)	2 (100)		2 (100)	0 (0)	
Fokal	Yok	18 (32,7)	37 (67,3)	0,999[b]	46 (83,6)	9 (16,4)	0,337[b]
	Var	3 (27,3)	8 (72,7)		11 (100)	0 (0)	
Segmental	Yok	20 (34,5)	38 (65,5)	0,419[b]	50 (86,2)	8 (13,8)	0,999[b]
	Var	1 (12,5)	7 (87,5)		7 (87,5)	1 (12,5)	
Miks	Yok	20 (30,8)	45 (69,2)	0,318[b]	56 (86,2)	9 (13,8)	0,999[b]
	Var	1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	

[a] Ki-kare testi; [b] Fisher's exact test

Tutulum paternlerine göre Schirmer testi değerleri incelendiğinde, jeneralize tutulum olmayan olgularda sağ göz Schirmer değeri 13,59 ± 8,26 (medyan: 12), jeneralize tutulumu olanlarda 14,59 ± 8,27 (medyan: 13) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,570). Sol göz Schirmer değeri ise sırasıyla 14,59 ± 8,55 (medyan: 12) ve 14,56 ± 8,46 (medyan: 12) olup, bu değişken açısından da anlamlı fark izlenmedi (p=0,922). Akral/akrofasiyal tutulum bulunmayan grupta sağ göz Schirmer değeri 13,78 ± 7,95 (medyan: 12), bu tutulum paternine sahip olgularda 18,17 ± 10,5 (medyan: 13,5) olarak saptandı; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,308). Sol göz için bu değerler sırasıyla 14,10 ± 8,07 (medyan: 12) ve 19,33 ± 11,22 (medyan: 17,5) olup, anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,258). Üniversal

tutulum olmayan olgularda sağ ve sol göz Schirmer değerleri sırasıyla 14,25 ± 8,26 (medyan: 12) ve 14,63 ± 8,49 (medyan: 12) olarak bulundu. Üniversal tutulumu olan olguda bu değerler sağ göz için 10, sol göz için 11 olarak ölçüldü ve her iki göz açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,758 ve p=0,879). Mukozal tutulum olmayan grupta sağ göz Schirmer değeri 14,44 ± 8,21 (medyan: 12,5), mukozal tutulumu olan grupta 6,00 ± 1,41 (medyan: 6) olarak bulundu; gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,076). Sol göz Schirmer değeri ise sırasıyla 14,67 ± 8,54 (medyan: 12) ve 11,50 ± 3,54 (medyan: 11,5) olup, anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,784). Fokal tutulum bulunmayan olgularda sağ göz Schirmer değeri 14,65 ± 8,24 (medyan: 13), fokal tutulumu olanlarda 11,82 ± 8,05 (medyan: 12) olarak saptandı; bu fark anlamlı değildi (p=0,231). Sol gözde ise değerler sırasıyla 14,95 ± 8,38 (medyan: 13) ve 12,73 ± 8,86 (medyan: 12) olup, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,357). Segmental tutulum olmayan grupta sağ göz Schirmer değeri 14,53 ± 8,47 (medyan: 12), segmental tutulumu olan grupta 11,63 ± 5,85 (medyan: 11) olarak bulundu ve anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,473). Sol göz Schirmer değeri ise sırasıyla 14,74 ± 8,74 (medyan: 12) ve 13,38 ± 6,12 (medyan: 12) olup, bu değişken açısından da anlamlı fark izlenmedi (p=0,914). Mikst tutulum paternine sahip olmayan olgularda sağ göz Schirmer değeri 14,02 ± 8,17 (medyan: 12), mikst tutulumu olan olguda ise 25 olarak ölçüldü (p=0,273). Sol göz Schirmer değeri ise mikst tutulum olmayan grupta 14,49 ± 8,47 (medyan: 12), mikst tutulumu olan olguda 20 olarak bulundu ve her iki göz için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,455).

Vitiligo klinik tiplerine göre Schirmer testi (mm) değerlerinin karşılaştırılması Tablo 15'te değerlendirilmiştir.

Tablo 15: Vitiligo klinik tiplerine göre Schirmer testi (mm) değerlerinin karşılaştırılması

		SCHIRMER – Sağ (mm)	p*	SCHIRMER – Sol (mm)	p*
Jeneralize	Yok	13,59 ± 8,26 / 12	0,570	14,59 ± 8,55 / 12	0,922
	Var	14,59 ± 8,27 / 13		14,56 ± 8,46 / 12	
Akral / akrofasyal	Yok	13,78 ± 7,95 / 12	0,308	14,10 ± 8,07 / 12	0,258
	Var	18,17 ± 10,5 / 13,5		19,33 ± 11,22 / 17,5	
Üniversal	Yok	14,25 ± 8,26 / 12	0,758	14,63 ± 8,49 / 12	0,879
	Var	10		11	
Mukozal	Yok	14,44 ± 8,21 / 12,5	0,076	14,67 ± 8,54 / 12	0,784
	Var	6,00 ± 1,41 / 6		11,50 ± 3,54 / 11,5	
Fokal	Yok	14,65 ± 8,24 / 13	0,231	14,95 ± 8,38 / 13	0,357
	Var	11,82 ± 8,05 / 12		12,73 ± 8,86 / 12	
Segmental	Yok	14,53 ± 8,47 / 12	0,473	14,74 ± 8,74 / 12	0,914
	Var	11,63 ± 5,85 / 11		13,38 ± 6,12 / 12	
Miks	Yok	14,02 ± 8,17 / 12	0,273	14,49 ± 8,47 / 12	0,455
	Var	25		20	
*Mann-Whitney U testi					

Tutulum paternlerine göre TBUT değerleri değerlendirildiğinde, jeneralize tutulum olmayan olgularda sağ göz TBUT değeri 7,89 ± 4,25 sn (medyan: 8), jeneralize tutulumu olanlarda 8,18 ± 4,67 sn (medyan: 7) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,870). Sol göz TBUT değeri ise sırasıyla 8,37 ± 4,63 sn (medyan: 8) ve 7,97 ± 4,61 sn (medyan: 7) olup, bu değişken açısından da anlamlı fark izlenmedi (p=0,738). Akral/akrofasiyal tutulum bulunmayan grupta sağ göz TBUT değeri 7,83 ± 4,43 sn (medyan: 7), bulunan olgularda ise 10,33 ± 4,63 sn (medyan: 10,5) olarak saptandı; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,222). Sol göz için bu değerler sırasıyla 7,93 ± 4,53 sn (medyan: 7) ve 10,17 ± 5,12 sn (medyan: 9,5) olup, anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,267). Üniversal tutulum olmayan olgularda sağ ve sol göz TBUT değerleri sırasıyla 8,09 ± 4,50 sn (medyan: 8) ve 8,12 ± 4,63 sn (medyan: 7) olarak bulundu. Üniversal tutulumu olan olguda bu değerler sağ göz için 6 sn, sol göz için 9 sn olarak ölçüldü ve her iki göz açısından da istatistiksel

olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,848 ve p=0,727). Mukozal tutulum olmayan grupta sağ göz TBUT değeri 8,17 ± 4,50 sn (medyan: 8), mukozal tutulumu olan grupta 4,50 ± 0,71 sn (medyan: 4,5) olarak bulundu; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,319). Sol göz TBUT değeri ise sırasıyla 8,20 ± 4,64 sn (medyan: 7) ve 6,00 ± 1,41 sn (medyan: 6) olup, anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,583). Fokal tutulum bulunmayan olgularda sağ göz TBUT değeri 8,16 ± 4,60 sn (medyan: 8), fokal tutulumu olanlarda 7,55 ± 3,93 sn (medyan: 6) olarak saptandı ve bu fark anlamlı değildi (p=0,863). Sol gözde ise değerler sırasıyla 7,98 ± 4,57 sn (medyan: 7) ve 8,91 ± 4,85 sn (medyan: 8) olup, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,505). Segmental tutulum olmayan grupta sağ göz TBUT değeri 8,28 ± 4,46 sn (medyan: 7,5), segmental tutulumu olan grupta 6,50 ± 4,57 sn (medyan: 5,5) olarak bulundu ve anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,203). Sol göz TBUT değeri ise sırasıyla 8,47 ± 4,62 sn (medyan: 8) ve 5,75 ± 3,81 sn (medyan: 4,5) olup, bu değişken açısından da anlamlı fark izlenmedi (p=0,069). Mikst tutulum paternine sahip olmayan olgularda sağ göz TBUT değeri 8,03 ± 4,50 sn (medyan: 7), mikst tutulumu olan olguda ise 10 sn olarak ölçüldü (p=0,667). Sol göz TBUT değeri ise mikst tutulum olmayan grupta 8,08 ± 4,60 sn (medyan: 7), mikst tutulumu olan olguda 12 sn olarak bulundu ve her iki göz için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,455).

Vitiligo klinik tiplerine göre gözyaşı kırılma zamanı (sn) değerlerinin karşılaştırılması Tablo 16'da değerlendirilmiştir.

Tablo 16: Vitiligo klinik tiplerine göre gözyaşı kırılma zamanı (sn) değerlerinin karşılaştırılması

		Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)	p*	Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)	p*
Jeneralize	Yok	7,89 ± 4,25 / 8	0,870	8,37 ± 4,63 / 8	0,738
	Var	8,18 ± 4,67 / 7		7,97 ± 4,61 / 7	
Akral / akrofasyal	Yok	7,83 ± 4,43 / 7	0,222	7,93 ± 4,53 / 7	0,267
	Var	10,33 ± 4,63 / 10,5		10,17 ± 5,12 / 9,5	
Üniversal	Yok	8,09 ± 4,50 / 8	0,848	8,12 ± 4,63 / 7	0,727
	Var	6		9	
Mukozal	Yok	8,17 ± 4,50 / 8	0,319	8,20 ± 4,64 / 7	0,583
	Var	4,50 ± 0,71 / 4,5		6,00 ± 1,41 / 6	
Fokal	Yok	8,16 ± 4,60 / 8	0,863	7,98 ± 4,57 / 7	0,505
	Var	7,55 ± 3,93 / 6		8,91 ± 4,85 / 8	
Segmental	Yok	8,28 ± 4,46 / 7,5	0,203	8,47 ± 4,62 / 8	0,069
	Var	6,50 ± 4,57 / 5,5		5,75 ± 3,81 / 4,5	
Miks	Yok	8,03 ± 4,50 / 7	0,667	8,08 ± 4,60 / 7	0,455
	Var	10		12	
*Mann-Whitney U testi					

Periorbital tutulumu olmayan hastalarda sağ göz Schirmer testi değeri 12,78 ± 6,41 mm (medyan: 12), periorbital tutulumu olan hastalarda 15,15 ± 9,22 / 13 mm (medyan: 12) olarak saptandı (p = 0,464). Sol göz Schirmer testi değeri periorbital tutulumu olmayan grupta 14,52 ± 7,09 mm (medyan: 14), tutulum olan grupta 14,62 ± 9,34 mm (medyan: 11) idi (p = 0,561).

Gözyaşı kırılma zamanı değerlendirildiğinde sağ gözde periorbital tutulumu olmayan hastalarda 7,85 ± 4,26 saniye (medyan: 8), tutulum olan hastalarda 8,21 ± 4,66 saniye (medyan: 7) olarak bulundu (p = 0,849). Sol göz için TBUT değeri periorbital tutulumu olmayan grupta 8,15 ± 4,44 saniye (medyan: 7), tutulum olan grupta 8,13 ± 4,75 saniye (medyan: 7) idi (p = 0,854).

Retinal bulgu varlığı periorbital tutulumu olmayan grupta 3 (%11,1), periorbital tutulumu olan grupta 6 (%15,4) hastada saptandı (p=0,727). Benzer şekilde kuru göz varlığı da iki grupta yakın oranlarda bulundu; bu oran periorbital tutulumu

olmayanlarda %70,4 (n=19), periorbital tutulumu olanlarda ise %66,7 (n=26) idi ve fark anlamsızdı (p=0,751).

Periorbital tutulum varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 17'de değerlendirilmiştir.

Tablo 17: Periorbital tutulum varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Periorbital tutulum		**p**
	Yok(n:27)	**Var(n:39)**	
Schirmer-Sağ (mm)*	12,78 ± 6,41 / 12	15,15 ± 9,22 / 13	0,464[a]
Schirmer-Sol (mm)*	14,52 ± 7,09 / 14	14,62 ± 9,34 / 11	0,561[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)*	7,85 ± 4,26 / 8	8,21 ± 4,66 / 7	0,849[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)*	8,15 ± 4,44 / 7	8,13 ± 4,75 / 7	0,854[a]
Kuru göz var, n (%)	19 (70,4)	26 (66,7)	0,751[b]
Retina bulgu var, n (%)	3 (11,1)	6 (15,4)	0,727[c]

*Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu

[a] Mann-Whitney U; [b] Ki-kare testi; [c] Fisher's exact test

Vitiligo hastalarında kirpikte poliozis varlığına göre yapılan değerlendirmede, sağ göz Schirmer değeri kirpikte poliozis olmayan grupta 14,78 ± 8,21 mm (medyan: 13), kirpikte poliozis olan grupta 8,17 ± 5,81 mm (medyan: 6) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,030). Sol göz Schirmer değeri ise sırasıyla 15,17 ± 8,52 mm (medyan: 13) ve 8,67 ± 4,76 mm (medyan: 7) olup, bu değişken açısından da anlamlı farklılık izlendi (p=0,030).

Sağ göz TBUT değeri kirpikte poliozis olmayan olgularda 8,17 ± 4,51 sn (medyan: 8), kirpikte poliozis olan olgularda 7,00 ± 4,29 sn (medyan: 5,5) olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,523). Sol göz TBUT değeri de sırasıyla 8,27 ± 4,63 sn (medyan: 7) ve 6,83 ± 4,36 sn (medyan: 5,5) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,459).

Retinal bulgu varlığı kirpikte poliozis olmayan grupta 9 (%15,0) hastada bulunurken, kirpikte poliozis olan grupta hiçbir hastada bulunmadı ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,585). Kuru göz varlığı ise sırasıyla 39 (%65,0) ve 6 (%100,0) hastada mevcut olup, bu açıdan da anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,166).

Vitiligo hastalarında kirpikte poliozis varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 18'de değerlendirilmiştir.

Tablo 18: Vitiligo hastalarında kirpikte poliozis varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Kirpikte poliozis yok (n=60)	**Kirpikte poliozis var (n=6)**	**p**
Schirmer-Sağ (mm)*	14,78 ± 8,21 / 13	8,17 ± 5,81 / 6	0,030[a]
Schirmer-Sol (mm)*	15,17 ± 8,52 / 13	8,67 ± 4,76 / 7	0,030[a]
TBUT-Sağ (sn)*	8,17 ± 4,51 / 8	7,00 ± 4,29 / 5,5	0,523[a]
TBUT-Sol (sn)*	8,27 ± 4,63 / 7	6,83 ± 4,36 / 5,5	0,459[a]
Kuru göz var, n (%)	39 (65,0)	6 (100,0)	0,166[b]
Retinal bulgu var, n (%)	9 (15,0)	0 (0,0)	0,585[b]
*Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu [a] Mann-Whitney U; [b] Fisher's exact test			

Otoimmün hastalık varlığına göre yapılan değerlendirmede, sağ göz Schirmer değeri otoimmün hastalık olmayan grupta 14,16 ± 8,33 (medyan: 12), otoimmün hastalık bulunan grupta 15,00 ± 4,24 (medyan: 15) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,613). Sol göz Schirmer değeri ise sırasıyla 14,75 ± 8,49 (medyan: 12,5) ve 9,00 ± 4,24 (medyan: 9) olup, bu değişken açısından da anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,312).

Sağ göz TBUT değeri otoimmün hastalık olmayan grupta 8,03 ± 4,54 sn (medyan: 7), otoimmün hastalık bulunan grupta 9,00 ± 1,41 sn (medyan: 9) olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,612). Sol gözde TBUT değerleri sırasıyla 8,22 ± 4,62 sn (medyan: 7) ve 5,50 ± 3,54 sn (medyan: 5,5) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,463).

Retinal bulgu varlığı otoimmün hastalık olmayan grupta 9 (%14,1) hastada bulunurken, otoimmün hastalık bulunan grupta hiçbir hastada yoktu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,999). Kuru göz varlığı ise sırasıyla 43 (%67,2) ve 2 (%100,0) hastada olup, bu açıdan da anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,999).

Vitiligo grubunda otoimmün hastalık varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 19'da değerlendirilmiştir.

Tablo 19: Vitiligo grubunda otoimmün hastalık varlığına göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Otoimmün Hastalık		**p**
	Yok (n=64)	**Var (n=2)**	
Schirmer-Sağ (mm)*	14,16 ± 8,33 / 12	15,00 ± 4,24 / 15	0,613[a]
Schirmer-Sol (mm)*	14,75 ± 8,49 / 12,5	9,00 ± 4,24 / 9	0,312[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)*	8,03 ± 4,54 / 7	9,00 ± 1,41 / 9	0,612[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)*	8,22 ± 4,62 / 7	5,50 ± 3,54 / 5,5	0,463[a]
Retinal bulgu var, n (%)	9 (14,1)	0 (0,0)	0,999[b]
Kuru göz var, n (%)	43 (67,2)	2 (100,0)	0,999[b]
*Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu. [a] Mann-Whitney U, [b] Fisher's exact test			

Vitiligoda tiroid otoantikor pozitifliğine göre yapılan değerlendirmede, sağ göz Schirmer değeri tiroid otoantikor negatif grupta 14,69 ± 8,37 (medyan: 13), pozitif grupta ise 8,14 ± 4,30 (medyan: 6) olarak bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,006). Sol göz Schirmer testi değerleri ise otoantikor negatif grupta 15,24 ± 8,60 (medyan: 13), pozitif grupta 9,00 ± 3,87 (medyan: 7) olup, gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0,004).

Gözyaşı kırılma zamanı açısından da tiroid otoantikor pozitif olan olgularda daha düşük değerler saptandı. Sağ göz için bu süre otoantikor negatif grupta 8,37 ± 4,54 sn (medyan: 8), pozitif grupta 5,43 ± 2,88 sn (medyan: 6) idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,039). Sol gözde de benzer şekilde, negatif grupta 8,46 ± 4,65 sn (medyan: 7), pozitif grupta 5,43 ± 3,15 sn (medyan: 3) olarak saptandı (p=0,048).

Retinal bulgu varlığı tiroid otoantikor negatif vitiligo hastalarında 7 (%11,9), pozitif olanlarda ise 2 (%28,6) hastada izlendi; iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,241). Kuru göz sıklığı ise otoantikor negatif grupta 38 (%64,4), pozitif grupta 7 (%100) hastada saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,087).

Kontrol grubunda tiroid otoantikor pozitifliğine göre yapılan değerlendirmede ise Schirmer testi, TBUT, retinal bulgu varlığı ve kuru göz sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Vitiligo ve kontrol grubunda tiroid otoantikor pozitifliğine göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Vitiligo ve kontrol grubunda tiroid otoantikor pozitifliğine göre oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Vitiligoda Tiroid Otoantikorları		**p**
	Negatif (n=59)	**Pozitif (n=7)**	
Schirmer-Sağ (mm)*	14,69 ± 8,37 / 13	8,14 ± 4,30 / 6	0,006[a]
Schirmer-Sol (mm)*	15,24 ± 8,60 / 13	9,00 ± 3,87 / 7	0,004[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)*	8,37 ± 4,54 / 8	5,43 ± 2,88 / 6	0,039[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)*	8,46 ± 4,65 / 7	5,43 ± 3,15 / 3	0,048[a]
Retinal bulgu var, n (%)	7 (11,9)	2 (28,6)	0,241[b]
Kuru göz var, n (%)	38 (64,4)	7(100)	0,087[b]
	Kontrol Grubunda Tiroid Otoantikorları		**p**
	Negatif (n=62)	**Pozitif (n=2)**	
Schirmer-Sağ (mm)*	15,24 ± 7,85 / 15	14,00 ± 4,24 / 14	0,999[a]
Schirmer-Sol (mm)*	16,29 ± 8,69 / 15	17,50 ± 9,19 / 17,5	0,757[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sağ (sn)*	10,29 ± 4,64 / 9	11,50 ± 0,71 / 11,5	0,727[a]
Gözyaşı Kırılma Zamanı-Sol (sn)*	10,45 ± 4,94 / 9	13,00 ± 0,00 / 13	0,473[a]
Retinal bulgu var, n (%)	5 (8,1)	0 (0,0)	0,999[b]
Kuru göz var, n (%)	34 (54,8)	0 (0,0)	0,216[b]

*Veriler ortalama ± standart sapma / medyan olarak sunuldu.

[a] Mann-Whitney U testi, [b] Fisher's exact test

5. TARTIŞMA

Vitiligo, deride, mukozalarda veya kıllarda melanositlerin kaybı sonucu gelişen; iyi sınırlı, skuamsız, depigmente makül ve yamalarla karakterize, edinsel ve genellikle kronik seyirli bir pigmentasyon bozukluğudur(1,2). Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte günümüzde multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık zemininde tetiklenen immünolojik mekanizmalar başta olmak üzere oksidatif stres, melanosit adezyon defektleri ve nöral faktörlerin rol oynadığı; bu süreçlerin nihayetinde melanosit hasarı ve kaybıyla sonuçlandığı düşünülmektedir (3). Melanositlerin yalnızca epidermiste değil, aynı zamanda uveal trakt (iris, siliyer cisim ve koroid) ile retina pigment epitelinde de bulunması, vitiligonun yalnızca kutanöz bir hastalık olmadığını; oküler yapıları da etkileyebileceğini düşündürmektedir (11).

Çocukluk çağı vitiligosunda cinsiyet dağılımına ilişkin literatürde net bir üstünlük bildirilememektedir. Hindistan, Amerika, Yunanistan, Fransa ve Brezilya'dan bildirilen bazı çalışmalarda kız predominansı (%57–66) rapor edilmiştir (155–160). Buna karşın Kore, Çin ve Ürdün gibi farklı popülasyonlardan yapılan çalışmalarda her iki cinsiyet arasında benzer oranlar saptanmıştır (161–163). Çalışmamızda vitiligo grubunda kız oranı %51,5, erkek oranı %48,5 olarak bulunmuş ve cinsiyet dağılımı açısından belirgin bir üstünlük izlenmemiştir. Bu bulgularımız, cinsiyet açısından belirgin bir predominans olmadığını bildiren çalışmalarla uyum göstermektedir. Literatürde bildirilen farklı sonuçlar; coğrafi özellikler, örneklem büyüklüğü, başvuru merkezlerinin özellikleri, başvuru yanlılığı ve kültürel faktörlerle ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda vitiligo ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,491).

Literatürde çocukluk çağı vitiligosunda ortalama hastalık başlangıç yaşının 6-11,5 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (164). Çalışmamızda ortalama hastalık başlangıç yaşı 8,8 ± 3,6 yıl olup literatürde bildirilen aralıkla uyumludur. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde ortalama başvuru yaşı ise 12,4 ± 3,2 yıl olarak saptandı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,925).

Literatürde pediatrik vitiligo hastalarında hastalık süresinin ortalama 1,5 yıl ile 3,7 ± 3,6 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (165–167). Çalışmamızda vitiligo tanı süresi ortalama 3,2 ± 2,6 yıl olarak saptanmış olup literatürde bildirilen aralık ile uyumludur.

Çalışmamızda eşlik eden otoimmün hastalık varlığı vitiligo ve kontrol gruplarında aynı oranda saptanmıştır (%2,9'a karşı %2,9; p=0,999). Bu bulgu, pediatrik vitiligoda otoimmün komorbiditelerin erişkin serilere kıyasla daha sınırlı olabileceğini düşündüren literatürle uyumludur (159). Nitekim çocukluk çağı vitiligosuna ilişkin 625 çocuğu kapsayan geniş bir seride eşlik eden otoimmün hastalık oranı %1,3 olarak bildirilmiş, bir başka pediatrik vaka serisinde ise eşlik eden herhangi bir otoimmün bozukluk saptanmamıştır (159). Buna karşılık, güncel bir pediatrik derlemede otoimmün hastalık oranının vitiligolu çocuklarda %11,5, kontrollerde %1,3 olarak bildirildiği ve anlamlı bir fark olduğu vurgulanmıştır (168). Bu farklılıklar, çalışma popülasyonlarının özellikleri, otoimmün hastalık tanımındaki değişkenlik ve pediatrik olgularda komorbidite spektrumunun daha dar olması ile ilişkili olabilir.

Güneş kremi kullanımı vitiligo grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur; vitiligo grubunda hiç kullanmayanların oranı daha düşükken, kullanan ve kısmen kullananların oranı daha yüksektir (p<0,001). Bu bulgu, vitiligolu bireylerde depigmente alanların ultraviyole hasarına daha duyarlı olması nedeniyle fotoproteksiyon farkındalığının artmış olabileceğini düşündürmektedir. Bulgumuz literatürde benzer şekilde, vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla günlük güneş kremi kullanımının ve dış ortamda güneşten korunma davranışlarının daha yüksek olduğu bildirilen çalışmalarla uyumludur (169).

Literatürde vitiligo hastalarında pozitif aile öyküsü oranı farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Gopal ve ark. %36 oranında aile öyküsü bildirirken, Alenzi ve ark.'nın çalışmasında aile öyküsü oranı %65,2 olarak bildirilmiştir (170,171). Pediatrik serilerde yapılan çalışmalarda ise Nicolaidou ve ark. aile öyküsü oranını %33, Cavaldante ve ark. %18,5, Halder ve ark. %70, Pricic ve ark. %46 olarak rapor etmiştir (172–175). Buna karşın çalışmamızda vitiligo grubunda pozitif aile öyküsü oranı %39,7 olarak bulunmuş olup literatürde bildirilen çoğu çalışma ile uyumludur. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla aile öyküsü varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p<0,001). Birinci derece (p=0,005) ve üçüncü

derece (p=0,033) akrabalarda anlamlı farklılık izlenirken, ikinci derece (p=0,680) akrabalarda anlamlı fark saptanmadı. İkinci derece akrabalarda istatistiksel anlamlılık elde edilememesi, bu gruptaki hasta sayısının görece düşük olması ile ilişkili olabilir. Bulgularımız, vitiligonun ailesel kümelenme gösteren ve genetik yatkınlık zemininde gelişen bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

Literatürde NSV, SV'ye göre belirgin olarak daha sık görülmektedir. Çocukluk çağı vitiligo hastalarıyla ilgili yapılan çalışmalarda non-segmental/segmental oranının 3,5:1 ile 14,7:1 arasında değiştiği bildirilmektedir (172,173,176). Çalışmamızda NSV oranı %86,8, SV oranı ise %11,8 olarak saptanmış olup non-segmental/segmental oranı 7,4:1'dir. Bu oran literatürde bildirilen değerler ile uyumlu bulunmuş olup pediatrik yaş grubunda NSV'nin baskın klinik form olduğunu desteklemektedir. Pediatrik vitiligo popülasyonunda yapılan bir meta-analizde NSV alt tipleri incelendiğinde en sık jeneralize tipin görüldüğü, bunu sırasıyla fokal ve akrofasiyal tiplerin izlediği bildirilmektedir (164). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık alt tip jeneralize vitiligo olup, bunu fokal ve akrofasyal tipler takip etti. Bu bulgular, NSV alt tiplerinin dağılımı açısından literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda vitiligo hastaları tutulum yeri açısından değerlendirildiğinde en sık tutulum bölgesi baş-boyun (%72,1) olup, bunu alt ekstremite (%54,4) ve gövde (%47,1) takip etti. Literatürde de benzer şekilde en sık tutulum bölgesinin baş-boyun olduğu, bunu alt ekstremite ve gövde tutulumunun izlediği bildirilmektedir (177,178). Lin ve ark.'nın çalışmasında baş-boyun tutulumu %73, Cho ve ark.'nın çalışmasında %58,8 ve Martins ve ark.'nın çalışmasında %44,2 olarak rapor edilmiştir (178–180). Çalışmamızda saptanan baş-boyun tutulum oranı bazı çalışmalara göre yüksek olmakla birlikte literatürde bildirilen değerler ile benzerlik göstermektedir.

Vitiligo olgularında hastalık yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla VASI skoru sıklıkla kullanılmaktadır. Zahra ve ark.'nın çocukluk çağı vitiligo hastalarıyla yaptığı 256 hastalık çalışmasında ortalama VASI skoru 1,64 olarak bildirilirken, Kayal ve ark.'nın 109 çocuk hastanın bulunduğu çalışmasında ortalama VASI skoru 4,05 olarak rapor edilmiştir (177,181). Çalışmamızda VASI ortalaması 3,12 ± 9,75, medyan değeri ise 0,75 olarak saptandı. Elde edilen ortalama değer literatürde bildirilen pediatrik çalışmaların arasında yer almakta olup benzer düzeydedir. Standart sapmanın yüksek ve medyan değerin ortalamadan düşük olması,

hasta grubunda hastalık yaygınlığının heterojen dağılım gösterdiğini ve az sayıda yaygın tutulumlu olgunun ortalamayı yükselttiğini düşündürmektedir. Bu durum pediatrik vitiligoda genellikle sınırlı tutulum görülmesine karşın bazı olgularda daha yaygın hastalık izlenebilmesi ile uyumludur.

Vitiligo hastalık aktivite skoru, hastalığın son dönemdeki progresyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan altı basamaklı bir ölçektir; +1 ile +4 arasındaki skorlar aktif hastalığı, 0 ve −1 skorları ise stabil hastalığı ifade etmektedir (182–184). Çalışmamızda hastaların %63,2'sinde aktif, %36,8'inde ise stabil hastalık saptanmıştır. Pediatrik vitiligo serilerinde de VIDA skoruna göre hastalığın sıklıkla aktif fazda seyrettiği bildirilmiştir (182,185). Bulgularımız, çocukluk çağı vitiligosunda hastalığın dinamik bir seyir gösterebildiğini ve hastaların önemli bir kısmında progresyonun devam ettiğini düşündürmektedir.

Çocuk popülasyonlarında vitiligo ile tiroid otoantikor pozitifliği arasındaki ilişkiye dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Vitiligolu çocukları içeren üç kontrollü çalışmada serum tiroid otoantikor (anti-TPO ve/veya anti-TG) pozitifliği sırasıyla %12, %8 ve %5,7 olarak bildirilmiş; kontrol gruplarında ise bu oranlar %0 olarak rapor edilmiş ve vitiligo grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (165,174,186). Kontrol grubu içermeyen iki çalışmada ise vitiligolu çocuklarda tiroid otoantikor pozitifliği %10,5 ve %9,5 olarak bildirilmiştir (187,188).

Çalışmamızda tiroid otoantikor pozitifliği vitiligo grubunda %10,3 olarak saptanmış olup literatürde bildirilen pediatrik oranlarla uyumludur. Kontrol grubunda ise bu oran %3,0 olarak bulundu. Türkiye'de 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada tiroid otoantikor pozitifliği %3,6 olarak bildirildiği göz önüne alındığında, kontrol grubumuzdaki oran da genel popülasyon verileri ile paralellik göstermektedir (189). Çalışmamızda vitiligo grubunda daha yüksek oran izlenmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,165). Bu durum, örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması ve diğer çalışmalara göre kontrol grubunda beklenen düzeyde otoantikor pozitifliği gözlemlenmesi ile ilişkili olabilir. Bulgularımız, çocukluk çağı vitiligosunda tiroid otoantikor pozitifliğinin artış gösterebileceğini ancak bu artışın her zaman istatistiksel anlamlılığa ulaşmayabileceğini düşündürmektedir.

Vitiligo, derideki fonksiyonel melanositlerin kaybıyla karakterize sistemik bir otoimmün bozukluk olup, bu sürecin yalnızca deriyle sınırlı kalmadığı ve aynı embriyolojik kökeni paylaşan gözdeki pigment hücrelerini de hedef alabildiği bildirilmektedir(171,190,191). Gözün uveal traktı (iris, koroid, siliyer cisim) ile retina pigment epiteli, derideki melanositleri ortadan kaldıran CD8+ sitotoksik T hücreleri ve IFN-γ gibi inflamatuar sitokinlerin etkisiyle hasara uğrayabilmektedir(191–193). Bu yıkım sürecinin, koroid tabakasında incelme, iriste hipopigmentasyon ve fundus değişiklikleri gibi yapısal bozukluklara yol açabileceği; ayrıca Th17 hücreleri ve IL-17 gibi ortak inflamatuar sinyaller aracılığıyla göz yüzeyini etkileyerek kuru göz hastalığına zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (193–196). İlişkili sitokinlerin hem vitiligo patogenezinde hem de göz yüzeyindeki goblet hücre hasarında rol oynadığı ileri sürülmektedir (194). Bunun yanında, nöral hipoteze göre sinir uçlarından salınan mediyatörlerin melanosit apoptozunu tetiklemesi ve artmış oksidatif stresin göz içi dokularda fonksiyonel kayıplara ve glokom riskinde artışa katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir(191,192,197,198). Bazı araştırmacılar ise vitiligo ile ilişkili göz bulgularını bir spektrum içerisinde değerlendirmektedir. Bu spektrumun hafif ucunda non-sendromik vitiligoda görülen asemptomatik pigmenter değişiklikler yer alırken, ağır ucunda Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ve Alezzandrini sendromları gibi belirgin oküler inflamasyonla seyreden tablolar bulunmaktadır (199).

Mevcut literatürde vitiligo ve kontrol grupları arasında sferik, silindirik ve SE değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (195,200–203). Buna karşın çalışmamızda sikloplejik refraksiyon ölçümlerinde vitiligo grubunun her iki gözde sferik değer (sağ göz p=0,016, sol göz p=0,012) ve SE (sağ göz p=0,012, sol göz p=0,013) açısından kontrol grubuna göre daha hipermetropik, kontrol grubunun ise daha miyopik bir dağılım gösterdiği izlenmiştir. Silindirik değerler ise literatürle uyumlu olarak iki grup arasında benzer bulunmuştur (sağ göz p=0,813 sol göz=0,606). Bu bulgu, vitiligo hastaları ile sağlıklı kontroller arasında sferik veya SE açısından anlamlı fark bildirmeyen önceki çalışmalarla uyumlu değildir. Bununla birlikte, bu çalışmaların büyük ölçüde erişkin popülasyonda yürütülmüş olması, pediatrik yaş grubundaki refraktif dağılımın farklı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle literatürde sağlıklı çocuklarda sikloplejik refraksiyonu değerlendiren çalışmalar

incelenmiştir. Norouzirad ve ark.'nın 6–15 yaş okul çocuklarında yaptığı bir çalışmada ortalama sferik eşdeğer +0,47±1,08 D olarak bildirilmiş ve hafif hipermetropik bir eğilim gösterilmiştir (204). Benzer şekilde Junghans ve ark.'nın 4-12 yaş arası çocuklarda refraksiyon kusurundaki değişimi inceleyen 1936 kişilik çalışmada bizim kontrol ve vitiligo gruplarımızın yaş ortalamasına karşılık gelen 12 yaş grubunda sferik eşdeğer +0,21 ± 0,11D olarak saptanmış ve yine hafif hipermetropikik eğilim izlenmiştir (205). Bu açıdan değerlendirildiğinde, vitiligo grubumuzdaki hafif hipermetropik dağılımın bazı sağlıklı pediatrik sikloplejik refraksiyon serileriyle daha uyumlu olduğu, kontrol grubundaki miyopik kaymanın ise vitiligoya özgü biyolojik bir etkiden çok kontrol grubunun seçimine bağlı bir sapmayı yansıtıyor olabileceği düşünülebilir. Özellikle gözle ilgili yakınması olan çocukların ebeveynlerinin oftalmolojik değerlendirmeyi kabul etme olasılığının daha yüksek olması, kontrol grubunda miyopik bireylerin görece fazla temsil edilmesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda, vitiligo hastalarında hem düzeltilmemiş görme keskinliği hem de en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur (199). Nitekim Karadağ ve ark., Palamar ve ark. ile Genedy ve ark., vitiligo hastalarında görme keskinliğinin normal sınırlarda olduğunu ve kontrol gruplarından farklılaşmadığını bildirmiştir (200,203,206). Pediatrik popülasyona odaklanan Tissera ve ark. da başlangıçta saptanan görme kusuru riskinin, aile öyküsü ve genetik faktörler dışlandığında ortadan kalktığını ve vitiligonun doğrudan görme keskinliği kaybına yol açmadığını vurgulamıştır (207). Bu durum, vitiligoda etkilenebilen uveal melanositlerin görme duyusunun algılanması veya iletilmesinde doğrudan bir fonksiyonel rol üstlenmemesi ile ilişkili olabilir (203). Öte yandan, Fouad ve ark. vitiligo grubunda görme keskinliğinde azalma bildirmiştir. Fouad ve ark. bu bulguyu, retinanın besleyici tabakası olan koroidin subfoveal bölgesinde saptadıkları incelme ile ilişkilendirmiş; ancak daha geniş örneklemlerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu da vurgulamışlardır(201). Sonuçlarımız, vitiligodaki göz tutulumunun merkezi görme fonksiyonlarını her zaman etkileyecek düzeyde ciddi bir hasara yol açmadığı görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, Aydin ve ark. görme keskinliği tam olsa dahi subklinik düzeyde fonksiyonel retinal etkilenimin elektroretinografi gibi ileri testlerle saptanabileceğini bildirmiştir (208).

Hastalar biyomikroskopik bulgular açısından değerlendirildiğinde vitiligo ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,274). Vitiligo grubunda biyomikroskopik olarak en sık saptanan bulgu punktat epitelyopati olup, bunu blefarit ve konjenital katarakt izlemiştir; kontrol grubunda ise posterior embriyotokson ve punktat epitelyopati birer olguda izlenmiştir. Sonuçlarımız, vitiligo hastalarında yarık lamba muayenesi bulguları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bildirmeyen Mostafa ve ark. ile benzerlik göstermektedir (190). Nitekim LeWitt ve ark.'nın sistematik derlemesinde, bazı çalışmalarda belirgin biyomikroskopik bulgu izlenmediği, katarakt prevalansı açısından da tutarlı bir artış gösterilemediği belirtilmiştir (199). Bununla birlikte, literatürde vitiligo hastalarında bazı izole biyomikroskopik değişikliklerin daha sık bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. Karadağ ve ark. vitiligo grubunda korneal bulgular açısından fark saptamazken, lentiküler bulguların vitiligo hastalarında daha fazla olduğunu bildirmiştir (200). Fouad ve ark. vitiligo hastalarında fokal iris atrofisi oranının arttığını, katarakt sıklığında ise anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir (201). Genedy ve ark. da vitiligo grubunda yarık lamba muayenesinde anormal bulguların kontrol grubuna göre daha sık olduğunu, ancak bu bulguların daha çok iris depigmentasyonu ve pigmenter değişiklikler şeklinde olduğunu bildirmiştir (203). Bizim çalışmamızda saptanan punktat epitelyopati ve blefarit gibi yüzeyel ön segment bulgularının, vitiligoda oküler yüzey etkilenimi ve eşlik eden kuru göz mekanizmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte, grup düzeyinde anlamlı fark saptanmamış olması bu bulguların düşük sıklıkta ve sınırlı sayıda olguda görüldüğünü düşündürmektedir. Çalışmamızın bu serilerden farklı sonuç vermesinde, hasta grubumuzun pediatrik olgulardan oluşması, hastalık süresinin erişkin serilere göre daha kısa olması ve kümülatif pigmenter ya da dejeneratif değişikliklerin henüz belirginleşmemiş olması rol oynamış olabilir. Ayrıca serimizde saptanan konjenital katarakt ve posterior embriyotokson gibi bulguların, vitiligoya özgü değişikliklerden çok olgu bazlı eşlik eden ya da tesadüfi bulgular niteliğinde olması da grup düzeyinde anlamlı fark ortaya çıkmamasını açıklayabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda biyomikroskopik bulguların kontrol grubuyla benzer bulunması, non-sendromik vitiligonun erken dönemlerinde ve pediatrik popülasyonda ön segment yapılarının büyük ölçüde korunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Bu yorum, Raju ve Nagaraju tarafından öne sürülen, oküler

pigmenter değişikliklerin yaş ilerledikçe veya hastalık süresi uzadıkça daha belirgin hale gelebileceği yönündeki görüş ile uyumludur (209).

Çalışmamızda toplam retinal bulgu sıklığı vitiligo grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%13,6'ya karşı %7,7; p=0,271). Peripapiller atrofi her iki grupta benzer sıklıkta izlenirken (p=0,999), retina dejenerasyonu ve retina pigment epiteli değişiklikleri yalnızca vitiligo grubunda saptanmış; ancak bu bulgular istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla p=0,058 ve p=0,244). Bu sonuç, vitiligo hastalarında fundus muayenesini normal bildiren Mostafa ve ark. ile siyahi popülasyonda pigmenter değişiklik saptamayan Ayotunde ve ark. çalışmalarıyla uyumludur (190,210). Ayrıca çalışma grubumuzun pediatrik yaş aralığında olması göz önünde bulundurulduğunda, Raju ve Nagaraju'nun çocukluk çağı vitiligosunda retina pigment epiteli değişikliklerinin erişkinlere göre daha nadir görüldüğü ve oküler pigmenter hasarın yaş ilerledikçe veya hastalık süresi uzadıkça belirginleşebileceği yönündeki görüşü de bulgularımızı desteklemektedir (209). Buna karşın, erişkin ağırlıklı popülasyonlarda yapılan birçok çalışmada vitiligo grubunda daha yüksek oranda fundus bulgusu bildirilmektedir. Nitekim Karadağ ve ark. vitiligo grubunda fundus bulgusu oranını %20, kontrol grubunda ise %4 olarak saptamış ve bu farkın anlamlı olduğunu göstermiştir (p=0,013) (200). Benzer şekilde Pai ve ark. vitiligo grubunda %30,6, kontrol grubunda %5 oranında fundus bulgusu bildirmiştir (p<0,05) (211). Fouad ve ark. ise özellikle retina pigment epiteli beneklenmesini vitiligo grubunda %38,7, kontrol grubunda %6,25 oranında saptamış ve bu bulgu açısından anlamlı fark göstermiştir (p=0,0021) (201). Literatürde bildirilen bu yüksek oranlar, vitiligonun sistemik doğası gereği nöral krest kökenli uveal melanositleri de etkileyebilmesi ve bu sürecin zamanla peripapiller atrofi veya retina pigment epiteli hipopigmentasyonu gibi görünür yapısal değişikliklere yol açabilmesi ile ilişkilendirilmektedir (199,206). Çalışmamızda ise retinal değişikliklerin kontrol grubuyla benzer bulunması, hasta grubumuzun pediatrik olgulardan oluşması, hastalık süresinin erişkin serilere göre daha kısa olması ve kümülatif pigmenter ya da dejeneratif değişikliklerin henüz belirginleşmemiş olması etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda vitiligo hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında GİB değerleri açısından her iki gözde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır

(sağ göz p=0,948, sol göz p=0,259). Bu bulgu, literatürde vitiligo hastalarında GİB'in çoğu çalışmada kontrol grubundan farklı olmadığını bildiren verilerle uyumludur (195,200–202,212). Bununla birlikte, literatürde GİB normal sınırlarda olmasına rağmen vitiligo hastalarında normal tansiyonlu glokom sıklığında artış bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (192,199,212). Bu durumun patofizyolojisinde; deri melanositleri ile aynı nöral krest kökenini paylaşan ön kamara açısında bulunan trabeküler ağdaki melanositlerin kaybı veya artan oksidatif stresin optik sinir başında yarattığı duyarlılığın rol oynayabileceği öne sürülmektedir (12,212,213). Sonuç olarak, çalışmamızda göz içi basınç artışı saptanmamış olmakla birlikte, literatürde bildirilen olası glokomatöz etkilenimin daha iyi ortaya konulabilmesi için GİB'in yanı sıra optik sinir başı ve görme alanı değerlendirmelerini de içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda Schirmer testi değerleri vitiligo grubunda kontrol grubuna göre her iki gözde de daha düşük bulunmuş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sağ göz p=0,314; sol göz p=0,172). Bu bulgu, literatürde yer alan birçok bireysel çalışma ile uyumludur. Nitekim Erdur ve ark., Palamar ve ark., Doğan ve ark., Güngör ve ark. ile Serin ve ark. vitiligo grubunda Schirmer testi değerlerini kontrol grubuna göre daha düşük bildirmiş, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir (194,197,206,214,215). Buna karşın, Karadağ ve ark. vitiligo hastalarında Schirmer testi değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük saptamıştır (200). Bu altı çalışmayı içeren meta-analizde ise, Schirmer testinin vitiligo grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalar arasında heterojenitenin düşük olması (I^2=%18, p=0,30), bu sonucun tutarlı olduğunu düşündürmektedir (193). Bu durum, bireysel çalışmaların bir kısmında örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan, ancak çoğunlukla aynı yönde seyreden küçük farkların birleşik analizde belirgin hale gelmesi ile açıklanabilir. Dolayısıyla, bizim çalışmamızda Schirmer farkının anlamlı bulunmamış olması, vitiligoda aköz gözyaşı üretiminin tamamen korunmuş olduğunu değil; pediatrik yaş grubunda bu azalmanın daha hafif düzeyde kalmış veya örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak gösterilememiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda TBUT vitiligo grubunda kontrol grubuna göre her iki gözde de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sağ göz p=0,007; sol göz p=0,007). Bu bulgu, literatürde yer alan bireysel çalışmalar ve Ma ve ark.'nın meta-analiz sonuçları ile uyumludur (189,193,194,197,206,215). Schirmer testinde bireysel çalışmaların çoğunda vitiligo grubunda daha düşük değerler izlenmekle birlikte, bu fark sıklıkla istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış; ancak meta-analiz düzeyinde anlamlı hale gelmiştir. Buna karşılık, TBUT'un daha küçük örneklemli çalışmalarda dahi anlamlı olarak düşük bulunması, vitiligoda oküler yüzey etkileniminin hem aköz gözyaşı üretimi hem de gözyaşı filmi stabilitesi ile ilişkili olabileceğini, ancak gözyaşı filmi stabilitesindeki bozulmanın daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Bu durumun patofizyolojisinde, vitiligo patogenezinde rol alan Th17 hücreleri ve IL-17 gibi inflamatuar sitokinlerin göz yüzey epiteli ve konjonktival goblet hücrelerinde hasara yol açarak müsin tabakasındaki yetersizliğe neden olduğu ve gözyaşı fonksiyon ünitesini bozduğu düşünülmektedir. Nitekim impresyon sitolojisi ile yapılan çalışmalarda vitiligo hastalarında goblet hücre yoğunluğunda azalma ve skuamöz metaplazi bildirilmiş olup, bu değişikliklerin gözyaşı filminin göz yüzeyinde tutunmasını bozarak TBUT kısalığına yol açabileceği öne sürülmektedir (194,215). Ayrıca SV'de bildirilen nöropatik ve otonomik değişikliklerin kırpma refleksini azaltıp gözyaşı refleks arkını etkileyerek buharlaşmayı artırabileceği, bunun da gözyaşı filminin erken kırılmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (197,216). Bir diğer olası mekanizma ise meibomian bez disfonksiyonudur. Nitekim Palamar ve ark. vitiligo hastalarında meibomian bez kaybının kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğunu göstermiş ve bunun evaporatif kuru göz gelişimine katkıda bulunabileceğini bildirmiştir (206). Sonuç olarak, çalışmamızda TBUT'un her iki gözde anlamlı olarak düşük bulunması, pediatrik vitiligo hastalarında oküler yüzey etkileniminin özellikle gözyaşı filmi stabilitesindeki bozulma ile ilişkili olduğunu ve bu etkilenimin çocukluk çağında başlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Oxford skoru pozitifliği vitiligo grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%21,2'ye karşı %13,8; p=0,359). Bu bulgu, Erdur ve ark. ve Palamar ve ark.'nın vitiligo hastalarında Oxford skoru değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamsız bulduğu çalışmayla uyumludur (197,206). Buna karşılık,

Doğan ve ark. korneal floresein boyanma pozitifliğini vitiligo hastalarında daha belirgin saptamıştır (214). Bu farklılıklar; çalışma popülasyonlarının özellikleri, kuru göz şiddeti ve boyanma testlerinin sürekli değişken ya da dikotom değişken olarak analiz edilmesi gibi yöntemsel farklarla ilişkili olabilir. Çalışmamızın pediatrik yaş grubunda yürütülmüş olması, oküler yüzey hasarının erişkin serilere göre daha hafif seyretmiş olmasını açıklayabilir. Sonuç olarak, bizim serimizde Oxford skoru açısından anlamlı fark saptanmamış olması, pediatrik yaş grubunda vitiligonun göz yüzeyinde henüz klinik olarak saptanabilir düzeyde bir epitel hasarı farkı yaratmadığını, hasarın daha ziyade fonksiyonel düzeyde kaldığını düşündürmektedir.

Kuru göz varlığı çalışmamızda vitiligo grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (%68,2'ye karşı %53,8), ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,092). Pediatrik popülasyonda vitiligo ile kuru göz arasındaki ilişkinin literatürde de tutarlı olmadığı görülmektedir. Nitekim Kim ve ark.'nın geniş ölçekli kohort çalışmasında çocuk ve adölesan vitiligo hastalarında kuru göz hastalığı ile anlamlı ilişki bildirilirken, Tsai ve ark.'nın pediatrik kohortunda kuru göz hastalığı açısından anlamlı risk artışı saptanmamıştır (192,217). Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, çocukluk çağında vitiligo ile kuru göz arasındaki ilişkinin çalışma tasarımı, tanı yöntemi ve popülasyon özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da kuru göz oranı vitiligo grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bununla birlikte aynı seride TBUT'un her iki gözde anlamlı olarak düşük bulunmuş olması, pediatrik vitiligoda oküler yüzey etkileniminin klinik kuru göz tanısından önce gözyaşı filmi instabilitesi düzeyinde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Santral korneal kalınlık değerlendirildiğinde vitiligo ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sağ göz p=0,242; sol göz p=0,135). Bu bulgu, literatürde yer alan sınırlı sayıdaki çalışma ile uyumludur. Nitekim Karadağ ve ark. ile Öncül ve Ayhan, vitiligo ve kontrol grupları arasında santral korneal kalınlık değerleri açısından anlamlı farklılık bildirmemiştir (195,200). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, bizim bulgularımız pediatrik vitiligo hastalarında da santral korneal kalınlığın büyük ölçüde korunduğunu ve vitiligonun korneal kalınlık üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda cinsiyet ile Schirmer testi, TBUT, kuru göz varlığı ve retinal bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç, literatürde cinsiyetin vitiligoya eşlik eden oküler yüzey bulguları ve retinal değişiklikler üzerinde belirgin bir etkisinin gösterilemediğini bildiren verilerle uyumludur (200,211,218). Dolayısıyla, pediatrik vitiligo hastalarında da erişkin serilerle uyumlu şekilde cinsiyetin oküler etkilenim açısından bağımsız bir risk belirteci olmayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yaş ile Schirmer testi, TBUT, kuru göz varlığı ve retinal bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu konuda heterojen sonuçlar mevcuttur (11,192,200,218,219). Bununla birlikte, vitiligo ile ilişkili oküler etkilenimin değerlendirilmesinde kronolojik yaştan çok hastalık süresinin daha anlamlı bir parametre olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda hastalık süresi ile oküler bulgular arasındaki ilişki ayrıca değerlendirilmiş, ancak vitiligo hastalık süresi ile Schirmer testi, TBUT, kuru göz varlığı ve retinal bulgular arasında da anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu bulgu, literatürde oküler bulgular ile hastalık süresi arasında ilişki saptamayan çalışmalarla uyumludur (171,219,220). Buna karşılık, bazı araştırmalarda hastalık süresi arttıkça oküler etkilenimin daha belirgin hale gelebildiği bildirilmiştir (199,218). Ayrıca çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ile Schirmer testi, TBUT, kuru göz varlığı ve retinal bulgular arasında da literatürle uyumlu biçimde anlamlı ilişki saptanmamıştır (213,221). Bazı araştırmacılar vitiligoyu zamanla ilerleyen bir süreç olarak değerlendirerek yaş ve hastalık süresi arttıkça oküler etkilenim riskinin de artabileceğini öne sürerken, diğerleri oküler melanosit tutulumunun hastalığın erken döneminde gerçekleştiğini ve sonrasında büyük ölçüde sabit kaldığını savunmaktadır (209,219). Literatürdeki bu farklılıklar; çalışma popülasyonlarının yaş özellikleri, hastalık süresinin dağılımı, örneklem büyüklüğü ve değerlendirilen oküler parametrelerin çeşitliliği ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın pediatrik yaş grubunda yürütülmüş olması ile yaş dağılımı ve hastalık süresinin görece dar olması, kümülatif oküler yüzey ve pigmenter değişikliklerin henüz belirginleşmemiş olmasını açıklayabilir. Bu çerçevede, pediatrik vitiligoda hastalık süresi teorik olarak kronolojik yaştan daha anlamlı bir değişken gibi görünse de, bizim verilerimiz bu ilişkinin klinik

olarak ortaya konulabilmesi için daha uzun izlem sürelerine ve daha geniş örneklemlere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Vitiligo şiddetini ve yaygınlığını değerlendirmek amacıyla çalışmamızda kullandığımız VASI skoru ile incelenen oftalmolojik parametrelerin hiçbiri (kuru göz varlığı, GİB, Schirmer testi, TBUT, pakimetri değeri ve retinal bulgu varlığı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ya da korelasyon saptanmamıştır. Literatürde hastalık şiddeti ile oküler bulgular arasındaki ilişki tartışmalı olup, elde ettiğimiz sonuçlar bu konuda bildirilen birçok çalışma ile uyumludur. Khaled ve ark., VASI skorlarının oküler bulguların varlığı ile anlamlı korelasyon göstermediğini bildirmiştir (191). Benzer şekilde Devi ve ark., hastalık yaygınlığını değerlendirmek için kullandıkları VETI skoru ile oküler anomaliler arasında anlamlı ilişki saptamamış; Karadağ ve ark. da kutanöz yaygınlık ile retinal, lentiküler veya korneal bulgular arasında korelasyon göstermemiştir (200,219). Belkheir ve ark. yaptıkları çalışmada hastalık şiddeti ve spesifik oküler anomaliler arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (220). Bu veriler, deri tutulumunun şiddeti ve yaygınlığının her zaman oküler etkilenimin derecesini yansıtmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, literatürde bizim sonuçlarımızdan farklı olarak VASI skoru ile bazı yapısal oküler değişiklikler arasında ilişki bildiren çalışmalar da mevcuttur. Öncül ve Ayhan ile Demirkan ve ark., VASI skoru arttıkça koroid kalınlığının azaldığını göstermiş; buna karşılık Fouad ve ark., vitiligo hastalarında subfoveal koroid kalınlığında azalma saptamakla birlikte bu değişikliğin hastalık şiddeti ile anlamlı ilişki göstermediğini bildirmiştir (195,201,202). Bu farklılık, çalışmalarda incelenen oftalmolojik sonlanımların birbirinden farklı olmasına bağlanabilir. Nitekim söz konusu çalışmalar daha çok posterior segmentin yapısal özelliklerine, özellikle de koroidal kalınlık ölçümlerine odaklanırken, bizim çalışmamızda fonksiyonel oküler yüzey testleri, GİB, pakimetri ve klinik retinal bulgular değerlendirilmiştir. Bu nedenle yapısal düzeyde saptanabilen subklinik değişikliklerin, klinik muayene veya fonksiyonel testlerde aynı ölçüde karşılık bulmaması mümkündür. Öte yandan, mevcut literatür incelendiğinde VASI skoru ile Schirmer testi, TBUT veya kuru göz varlığı arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız, vitiligo şiddeti ile özellikle oküler yüzey parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı alana katkı sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda VASI skoru ile vitiligo tanı süresi arasında

literatürle uyumlu olarak orta düzeyde, pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmış olması (r=0,353; p=0,003), hastalık süresi uzadıkça kutanöz şiddetin artabileceğini düşündürmektedir (195,202). Buna karşın VASI skoru ile vitiligo başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (r=-0,179; p=0,143). Bu bulgular, hastalık süresinin klinik şiddet açısından başlangıç yaşına göre daha belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalık şiddeti ile oftalmolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, pediatrik popülasyonda hastalık süresinin erişkinlere kıyasla daha kısa olması, kümülatif inflamatuvar etkinin ve melanosit hasarının henüz belirginleşmemiş bulunması ve özellikle retinal bulgu gibi daha seyrek sonlanımlarda örneklem hacminin istatistiksel gücü sınırlandırmış olması ile açıklanabilir. Ayrıca pediatrik yaş grubunda VASI skorlarının erişkin serilerine kıyasla daha düşük seyretmesi de, deri tutulum şiddeti ile oftalmolojik etkilenim arasında istatistiksel ilişki ortaya konulamamasında etkili olmuş olabilir. Sonuç olarak, elde edilen bulgular pediatrik yaş grubunda deri tutulum şiddetinin oftalmolojik etkilenimi öngörmede tek başına yeterli bir gösterge olmayabileceğini düşündürmektedir.

Vitiligoda oküler bulgular ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki literatürde tam olarak netlik kazanmamıştır. Fleissig ve ark.'nın multimodal görüntüleme çalışmasında retinal bulgular ile VIDA skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olması, oküler tutulumun hastalık aktivitesinden bağımsız seyredebildiğini düşündürmektedir (221). Benzer şekilde, çocukluk çağı vitiligosunu değerlendiren Raju ve Nagaraju'nun serisinde olguların büyük kısmında hastalık aktif olmasına rağmen oküler bulgu sayısı oldukça düşük bulunmuş; bu durum çocuklarda oküler pigmenter değişikliklerin hastalığın aktif döneminde henüz belirginleşmemiş olabileceğini düşündürmüştür (209). Çalışmamızda da retinal bulgu varlığı açısından stabil ve aktif gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması (%12,5'e karşı %14,3; p=0,999), bu literatür verileriyle uyumlu görünmektedir. Bununla birlikte, kuru göz varlığının stabil grupta aktif gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması (%87,5'e karşı %57,1; p=0,011), oküler yüzey etkilenmesinin yalnızca mevcut hastalık aktivitesi ile açıklanamayacağını, kronik inflamatuvar süreç, hastalık süresine bağlı kümülatif hasar veya bireysel yatkınlık gibi ek faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim aktif grupta vitiligo tanı süresinin daha kısa bulunması

(p=0,039), aktivitenin hastalığın daha erken dönemlerinde ön planda olabileceğini desteklerken; Schirmer ve TBUT ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamış olması, klinik kuru göz varlığı ile gözyaşı fonksiyon testlerinin her zaman paralellik göstermeyebileceğini ortaya koymaktadır. Öte yandan aktif grupta vitiligo başlangıç yaşının daha yüksek bulunması (p=0,022), hastalık aktivitesi ile başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasındaki ilişkinin her zaman doğrusal olmadığını düşündürmektedir. Nitekim Khaled ve ark. tarafından VIDA skoru ile hastalık süresi arasında negatif yönlü ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon bildirilmiştir. (191). Bu bulgular, hastalık süresi uzadıkça aktivitede azalma eğilimi olabileceğini, ancak bu ilişkinin tutarlı ve güçlü bir paralellik göstermediğini düşündürmektedir. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, pediatrik vitiligoda özellikle retinal bulguların hastalık aktivitesinden bağımsız seyredebildiği, oküler yüzey bulgularının ise kronik etkilenim ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla mevcut literatürde VIDA skoru ile Schirmer testi, TBUT veya kuru göz varlığı arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, klinik aktivite ile oftalmolojik etkilenim arasındaki ilişkinin özellikle pediatrik popülasyonda, daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda vitiligo alt tipleri ile kuru göz varlığı, retinal bulgu sıklığı, Schirmer testi ve TBUT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, Karadağ ve ark.'nın vitiligo tipi ile retinal, lentiküler ve korneal bulgular arasında; Belkheir ve ark.'nın ise spesifik oküler anormallikler ile vitiligo tipi arasında anlamlı ilişki göstermediği çalışmalarla uyumludur (200,220). Benzer şekilde Tsai ve ark.'nın pediatrik popülasyonda yaptığı retrospektif kohort çalışmasında segmental ve non-segmental vitiligo ile fasiyal ve non-fasiyal yerleşim gösteren gruplar arasında görme bozukluğu ve görme keskinliği kaybı açısından anlamlı fark saptamamıştır (217). Buna karşılık, Güngör ve ark. akrofasiyal vitiligolu hastalarda Schirmer testi ve TBUT değerlerinin jeneralize vitiligoya göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (194). Khaled ve ark. da fasiyal ve akrofasiyal olgularda oküler bulguların daha sık görülebileceğini belirtmiştir (191). Bununla birlikte LeWitt ve ark.'nın sistematik derlemesinde, vitiligo alt tipleri ile oküler bulgular arasındaki ilişkinin sınırlı sayıda çalışmada değerlendirildiği ve bu nedenle kesin bir sonuca varılamadığı vurgulanmıştır (199). Bizim çalışmamızda alt tipler arasında anlamlı fark

saptanmamış olması; özellikle üniversal, mukozal ve mikst tiplerde olgu sayılarının düşük olması, çalışma grubunun pediatrik hastalardan oluşması ve kümülatif oküler yüzey ve pigmenter değişikliklerin henüz belirginleşmemiş olması ile ilişkili olabilir. Bu çerçevede, bulgularımız pediatrik vitiligoda klinik alt tiplerin oküler bulgular üzerinde belirgin bir ayırt edici etkisinin gösterilemediğini düşündürmektedir.

Periorbital tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında, Schirmer testi ve TBUT ölçümleri, retinal bulgu sıklığı ve kuru göz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, literatürde periorbital yerleşimin oküler etkilenim ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Doğan ve ark., periorbital tutulumu olan vitiligo hastalarında Schirmer testi değerlerini her iki gözde de anlamlı derecede daha düşük saptamışlardır. Aynı çalışmada TBUT değerlerinin de periorbital tutulumu olanlarda daha kısa olduğu bildirilmiş; ancak bu farkın sağ gözde anlamlı olduğu, sol gözde ise anlamsız olduğu bildirilmiştir (214). Benzer biçimde, Palamar ve arkadaşları da periorbital tutulumu olan olgularda hem Schirmer testi hem de TBUT değerlerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu göstermiştir (206). Ayrıca Bülbül Başkan ve ark. periorbital yerleşimin oküler bulgu varlığı ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu ve bu lokalizasyonun oküler etkilenim açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (11). Buna karşılık, mevcut veriler tümüyle tutarlı değildir. Erdur ve ark., periorbital tutulumu olan olgularda gözyaşı osmolaritesini daha yüksek saptamakla birlikte, Schirmer testi ve TBUT açısından periorbital tutulumu olan ve olmayan vitiligo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterememiştir (197). Benzer şekilde, Fouad ve ark. ile Demirkan ve ark. koroidal kalınlık üzerine odaklanan çalışmaları da periorbital tutulumun oküler etkilenimin şiddetini belirleyen bağımsız bir gösterge olmayabileceğini düşündürmektedir (201,202). Periorbital tutulumun oküler bulgularla ilişkili olabileceği düşüncesi, perioküler bölgenin anatomik özellikleri, vitiligoda rol oynayan immünolojik mekanizmalar ve nöral teori çerçevesinde değerlendirilebilir. Göz çevresindeki deri lezyonlarına eşlik eden lokal inflamatuvar süreç, melanosit hasarı ve T lenfosit birikimi, anatomik komşuluk nedeniyle oküler yüzey ile uveal yapılara yansıyabileceği ve bölgedeki otonom sinir değişikliklerinin göz kırpma refleksi ile oküler yüzey homeostazını etkileyebileceği düşünülmektedir (197,214,215). Bununla birlikte, bu ilişkinin çalışmamızda

istatistiksel olarak gösterilememiş olması birkaç nedenle açıklanabilir. Öncelikle, çalışmanın pediatrik popülasyonda yürütülmüş olması önemlidir; çocukluk çağında hastalık süresinin erişkinlere kıyasla daha kısa olması ve kümülatif inflamatuvar yükün daha sınırlı kalması nedeniyle, oküler yüzey ve posterior segment değişiklikleri henüz belirginleşmemiş olabilir. Nitekim Mehran ve ark., erişkin vitiligo hastalarında oküler bulgu sıklığının hastalık süresiyle arttığını bildirmiştir(218). Çocuk hastalarda kontrol grubuna göre saptanan farklılıklar, vitiligonun oküler yüzey üzerindeki etkisinin erken dönemde başlayabildiğini göstermektedir. Ancak periorbital yerleşime göre ek bir fark izlenmemesi, hastalığın genel etkisinin mevcut olduğunu, buna karşılık periorbital tutulumun bağımsız katkısının henüz ortaya konulabilecek düzeyde belirginleşmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında, alt gruplardaki örneklem hacminin sınırlı olması da, özellikle retinal bulgular gibi daha seyrek sonlanımlarda istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Bu bulgular, periorbital yerleşim ile oftalmolojik etkilenim arasındaki ilişkinin varlığını pediatrik popülasyonda tamamen dışlamamakla birlikte, söz konusu ilişkinin tüm hasta gruplarında ve tüm oftalmolojik parametrelerde aynı biçimde ortaya konulamayabileceğini düşündürmektedir.

Kirpik poliozisi varlığında ise Schirmer testi değerleri her iki gözde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sağ ve sol göz için p=0,030). Sistematik derlemelerde poliozisin, periorbital yerleşim gibi, oküler tutulum açısından dikkat edilmesi gereken bir klinik özellik olduğu belirtilmekle birlikte, mevcut literatürde poliozisin Schirmer testi, TBUT, kuru göz sıklığı ve retinal bulgularla doğrudan ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır (222). Bizim serimizde TBUT, retinal bulgu ve kuru göz varlığı açısından anlamlı fark saptanmamış olması, kirpik poliozisinin tüm oftalmolojik parametrelerle yaygın bir ilişki göstermesinden çok, daha sınırlı biçimde gözyaşı sekresyonunu yansıtan parametrelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca poliozisli olgu sayısının düşük olması, özellikle retinal bulgu ve kuru göz gibi daha az sayıda olgunun bulunduğu alt gruplarda istatistiksel anlamlılığın ortaya konulmasını güçleştirmiş olabilir. Periorbital yerleşim ile oftalmolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmasına karşın, kirpikte poliozis varlığında Schirmer testi değerlerinin anlamlı olarak düşük bulunması, anatomik yerleşimden çok lokal melanosit hasarının derecesinin belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Kirpik poliozisi, pilosebase ünitedeki melanosit kaybının daha belirgin olduğunu

gösteren klinik bir bulgu olduğundan, özellikle pediatrik yaş grubunda perioküler yerleşimden ziyade oküler etkilenimi yansıtmada daha duyarlı bir klinik gösterge olabilir (223).

Otoimmün hastalık varlığına göre yapılan değerlendirmede, Schirmer testi, TBUT, retinal bulgu varlığı ve kuru göz sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde, bu konudaki verilerin çelişkili olduğu görülmektedir. Fleissig ve ark., vitiligo hastalarında eşlik eden otoimmün hastalıklar ile retinal bulgular arasında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır. Buna karşın, Mehran ve ark. oküler bulguların ek otoimmün hastalığı olanlarda anlamlı derecede fazla görüldüğünü saptamış ve bu hastaların taramalarda önceliklendirilmesi gerektiğini savunmuştur. Benzer şekilde, Bülbül Başkan ve ark. yaptıkları kümeleme analizinde, oküler bulgusu olan grupta otoimmün hastalık oranını anlamlı derecede yüksek bulmuştur (11,218,221). Bizim çalışmamızda anlamlı ilişki gösterilememiş olması, çalışmanın pediatrik popülasyonda yürütülmüş olması ile ilişkili olabilir. Çocukluk çağında otoimmün hastalıkların daha sınırlı, erken evrede veya subklinik seyredebilmesi, oküler bulgularla olan ilişkinin belirginleşmesini güçleştirmiş olabilir. Ayrıca otoimmün hastalık saptanan olgu sayısının yalnızca iki olması da bu sonucun yorumunu kısıtlamaktadır. Bu nedenle pediatrik vitiligoda otoimmünite ile göz bulguları arasındaki ilişkinin daha geniş serilerde değerlendirilmesi gereklidir.

Çalışmamızda tiroid otoantikor pozitif vitiligo hastalarında Schirmer testi değerleri hem sağ hem sol göz için anlamlı biçimde düşük bulunmuş (sırasıyla p=0,006 ve p=0,004), TBUT da her iki gözde anlamlı derecede kısalmıştır (sırasıyla p=0,039 ve p=0,048). Tiroid otoantikor pozitif grubun tamamında (%100) kuru göz saptanmış olması dikkat çekici olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (pozitif grupta %100, negatif grupta %64,4; p=0,087). Buna karşılık retinal bulgu varlığı açısından da anlamlı fark saptanmamıştır (%28,6'ya karşı %11,9; p=0,241). Literatürde vitiligolu hastalarda tiroid otoantikor pozitifliği ile Schirmer ve TBUT değerlerini doğrudan karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte erişkin serilerde oküler bulguların eşlik eden otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (11,218). Pediatrik yaş grubunda ise klinik olarak saptanabilen otoimmün hastalık sıklığı daha düşüktür ve otoimmün süreçler sıklıkla subklinik seyredebilir

(159). Bu nedenle çalışmamızda, vitiligoda en sık eşlik eden otoimmün hastalık olan otoimmün tiroidit hastalığının erken serolojik belirteçleri kabul edilen anti-TPO ve anti-Tg pozitifliği esas alınarak göz bulguları ile ilişki araştırılmıştır (165,166,224). Ayrıca teorik olarak artmış otoimmün yükün, paylaşılan immün disregülasyon ve sistemik inflamasyon aracılığıyla oküler yüzeyde inflamatuvar etkilenmeyi artırması mümkündür (225,226). Ancak çalışmamızda otoimmün hastalık sayısı değil, tiroid otoantikor pozitifliği değerlendirildiğinden, elde edilen bulgular doğrudan artmış otoimmün hastalık yükünü değil, daha çok subklinik otoimmün ve inflamatuvar aktivitenin oküler yüzey fonksiyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin yalnızca tiroid otoantikorlarına eşlik eden kuru göz eğilimiyle açıklanıp açıklanamayacağını değerlendirmek amacıyla kontrol grubunda da tiroid otoantikor pozitifliğine göre benzer analiz yapılmış ancak gruplar arasında göz bulguları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, vitiligo grubunda gözlenen ilişkinin doğrudan otoimmün tiroidit hastalığına bağlı bir durumdan ziyade, vitiligoya eşlik eden subklinik otoimmün zeminin oküler yüzeye yansıması olabileceğini düşündürmekle birlikte, kontrol grubundaki pozitif olgu sayısının çok düşük olması nedeniyle bu yorum temkinli yapılmalıdır. Dolayısıyla sonuçlarımız, tiroid otoantikor pozitifliğinin pediatrik vitiligoda henüz klinik tiroid hastalığı gelişmeden önce oküler yüzeyde erken dönem etkilenmeyi yansıtabileceğini düşündürmektedir; ancak bu ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için daha geniş serilerde doğrulanması gereklidir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları değerlendirildiğinde, tek merkezli ve kesitsel tasarımın bulguların genellenebilirliğini sınırladığı ve saptanan ilişkilerin nedensel düzeyde yorumlanmasına olanak vermediği görülmektedir. Kesitsel araştırma deseni nedeniyle oküler etkilenimin zaman içerisindeki seyri izlenememiş, vitiligoya bağlı olası kümülatif ve progresif oküler değişikliklerin ortaya konulabilmesi için gerekli olan longitudinal veriler elde edilememiştir. Kontrol grubunun dermatoloji polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuş olması, refraksiyon sonuçlarında izlenen miyopik eğilimde de yansıdığı üzere, göz yakınması bulunan bireylerin orantısız biçimde temsil edilmesine yol açmış olabilir; bu durum bulguların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışma grubunun yalnızca 6–18 yaş aralığındaki pediatrik olgulardan oluşturulmuş olması erişkin popülasyonla doğrudan karşılaştırma yapılmasını güçleştirmektedir. Bunun

yanında alt grup analizlerinde örneklem hacminin sınırlı kalması, özellikle retinal bulgu gibi daha seyrek saptanan sonlanımlarda istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Hastalık şiddeti ve aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan VIDA skorunun hasta beyanına dayanması nedeniyle hatırlama yanlılığına açık olması da dikkate alınması gereken metodolojik sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Çalışmamızda daha çok klinik muayene ve temel oftalmolojik testler değerlendirilmiş olup, ileri görüntüleme yöntemleriyle saptanabilecek subklinik yapısal değişiklikler ortaya konulamamış olabilir. Tüm bu kısıtlılıklar birlikte değerlendirildiğinde, bulgularımızın doğrulanması için prospektif, çok merkezli, daha geniş örneklemli, uzun süreli izlem içeren ve kapsamlı oftalmolojik değerlendirme yöntemleriyle desteklenen daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 68 vitiligo ve 68 kontrol hastası dahil edildi. Göz muayenesi vitiligo grubunda 66, kontrol grubunda 65 hastada yapıldı. Laboratuvar tetkikleri vitiligo grubunda 68, kontrol grubunda 67 hastada yapıldı.
- Tiroid otoantikor (anti-TPO/anti-Tg) pozitifliği vitiligo grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu sonuçlar, humoral otoimmün belirteçlerin pediatrik vitiligoda her zaman klinik anlamlılık düzeyine erişmeyebileceğini düşündürmektedir.
- Sikloplejik refraksiyon değerlendirmesinde vitiligo grubu kontrol grubuna kıyasla daha hipermetropik, kontrol grubu ise daha miyopik bir dağılım sergilemiştir. Kontrol grubundaki miyopik kaymanın, grubun dermatoloji polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşturulmasına bağlı örneklem yanlılığını yansıtıyor olabileceği değerlendirilmektedir.
- Göz içi basıncı, görme keskinliği, biyomikroskopik bulgular ve santral korneal kalınlık açısından vitiligo ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, pediatrik vitiligonun erken döneminde anterior segment yapılarının ve merkezi görme fonksiyonlarının büyük ölçüde korunduğunu göstermektedir.
- Retinal bulgular vitiligo grubunda sayısal olarak daha sık gözlemlenmiş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Bu durum, pediatrik popülasyonda kümülatif pigmenter değişikliklerin henüz belirginleşmemiş olabileceğini düşündürmektedir.
- Gözyaşı kırılma zamanı vitiligo grubunda her iki gözde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısalmış bulunmuştur. Bu bulgu, çocukluk çağı vitiligo hastalarında gözyaşı filmi stabilitesindeki bozulmanın erken dönemde başlayabileceğini düşündürmektedir.
- Schirmer testi değerleri vitiligo grubunda her iki gözde daha düşük bulunmuş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bu sonuç, vitiligoda aköz gözyaşı sekresyonundaki azalmanın her zaman klinik eşiği aşmayabileceğini ve bunun pediatrik yaş grubunda daha hafif seyredebileceğini düşündürmektedir.

• Kuru göz varlığı vitiligo grubunda kontrol grubuna göre sayısal olarak daha yüksek bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte aynı grupta TBUTun anlamlı düzeyde kısalmış olması, oküler yüzey etkileniminin klinik kuru göz tanısından önce gözyaşı filmi instabilitesi düzeyinde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

• Yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, VASI skoru ile Schirmer, TBUT, retinal bulgu ve kuru göz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

• Vitiligo alan şiddet indeksi skoru ile vitiligo tanı süresi arasında orta düzeyde, pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu, hastalık süresi uzadıkça deri tutulum şiddetinin artabileceğini düşündürmektedir.

• Vitiligo hastalık aktivite skoru değerlendirildiğinde stabil vitiligo grubunda kuru göz varlığı aktif gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, oküler yüzey etkileniminin yalnızca anlık hastalık aktivitesiyle açıklanamayacağını; kronik inflamatuvar süreç, kümülatif hasar ve bireysel yatkınlık gibi ek faktörlerin belirleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

• Vitiligo alt tipleri, periorbital tutulum ile Schirmer testi, TBUT, retinal bulgu sıklığı ve kuru göz varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak kirpik poliozisi varlığında Schirmer testi değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgu, foliküler melanosit kaybının periorbital anatomik yerleşimden bağımsız olarak gözyaşı sekresyonu üzerinde belirleyici bir etkisinin olabileceğini düşündürmekte ve kirpik poliozisinin, pediatrik yaş grubunda oküler etkilenime işaret eden duyarlı bir klinik gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır.

• Tiroid otoantikor pozitif vitiligo hastalarında Schirmer testi değerleri her iki gözde anlamlı olarak düşük, TBUT ise her iki gözde anlamlı biçimde kısa bulunmuştur. Bu bulgular, tiroid otoantikor pozitifliğinin, henüz klinik tiroid hastalığı oluşmadan önce bile oküler yüzey etkileniminin erken serolojik bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

• Bu çalışma, pediatrik vitiligo hastalarında oküler parametreleri kontrollü bir tasarımla kapsamlı biçimde değerlendiren nadir çalışmalardan birini oluşturmaktadır. TBUTun anlamlı ölçüde kısa bulunması, gözyaşı filmi instabilitesinin çocukluk çağında erken bir oküler bulgu olarak ortaya çıkabileceğini ve pediatrik dermatoloji

pratiğinde rutin gözyaşı filmi değerlendirmesinin klinik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Kirpik poliozisi varlığının Schirmer değerleriyle ilişkilendirilmesi, bu muayene bulgusunun oftalmolojik risk taraması açısından pratik bir klinik gösterge olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Tiroid otoantikor pozitifliği ile oküler yüzey parametrelerinin ilişkilendirilmesi ise pediatrik vitiligoda multidisipliner izlemin gerekliliğini desteklemekte, otoimmün yük ile oküler etkilenim arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik özgün bir zemin sunmaktadır.

- Gelecekte yapılacak pediatrik çalışmalarda fundus değerlendirmesine optik koherens tomografi ile koroid kalınlığı ölçümünün eklenmesi subklinik posterior segment yapısal değişikliklerinin değerlendirilmesine, meibomian bez fonksiyonu, gözyaşı osmolaritesi ve impresyon sitolojisi gibi daha kapsamlı oküler yüzey incelemelerinin kullanılması gözyaşı filmi bozukluğunun mekanizmalarının aydınlatılmasına, elektroretinografi gibi ileri fonksiyonel nöroretinal testlerin uygulanması ise subklinik retinal etkilenimin saptanmasına katkı sağlayabilir; bu bulguların doğrulanması ve daha ayrıntılı biçimde ortaya konulabilmesi için pediatrik popülasyonda daha geniş örneklemli, çok merkezli, prospektif ve uzun süreli araştırmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Seneschal J, Bae JM, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Bellei B, vd. Vitiligo. Nat Rev Dis Primer. 04 Aralık 2025;11(1):85. doi:10.1038/s41572-025-00670-x
2. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. Lancet. 04 Temmuz 2015;386(9988):74-84. doi:10.1016/S0140-6736(14)60763-7 PubMed PMID: 25596811.
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. Dermatology. 2020;236(6):571-92. doi:10.1159/000506103 PubMed PMID: 32155629.
4. Behl PN, Bhatia RK. 400 cases of vitiligo. A clinico-therapeutic analysis. Indian J Dermatol. Ocak 1972;17(2):51-6. PubMed PMID: 5039893.
5. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, vd. The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. J Turk Acad Dermatol. doi:10.6003/jtad.1261a2
6. Nicolaidou E, Mastraftsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D. Childhood Vitiligo. Am J Clin Dermatol. Ağustos 2019;20(4):515-26. doi:10.1007/s40257-019-00430-0 PubMed PMID: 30911977.
7. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. J Am Acad Dermatol. Kasım 1996;35(5 Pt 1):671-4. doi:10.1016/s0190-9622(96)90718-5 PubMed PMID: 8912558.
8. El-Esawy FM, Abd El-Kareem HM, Mohamady AAA, Agamy AMM, Salem RM. Proteasome Subunit Beta Type-8 (PSMB8) Gene Polymorphisms in Vitiligo: A Possible Predictor of Auditory Involvement. J Clin Aesthetic Dermatol. Aralık 2021;14(12):30-5. PubMed PMID: 35096252; PubMed Central PMCID: PMC8794492.
9. Ardiç FN, Aktan S, Kara CO, Sanli B. High-frequency hearing and reflex latency in patients with pigment disorder. Am J Otolaryngol. 1998;19(6):365-9. doi:10.1016/s0196-0709(98)90038-2 PubMed PMID: 9839910.
10. Sharma L, Bhawan R, Jain RK. Hypoacusis in vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2004;70(3):162-4. PubMed PMID: 17642597.
11. Bulbul Baskan E, Baykara M, Ercan İ, Tunali S, Yucel A. Vitiligo and ocular findings: a study on possible associations. J Eur Acad Dermatol Venereol. Ağustos 2006;20(7):829-33. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01655.x
12. Ma SH, Wu PC, Chang JY, Chang YT, Dai YX. Ocular Abnormalities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dermatology. 2022;238(5):813-22. doi:10.1159/000522601 PubMed PMID: 35378530.
13. LeWitt T, Tauscher R, Obiofuma G, Peterson J, Haddadin R, Kundu RV. Ocular manifestations of vitiligo: a systematic review. BMC Ophthalmol. 27 Mart 2023;23:120. doi:10.1186/s12886-023-02777-9 PubMed PMID: 36973683; PubMed Central PMCID: PMC10041747.
14. Lee JH, Ju HJ, Seo JM, Almurayshid A, Kim GM, Ezzedine K, vd. Comorbidities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Invest Dermatol. Mayıs 2023;143(5):777-789.e6. doi:10.1016/j.jid.2022.10.021 PubMed PMID: 36574529.

15. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. Dermatology. 2013;227(4):311-5. doi:10.1159/000354607 PubMed PMID: 24107643.
16. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. J Am Acad Dermatol. Şubat 2016;74(2):295-302. doi:10.1016/j.jaad.2015.08.063 PubMed PMID: 26518171.
17. Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, Lin MW, Chen TJ, Chen CC, vd. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Temmuz 2015;29(7):1362-9. doi:10.1111/jdv.12870 PubMed PMID: 25510261.
18. Alpay K. Vitiligo'nun Tarihçe ve Epidemiyolojisi. Turk Klin Dermatol - Spec Top. 2009;2(1):1-7.
19. Millington GWM, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. Int J Dermatol. 2007;46(9):990-5. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03195.x
20. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res. Haziran 2003;16(3):208-14. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x PubMed PMID: 12753387.
21. Akarsu S. Vitiligoda Etiyopatogenez ve Klinik Özellikler. Turk Klin Cosmet Dermatol - Spec Top. 2024;17(4):1-7.
22. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. J Invest Dermatol. Şubat 2021;141(2):265-73. doi:10.1016/j.jid.2020.06.004 PubMed PMID: 32778407.
23. Upadhya S, Andrade MJ, Shukla V, Rao R, Satyamoorthy K. Genetic and immune dysregulation in vitiligo: Insights into autoimmune mechanisms and disease pathogenesis. Autoimmun Rev. 31 Temmuz 2025;24(8):103841. doi:10.1016/j.autrev.2025.103841 PubMed PMID: 40466982.
24. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, vd. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. Nat Genet. 06 Mayıs 2012;44(6):676-80. doi:10.1038/ng.2272 PubMed PMID: 22561518; PubMed Central PMCID: PMC3366044.
25. Jin Y, Andersen G, Yorgov D, Ferrara TM, Ben S, Brownson KM, vd. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. Nat Genet. Kasım 2016;48(11):1418-24. doi:10.1038/ng.3680 PubMed PMID: 27723757; PubMed Central PMCID: PMC5120758.
26. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, vd. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. N Engl J Med. 06 Mayıs 2010;362(18):1686-97. doi:10.1056/NEJMoa0908547 PubMed PMID: 20410501; PubMed Central PMCID: PMC2891985.
27. Iwanowski T, Kołkowski K, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Etiopathogenesis and Emerging Methods for Treatment of Vitiligo. Int J Mol Sci. 05 Haziran 2023;24(11):9749. doi:10.3390/ijms24119749 PubMed PMID: 37298700; PubMed Central PMCID: PMC10253679.
28. Böhm M, Tanew A. Vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. Ağustos 2025;23(8):968-87. doi:10.1111/ddg.15706 PubMed PMID: 40788636; PubMed Central PMCID: PMC12338405.

29. Guerra L, Dellambra E, Brescia S, Raskovic D. Vitiligo: pathogenetic hypotheses and targets for current therapies. Curr Drug Metab. 01 Haziran 2010;11(5):451-67. doi:10.2174/138920010791526105 PubMed PMID: 20540698.
30. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. Annu Rev Immunol. 26 Nisan 2020;38:621-48. doi:10.1146/annurev-immunol-100919-023531 PubMed PMID: 32017656.
31. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. J Dermatol. Mart 2021;48(3):252-70. doi:10.1111/1346-8138.15743 PubMed PMID: 33404102.
32. Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. Curr Opin Immunol. Aralık 2016;43:81-8. doi:10.1016/j.coi.2016.09.008 PubMed PMID: 27764715; PubMed Central PMCID: PMC5292941.
33. Rork JF, Rashighi M, Harris JE. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata. Curr Opin Pediatr. Ağustos 2016;28(4):463-9. doi:10.1097/MOP.0000000000000375 PubMed PMID: 27191524; PubMed Central PMCID: PMC4957563.
34. Katz EL, Harris JE. Translational Research in Vitiligo. Front Immunol. 2021;12:624517. doi:10.3389/fimmu.2021.624517 PubMed PMID: 33737930; PubMed Central PMCID: PMC7962476.
35. Eby JM, Kang HK, Tully ST, Bindeman WE, Peiffer DS, Chatterjee S, vd. CCL22 to Activate Treg Migration and Suppress Depigmentation in Vitiligo. J Invest Dermatol. Haziran 2015;135(6):1574-80. doi:10.1038/jid.2015.26 PubMed PMID: 25634358; PubMed Central PMCID: PMC5044299.
36. Chang WL, Ko CH. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. Cells. 19 Mart 2023;12(6):936. doi:10.3390/cells12060936 PubMed PMID: 36980277; PubMed Central PMCID: PMC10047323.
37. Białczyk A, Wełniak A, Kamińska B, Czajkowski R. Oxidative Stress and Potential Antioxidant Therapies in Vitiligo: A Narrative Review. Mol Diagn Ther. 2023;27(6):723-39. doi:10.1007/s40291-023-00672-z PubMed PMID: 37737953; PubMed Central PMCID: PMC10590312.
38. Xuan Y, Yang Y, Xiang L, Zhang C. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Vitiligo: A Culprit for Melanocyte Death. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022(1):8498472. doi:10.1155/2022/8498472
39. Khaitan BK, Sindhuja T. Autoimmunity in vitiligo: Therapeutic implications and opportunities. Autoimmun Rev. Ocak 2022;21(1):102932. doi:10.1016/j.autrev.2021.102932 PubMed PMID: 34506987.
40. Chang WL, Ko CH. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. Cells. Mart 2023;12(6). doi:10.3390/cells12060936
41. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taïeb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. Br J Dermatol. Ocak 2003;148(1):95-101. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05024.x PubMed PMID: 12534601.

42. Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, Rubod A, Petit V, Benzekri L, vd. Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. J Invest Dermatol. Temmuz 2015;135(7):1810-9. doi:10.1038/jid.2015.25 PubMed PMID: 25634357.
43. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. Br J Dermatol. Ağustos 1997;137(2):171-8. doi:10.1046/j.1365-2133.1997.18011894.x PubMed PMID: 9292062.
44. Lotti T, D'Erme AM, Hercogová J. The role of neuropeptides in the control of regional immunity. Clin Dermatol. 2014;32(5):633-45. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.04.011 PubMed PMID: 25160105.
45. Taïeb A, Picardo M, VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. Pigment Cell Res. Şubat 2007;20(1):27-35. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00355.x PubMed PMID: 17250545.
46. Gilhar A, Pillar T, Eidelman S, Etzioni A. Vitiligo and idiopathic guttate hypomelanosis. Repigmentation of skin following engraftment onto nude mice. Arch Dermatol. Ekim 1989;125(10):1363-6. doi:10.1001/archderm.125.10.1363 PubMed PMID: 2508572.
47. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, vd. Vitiligo. Nat Rev Dis Primer. 04 Haziran 2015;1:15011. doi:10.1038/nrdp.2015.11 PubMed PMID: 27189851.
48. Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. Exp Dermatol. Ağustos 1993;2(4):145-53. doi:10.1111/j.1600-0625.1993.tb00023.x PubMed PMID: 8162332.
49. Vrijman C, Hosseinpour D, Bakker JG, Wolkerstorfer A, Bos JD, van der Veen JPW, vd. Provoking factors, including chemicals, in Dutch patients with vitiligo. Br J Dermatol. Mayıs 2013;168(5):1003-11. doi:10.1111/bjd.12162 PubMed PMID: 23252956.
50. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, vd. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. Pigment Cell Melanoma Res. Mayıs 2012;25(3):E1-13. doi:10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x PubMed PMID: 22417114; PubMed Central PMCID: PMC3511780.
51. Seneschal J. Clinical Features of Vitiligo and Social Impact on Quality of Life. Dermatol Pract Concept. 01 Aralık 2023;13(4S2):e2023312S. doi:10.5826/dpc.1304S2a312S PubMed PMID: 38241394; PubMed Central PMCID: PMC10824319.
52. Passeron T, Ortonne JP, Kumarasinghe P, Taïeb A. Vitiligo/nonsegmental Vitiligo Including Acrofacial and Universalis. Içinde: Picardo M, Taïeb A, editörler. Vitiligo [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [a.yer 06 Şubat 2026]. s. 41-51. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-62960-5_5 doi:10.1007/978-3-319-62960-5_5
53. Ezzedine K, Le Thuaut A, Jouary T, Ballanger F, Taieb A, Bastuji-Garin S. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. Pigment Cell Melanoma Res. Ocak 2014;27(1):134-9. doi:10.1111/pcmr.12186 PubMed PMID: 24127636.

54. Nagarajan A, Masthan MK, Sankar LS, Narayanasamy AB, Elumalai R. Oral manifestations of vitiligo. Indian J Dermatol. 2015;60(1):103. doi:10.4103/0019-5154.147844 PubMed PMID: 25657420; PubMed Central PMCID: PMC4318026.
55. Ezzedine K, Gauthier Y, Léauté-Labrèze C, Marquez S, Bouchtnei S, Jouary T, vd. Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. J Am Acad Dermatol. Kasım 2011;65(5):965-71. doi:10.1016/j.jaad.2010.08.031 PubMed PMID: 21616559.
56. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, vd. Immunopathogenesis of vitiligo. Autoimmun Rev. Ekim 2011;10(12):762-5. doi:10.1016/j.autrev.2011.02.004 PubMed PMID: 21334464.
57. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. J Am Acad Dermatol. Temmuz 2017;77(1):17-29. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.010 PubMed PMID: 28619557.
58. de Barros JC, Machado Filho CDS, Abreu LC, de Barros JA, Paschoal FM, Nomura MT, vd. A study of clinical profiles of vitiligo in different ages: an analysis of 669 outpatients. Int J Dermatol. Temmuz 2014;53(7):842-8. doi:10.1111/ijd.12055 PubMed PMID: 24134308.
59. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. J Am Acad Dermatol. Temmuz 2017;77(1):1-13. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.048 PubMed PMID: 28619550.
60. Falabella R, Escobar CE, Carrascal E, Arroyave JA. Leukoderma punctata. J Am Acad Dermatol. Mart 1988;18(3):485-94. doi:10.1016/s0190-9622(88)70071-7 PubMed PMID: 3351013.
61. Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, Cardot-Leccia N, Gauthier Y, Descamps V, vd. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. Br J Dermatol. Mart 2015;172(3):716-21. doi:10.1111/bjd.13423 PubMed PMID: 25255745.
62. Gan EY, Cario-André M, Pain C, Goussot JF, Taïeb A, Seneschal J, vd. Follicular vitiligo: A report of 8 cases. J Am Acad Dermatol. Haziran 2016;74(6):1178-84. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.049 PubMed PMID: 26830867.
63. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrodger DJ, vd. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. Pigment Cell Melanoma Res. Haziran 2011;24(3):564-73. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00838.x PubMed PMID: 21324101.
64. 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. Eylül 2011;65(3):473-91. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.061 PubMed PMID: 21839315.
65. Frank SB, Cohen HJ. THE HALO NEVUS. Arch Dermatol. Mart 1964;89:367-73. doi:10.1001/archderm.1964.01590270053012 PubMed PMID: 14096353.
66. Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. J Am Acad Dermatol. Ekim 1997;37(4):620-4. doi:10.1016/s0190-9622(97)70181-6 PubMed PMID: 9344203.

67. Mogawer RM, Elmasry MF, Mostafa WZ. New insights into leukotrichia in nonsegmental vitiligo: A cross-sectional study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85(4):374-9. doi:10.4103/ijdvl.IJDVL_49_18 PubMed PMID: 30971534.
68. Lee DY, Kim CR, Park JH, Lee JH. The incidence of leukotrichia in segmental vitiligo: implication of poor response to medical treatment. Int J Dermatol. Ağustos 2011;50(8):925-7. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.04914.x PubMed PMID: 21781062.
69. Dave S, Thappa DM, Dsouza M. Clinical predictors of outcome in vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2002;68(6):323-5. PubMed PMID: 17656989.
70. Topal IO, Gungor S, Kocaturk OE, Duman H, Durmuscan M. Nail abnormalities in patients with vitiligo. An Bras Dermatol. 2016;91(4):442-5. doi:10.1590/abd1806-4841.20164620 PubMed PMID: 27579738; PubMed Central PMCID: PMC4999101.
71. Anbar T, Hay RA, Abdel-Rahman AT, Moftah NH, Al-Khayyat MA. Clinical study of nail changes in vitiligo. J Cosmet Dermatol. Mart 2013;12(1):67-72. doi:10.1111/jocd.12022 PubMed PMID: 23438144.
72. Quaglino P, Marenco F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, vd. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. Şubat 2010;21(2):409-14. doi:10.1093/annonc/mdp325 PubMed PMID: 19622589.
73. Failla CM, Carbone ML, Fortes C, Pagnanelli G, D'Atri S. Melanoma and Vitiligo: In Good Company. Int J Mol Sci. 15 Kasım 2019;20(22):5731. doi:10.3390/ijms20225731 PubMed PMID: 31731645; PubMed Central PMCID: PMC6888090.
74. Fleissig E, Pavlovksy M, Loewenstein A, Zur D, Newman H, Keren S, vd. Prevalence of choroidal nevus and retinal pigment epithelial alterations in vitiligo patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. Mayıs 2018;256(5):927-33. doi:10.1007/s00417-018-3958-0 PubMed PMID: 29549426.
75. Biswas G, Barbhuiya JN, Biswas MC, Islam MN, Dutta S. Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. J Indian Med Assoc. Ağustos 2003;101(8):478-80. PubMed PMID: 15071800.
76. Cowan CL, Halder RM, Grimes PE, Chakrabarti SG, Kenney JA. Ocular disturbances in vitiligo. J Am Acad Dermatol. 01 Temmuz 1986;15(1):17-24. doi:10.1016/S0190-9622(86)70136-9
77. Khurrum H, AlGhamdi KM, Osman E. Screening of Glaucoma or Cataract Prevalence in Vitiligo Patients and Its Relationship With Periorbital Steroid Use. J Cutan Med Surg. 2016;20(2):146-9. doi:10.1177/1203475415615325 PubMed PMID: 26506954.
78. Rogosić V, Bojić L, Puizina-Ivić N, Vanjaka-Rogosić L, Titlić M, Kovacević D, vd. Vitiligo and glaucoma - an association or a coincidence? A pilot study. Acta Dermatovenerol Croat ADC. 2010;18(1):21-6. PubMed PMID: 20361884.
79. Dertlioğlu SB, Oğuz H, Çiçek D, Yücel H. Prevalence of glaucoma in patients with vitiligo. Cutis. Nisan 2016;97(4):E21-25. PubMed PMID: 27163923.
80. Fang W, Yang P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. Curr Eye Res. Temmuz 2008;33(7):517-23. doi:10.1080/02713680802233968 PubMed PMID: 18600484.

81. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF, vd. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Autoimmun Rev. Eylül 2013;12(11):1033-8. doi:10.1016/j.autrev.2013.01.004 PubMed PMID: 23567866.
82. Andrade A, Pithon M. Alezzandrini syndrome: report of a sixth clinical case. Dermatology. Şubat 2011;222(1):8-9. doi:10.1159/000321714 PubMed PMID: 21099196.
83. Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. Am J Med Genet A. 30 Ocak 2005;132A(3):260-2. doi:10.1002/ajmg.a.30332 PubMed PMID: 15523604.
84. Stagi S, Gulino AV, Lapi E, Rigante D. Epigenetic control of the immune system: a lesson from Kabuki syndrome. Immunol Res. Nisan 2016;64(2):345-59. doi:10.1007/s12026-015-8707-4 PubMed PMID: 26411453.
85. Collins SM, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine AD. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. Br J Dermatol. Haziran 2006;154(6):1088-93. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07166.x PubMed PMID: 16704638.
86. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, vd. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. Am J Clin Dermatol. Kasım 2021;22(6):757-74. doi:10.1007/s40257-021-00631-6 PubMed PMID: 34554406; PubMed Central PMCID: PMC8566637.
87. Bibeau K, Ezzedine K, Harris JE, van Geel N, Grimes P, Parsad D, vd. Mental Health and Psychosocial Quality-of-Life Burden Among Patients With Vitiligo: Findings From the Global VALIANT Study. JAMA Dermatol. 01 Ekim 2023;159(10):1124-8. doi:10.1001/jamadermatol.2023.2787 PubMed PMID: 37647073; PubMed Central PMCID: PMC10469285.
88. Villegas-Calzada MF, Acatitla-Acevedo GA, Anda-Ortiz ND, Morales-Sánchez MA. Prognostic factors in childhood vitiligo. Bol Med Hosp Infant Mex. 2024;81(2):73-8. doi:10.24875/BMHIM.23000083 PubMed PMID: 38768496.
89. Hann SK, Chun WH, Park YK. Clinical characteristics of progressive vitiligo. Int J Dermatol. Mayıs 1997;36(5):353-5. doi:10.1046/j.1365-4362.1997.00162.x PubMed PMID: 9199982.
90. Zhang L, Chen S, Kang Y, Wang X, Yan F, Jiang M, vd. Association of Clinical Markers With Disease Progression in Patients With Vitiligo From China. JAMA Dermatol. 01 Mart 2020;156(3):288-95. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4483 PubMed PMID: 31968061; PubMed Central PMCID: PMC6990655.
91. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, Sirignano S, O'Leary R, Vandergriff T, vd. Confetti-like depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo. J Am Acad Dermatol. Ağustos 2015;73(2):272-5. doi:10.1016/j.jaad.2015.05.014 PubMed PMID: 26054430.
92. Thakur V, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran SM, Parsad D. Vitiligo: Translational research and effective therapeutic strategies. Pigment Cell Melanoma Res. Temmuz 2021;34(4):814-26. doi:10.1111/pcmr.12974 PubMed PMID: 33756039.

93. Wang YJ, Chang CC, Cheng KL. Wood's lamp for vitiligo disease stability and early recognition of initiative pigmentation after epidermal grafting. Int Wound J. Aralık 2017;14(6):1391-4. doi:10.1111/iwj.12800 PubMed PMID: 28799192; PubMed Central PMCID: PMC7949874.
94. Klatte JL, van der Beek N, Kemperman PMJH. 100 years of Wood's lamp revised. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Mayıs 2015;29(5):842-7. doi:10.1111/jdv.12860 PubMed PMID: 25428804.
95. Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A, Chaudhary RKP. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. Int J Dermatol. Ocak 2018;57(1):50-4. doi:10.1111/ijd.13795 PubMed PMID: 29076154.
96. Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2014;80(6):505-8. doi:10.4103/0378-6323.144144 PubMed PMID: 25382506.
97. Montes LF, Abulafia J, Wilborn WH, Hyde BM, Montes CM. Value of histopathology in vitiligo. Int J Dermatol. Ocak 2003;42(1):57-61. doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01743.x PubMed PMID: 12581146.
98. 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. Eylül 2011;65(3):473-91. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.061 PubMed PMID: 21839315.
99. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CCS de. Vitiligo--Part 2--classification, histopathology and treatment. An Bras Dermatol. 2014;89(5):784-90. doi:10.1590/abd1806-4841.20142717 PubMed PMID: 25184918; PubMed Central PMCID: PMC4155957.
100. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, vd. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Br J Dermatol. Ocak 2013;168(1):5-19. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x PubMed PMID: 22860621.
101. Mogawer RM, Mostafa WZ, Elmasry MF. Comparative analysis of the body surface area calculation method used in vitiligo extent score vs the hand unit method used in vitiligo area severity index. J Cosmet Dermatol. Ekim 2020;19(10):2679-83. doi:10.1111/jocd.13311 PubMed PMID: 32017422.
102. Bae JM, Zubair R, Ju HJ, Kohli I, Lee HN, Eun SH, vd. Development and validation of the fingertip unit for assessing Facial Vitiligo Area Scoring Index. J Am Acad Dermatol. Şubat 2022;86(2):387-93. doi:10.1016/j.jaad.2021.06.880 PubMed PMID: 34246695.
103. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Disease severity scoring systems in dermatology. TURKDERM. 13 Haziran 2016;50(2):42-53. doi:10.4274/turkderm.67799
104. 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. Haziran 2004;140(6):677-83. doi:10.1001/archderm.140.6.677 PubMed PMID: 15210457.
105. van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CAC, Eleftheriadou V, vd. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative

Initiative. J Invest Dermatol. Mayıs 2016;136(5):978-84. doi:10.1016/j.jid.2015.12.040 PubMed PMID: 26827762.

106. Komen L, da Graça V, Wolkerstorfer A, de Rie MA, Terwee CB, van der Veen JPW. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. Br J Dermatol. Şubat 2015;172(2):437-43. doi:10.1111/bjd.13432 PubMed PMID: 25278165.
107. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. Dermatol Res Pract. 2011;2011:750342. doi:10.1155/2011/750342 PubMed PMID: 21747840; PubMed Central PMCID: PMC3130989.
108. Kohli I, Veenstra J, Hamzavi I. Vitiligo assessment methods - Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment. Br J Dermatol. Şubat 2015;172(2):318-9. doi:10.1111 /bjd. 13531 PubMed PMID: 25660679.
109. Feily A. Vitiligo Extent Tensity Index (VETI) score: a new definition, assessment and treatment evaluation criteria in vitiligo. Dermatol Pract Concept. Ekim 2014;4(4):81-4. doi:10.5826/dpc. 0404a18 PubMed PMID: 25396094; PubMed Central PMCID: PMC4230268.
110. Eleftheriadou V. Reliability and validity of the Vitiligo Signs of Activity Score. Br J Dermatol. Kasım 2020;183(5):801-2. doi:10.1111/bjd.19164 PubMed PMID: 32458411.
111. van Geel N, Passeron T, Wolkerstorfer A, Speeckaert R, Ezzedine K. Reliability and validity of the Vitiligo Signs of Activity Score (VSAS). Br J Dermatol. Kasım 2020;183(5):883-90. doi:10.1111/bjd.18950 PubMed PMID: 32064583; PubMed Central PMCID: PMC7687072.
112. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. Arch Dermatol. Nisan 1999;135(4):407-13. doi:10.1001/archderm.135.4.407 PubMed PMID: 10206047.
113. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. Aralık 1998;134(12):1532-40. doi:10.1001/archderm.134.12.1532 PubMed PMID: 9875190.
114. Chang HC, Sung CW. Efficacy of combination therapy of narrowband-ultraviolet B phototherapy or excimer laser with topical tacrolimus for vitiligo: An updated systematic review and meta-analysis. Photodermatol Photoimmunol Photomed. Ocak 2021;37(1):74-7. doi:10.1111/phpp. 12593 PubMed PMID: 32654300.
115. Böhm M, Schunter JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, vd. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. Mart 2022;20(3):365-78. doi:10.1111/ddg.14713 PubMed PMID: 35246935.
116. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, vd. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 01 Ağustos 2019;155(8):929-38. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0696 PubMed PMID: 31141108; PubMed Central PMCID: PMC6547091.

117. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, vd. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. N Engl J Med. 20 Ekim 2022;387(16):1445-55. doi:10.1056/NEJMoa2118828 PubMed PMID: 36260792.

118. Yousefian F, Yadlapati S, Browning JC. The use of Janus kinase inhibitors and narrowband ultraviolet B combination therapy in non-segmental vitiligo. J Cosmet Dermatol. Mart 2023;22(3):1105-7. doi:10.1111/jocd.15537 PubMed PMID: 36440703.

119. Al-Smadi K, Ali M, Alavi SE, Jin X, Imran M, Leite-Silva VR, vd. Using a Topical Formulation of Vitamin D for the Treatment of Vitiligo: A Systematic Review. Cells. 30 Eylül 2023;12(19):2387. doi:10.3390/cells12192387 PubMed PMID: 37830601; PubMed Central PMCID: PMC10572240.

120. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Mart 2006;20(3):269-73. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01420.x PubMed PMID: 16503885.

121. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, Sánchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martínez-Rodríguez HG, vd. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). Exp Ther Med. Ağustos 2021;22(2):797. doi:10.3892/etm.2021.10229 PubMed PMID: 34093753; PubMed Central PMCID: PMC8170669.

122. Chang HC, Guo SP. Efficacy of local prostaglandin analogues for vitiligo treatment: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. Mart 2022;15(3):341-9. doi:10.1080/17512433.2022.2071699 PubMed PMID: 35473496.

123. Jang YH, Jung SE, Shin J, Kang HY. Triple combination of systemic corticosteroids, excimer laser, and topical tacrolimus in the treatment of recently developed localized vitiligo. Ann Dermatol. Şubat 2015;27(1):104-7. doi:10.5021/ad.2015.27.1.104 PubMed PMID: 25673947; PubMed Central PMCID: PMC4323589.

124. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol. Mayıs 2001;44(5):814-7. doi:10.1067/mjd.2001.113475 PubMed PMID: 11312430.

125. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A Randomized Comparative Study of Oral Corticosteroid Minipulse and Low-Dose Oral Methotrexate in the Treatment of Unstable Vitiligo. Dermatology. 2015;231(3):286-90. doi:10.1159/000433424 PubMed PMID: 26278124.

126. Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, vd. Minocycline protects melanocytes against H2O2-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. Int J Mol Med. Temmuz 2008;22(1):9-16. PubMed PMID: 18575770.

127. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. J Dermatol Treat. 2006;17(3):151-3. doi:10.1080/0954 6630600791442 PubMed PMID: 16854754.

128. Agarwal S, Ramam M, Sharma VK, Khandpur S, Pal H, Pandey RM. A randomized placebo-controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading

vitiligo. Br J Dermatol. Temmuz 2005;153(1):163-6. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06556.x PubMed PMID: 16029343.

129. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, vd. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. JAMA Dermatol. Ocak 2015;151(1):42-50. doi:10.1001/jamadermatol.2014.1875 PubMed PMID: 25230094.
130. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. JAMA Dermatol. Ekim 2015;151(10):1110-2. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1520 PubMed PMID: 26107994.
131. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, vd. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. J Am Acad Dermatol. Şubat 2023;88(2):395-403. doi:10.1016/j.jaad.2022.11.005 PubMed PMID: 36370907.
132. Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. J Am Acad Dermatol. Eylül 2003;49(3):473-6. doi:10.1067/s0190-9622(03)01484-1 PubMed PMID: 12963911.
133. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. Arch Dermatol. Mayıs 2007;143(5):578-84. doi:10.1001/archderm.143.5.578 PubMed PMID: 17519217.
134. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. J Am Acad Dermatol. Şubat 2000;42(2 Pt 1):245-53. doi:10.1016/S0190-9622(00)90133-6 PubMed PMID: 10642680.
135. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, vd. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. J Am Acad Dermatol. Mayıs 2017;76(5):879-88. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.041 PubMed PMID: 28216034.
136. Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for Vitiligo. Dermatol Clin. Ocak 2020;38(1):55-62. doi:10.1016/j.det.2019.08.005 PubMed PMID: 31753192.
137. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, vd. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 01 Temmuz 2017;153(7):666-74. doi:10.1001/jamadermatol. 2017.0002 PubMed PMID: 28355423; PubMed Central PMCID: PMC5817459.
138. Barros N de M, Sbroglio LL, Buffara M de O, Baka JLCES, Pessoa A de S, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. An Bras Dermatol. 2021;96(4):397-407. doi:10.1016/j.abd.2021.03.001 PubMed PMID: 33849754; PubMed Central PMCID: PMC8245715.
139. Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. Clin Dermatol. 2006;24(1):33-42. doi:10.1016/j.clindermatol.2005.10.024 PubMed PMID: 16427504.
140. Bae JM, Eun SH, Oh SH, Shin JH, Kang HY, Kim KH, vd. The 308-nm excimer laser treatment does not increase the risk of skin cancer in patients with vitiligo: A population-based retrospective

cohort study. Pigment Cell Melanoma Res. Eylül 2019;32(5):714-8. doi:10.1111/pcmr.12781 PubMed PMID: 30849210.

141. Grimes PE, Nashawati R. Depigmentation Therapies for Vitiligo. Dermatol Clin. Nisan 2017;35(2):219-27. doi:10.1016/j.det.2016.11.010 PubMed PMID: 28317530.

142. Nahhas AF, Braunberger TL, Hamzavi IH. Update on the Management of Vitiligo. Skin Ther Lett. Mayıs 2019;24(3):1-6. PubMed PMID: 31095346.

143. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. Br J Dermatol. Ekim 2013;169 Suppl 3:57-66. doi:10.1111/bjd.12532 PubMed PMID: 24098901.

144. Gao PR, Wang CH, Lin YJ, Huang YH, Chang YC, Chung WH, vd. A comparative study of suction blister epidermal grafting and automated blister epidermal micrograft in stable vitiligo. Sci Rep. 10 Ocak 2022;12(1):393. doi:10.1038/s41598-021-04299-0 PubMed PMID: 35013472; PubMed Central PMCID: PMC8748709.

145. Guerra L, Capurro S, Melchi F, Primavera G, Bondanza S, Cancedda R, vd. Treatment of "stable" vitiligo by Timedsurgery and transplantation of cultured epidermal autografts. Arch Dermatol. Kasım 2000;136(11):1380-9. doi:10.1001/archderm.136.11.1380 PubMed PMID: 11074702.

146. van Geel N, Wallaeys E, Goh BK, De Mil M, Lambert J. Long-term results of noncultured epidermal cellular grafting in vitiligo, halo naevi, piebaldism and naevus depigmentosus. Br J Dermatol. Aralık 2010;163(6):1186-93. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10014.x PubMed PMID: 20804490.

147. Refat MA, Strassner JP, Frisoli ML, Rashighi M, Richmond J, Nada E, vd. Lesional CD8+ T-Cell Number Predicts Surgical Outcomes of Melanocyte-Keratinocyte Transplantation Surgery for Vitiligo. J Invest Dermatol. Kasım 2023;143(11):2275-2282.e6. doi:10.1016/j.jid.2023.03.1689 PubMed PMID: 37478900; PubMed Central PMCID: PMC11140410.

148. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. J Am Acad Dermatol. Temmuz 2003;49(1):99-104. doi:10.1067/mjd.2003.415 PubMed PMID: 12833017.

149. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, vd. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev. 24 Şubat 2015;2015(2):CD003263. doi:10.1002/14651858.CD003263.pub5 PubMed PMID: 25710794; PubMed Central PMCID: PMC10887429.

150. Mercuri SR, Vollono L, Paolino G. The Usefulness of Platelet-Rich Plasma (PRP) for the Treatment of Vitiligo: State of the Art and Review. Drug Des Devel Ther. 07 Mayıs 2020;14:1749-55. doi:10.2147/DDDT.S239912 PubMed PMID: 32440100; PubMed Central PMCID: PMC7213865.

151. Ju HJ, Eun SH, Lee HN, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Micropigmentation for vitiligo on light to moderately colored skin: Updated evidence from a clinical and animal study. J Dermatol. Mayıs 2020;47(5):464-9. doi:10.1111/1346-8138.15282 PubMed PMID: 32124487.

152. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlow SJ. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. Am J Clin Dermatol. Aralık 2015;16(6):463-74. doi:10.1007/s40257-015-0153-5 PubMed PMID: 26329814.

153. Seneschal J, Speeckaert R, Taïeb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, vd. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 2: Specific treatment recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Kasım 2023;37(11):2185-95. doi:10.1111/jdv.19450 PubMed PMID: 37715487.
154. Passeron T. First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. Lancet. 11 Temmuz 2020;396(10244):74-5. doi:10.1016/S0140-6736(20)30747-9 PubMed PMID: 32653058.
155. Pajvani U, Ahmad N, Wiley A, Levy RM, Kundu R, Mancini AJ, vd. The relationship between family medical history and childhood vitiligo. J Am Acad Dermatol. Ağustos 2006;55(2):238-44. doi:10.1016/j.jaad.2006.02.027 PubMed PMID: 16844505.
156. Marinho F de S, Cirino PV, Fernandes NC. Clinical epidemiological profile of vitiligo in children and adolescents. An Bras Dermatol. 2013;88(6):1026-8. doi:10.1590/abd1806-4841.20132219 PubMed PMID: 24474125; PubMed Central PMCID: PMC3900367.
157. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M, vd. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. Br J Dermatol. Eylül 2012;167(3):490-5. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11002.x PubMed PMID: 22512840.
158. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, vd. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. J Am Acad Dermatol. Haziran 2012;66(6):954-8. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.010 PubMed PMID: 21982634.
159. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. Pediatr Dermatol. 2003;20(3):207-10. doi:10.1046/j.1525-1470.2003.20304.x PubMed PMID: 12787267.
160. Agarwal S, Gupta S, Ojha A, Sinha R. Childhood vitiligo: clinicoepidemiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand, India. Pediatr Dermatol. 2013;30(3):348-53. doi:10.1111/pde.12032 PubMed PMID: 23278409.
161. Al-Refu K. Vitiligo in children: a clinical-epidemiologic study in Jordan. Pediatr Dermatol. 2012;29(1):114-5. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01478.x PubMed PMID: 21854414.
162. Hu Z, Liu JB, Ma SS, Yang S, Zhang XJ. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. Pediatr Dermatol. 2006;23(2):114-6. doi:10.1111/j.1525-1470.2006.00192.x PubMed PMID: 16650215.
163. Cho S, Kang HC, Hahm JH. Characteristics of vitiligo in Korean children. Pediatr Dermatol. 2000;17(3):189-93. doi:10.1046/j.1525-1470.2000.01749.x PubMed PMID: 10886749.
164. Farajzadeh S, Khalili M, Mirmohammadkhani M, Paknazar F, Rastegarnasab F, Abtahi-Naeini B. Global clinicoepidemiological pattern of childhood vitiligo: a systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatr Open. Nisan 2023;7(1):e001839. doi:10.1136/bmjpo-2022-001839 PubMed PMID: 37616066; PubMed Central PMCID: PMC10083860.

165. Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, Okten A, Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. Int J Dermatol. Şubat 2011;50(2):175-9. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04665.x PubMed PMID: 21244381.

166. Kroon MW, Vrijman C, Chandeck C, Wind BS, Wolkerstorfer A, Luiten RM, vd. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. Horm Res Paediatr. 2013;79:137-44. doi:10.1159/000348388 PubMed PMID: 23548513.

167. Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. J Am Acad Dermatol. Ağustos 2005;53(2):220-3. doi:10.1016/j.jaad.2005.03.032 PubMed PMID: 16021113.

168. Tissera KA, Bitar RA, Hawryluk EB, Garza-Mayers AC. Comorbidities of pediatric vitiligo. JAAD Rev. 01 Mart 2025;3:131-7. doi:10.1016/j.jdrv.2025.01.006

169. Baykal Selçuk L, Katkat E, Aksu Arıca D, Yaylı S, Bahadır S. Sun-protection habits and knowledge of patients with vitiligo. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. Mart 2020;29(1):7-10. PubMed PMID: 32206816.

170. Alenizi DA. Consanguinity pattern and heritability of Vitiligo in Arar, Saudi Arabia. J Fam Community Med. Nisan 2014;21(1):13. doi:10.4103/2230-8229.128767

171. Gopal KVT, Rama Rao GR, Kumar YHK, Appa Rao MV, Vasudev P, Srikant. Vitiligo: a part of a systemic autoimmune process. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73(3):162-5. doi:10.4103/0378-6323.32710 PubMed PMID: 17558047.

172. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, vd. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. J Am Acad Dermatol. Haziran 2012;66(6):954-8. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.010 PubMed PMID: 21982634.

173. Cavalcante MLLL, Pinto ACVD, Brito FFD, Silva GVD, Itimura G, Martelli ACC. Clinical and epidemiological profile of childhood vitiligo: analysis of 113 cases diagnosed at a dermatology referral center from 2004 to 2014. Surg Cosmet Dermatol. 2015;7(4). doi:10.5935/scd1984-8773.201574711

174. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA. Childhood vitiligo. J Am Acad Dermatol. Mayıs 1987;16(5 Pt 1):948-54. doi:10.1016/s0190-9622(87)70119-4 PubMed PMID: 3584578.

175. Prcic S, Djuran V, Mikov A, Mikov I. Vitiligo in children. Pediatr Dermatol. 2007;24(6):666. doi:10.1111/j.1525-1470.2007.00565.x PubMed PMID: 18035999.

176. Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, vd. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. J Am Acad Dermatol. Haziran 2010;62(6):945-9. doi:10.1016/j.jaad.2009.06.081 PubMed PMID: 20466172.

177. Zahra FT, Amin SS, Adil M, Sarshar F, Pathak P. Clinico-Epidemiological Study of Childhood Vitiligo and its Associations: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. Indian J Paediatr Dermatol. Haziran 2022;23(2):116. doi:10.4103/ijpd.ijpd_2_21

178. Martins CPDS, Hertz A, Luzio P, Paludo P, Azulay-Abulafia L. Clinical and epidemiological characteristics of childhood vitiligo: a study of 701 patients from Brazil. Int J Dermatol. Şubat 2020;59(2):236-44. doi:10.1111/ijd.14645 PubMed PMID: 31544238.

179. Lin X, Tang LY, Fu WW, Kang KF. Childhood vitiligo in China: clinical profiles and immunological findings in 620 cases. Am J Clin Dermatol. 01 Ağustos 2011;12(4):277-81. doi:10.2165/11318020-000000000-00000 PubMed PMID: 21668034.

180. Cho S, Kang HC, Hahm JH. Characteristics of vitiligo in Korean children. Pediatr Dermatol. 2000;17(3):189-93. doi:10.1046/j.1525-1470.2000.01749.x PubMed PMID: 10886749.

181. Kayal A, Gupta LK, Khare AK, Mehta S, Mittal A, Kuldeep C. Pattern of Childhood Onset Vitiligo at a Tertiary Care Centre in South- West Rajasthan. Indian J Dermatol. 2015;60(5):520. doi:10.4103/0019-5154.164423 PubMed PMID: 26538720; PubMed Central PMCID: PMC4601441.

182. Sheth PK, Sacchidanand S, Asha GS. Clinico-epidemiological profile of childhood vitiligo. Indian J Paediatr Dermatol. Mart 2015;16(1):23. doi:10.4103/2319-7250.149425

183. Sahni K, Parsad D. Stability in Vitiligo: Is there a Perfect Way to Predict it? J Cutan Aesthetic Surg. Nisan 2013;6(2):75-82. doi:10.4103/0974-2077.112667 PubMed PMID: 24023428; PubMed Central PMCID: PMC3764766.

184. Ramawanshi SM, Chandela M, Manjegowda D, Kumar S, Potdar S. Assessment of Clinical VIDA Score, Lesional and Perilesional Dermoscopy to Evaluate Stability of the Disease in Vitiligo. Clin Dermatol Rev. Mart 2024;8(1):26. doi:10.4103/cdr.cdr_60_22

185. Liu YY, Zhou JF, Zhen Y, Cui Y, Song Y, Yao L, vd. Clinical efficacy analysis of 110 cases of childhood vitiligo with non-surgical combined therapy. J Dermatol Treat. Kasım 2022;33(7):3034-8. doi:10.1080/09546634.2022.2104443 PubMed PMID: 35892152.

186. Yang Y, Lin X, Fu W, Luo X, Kang K. An approach to the correlation between vitiligo and autoimmune thyroiditis in Chinese children. Clin Exp Dermatol. 2010;35(7):706-10. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03671.x

187. Xianfeng C, Yuegen J, Zhiyu Y, Yan Y, Xuesi Z, Fenglai W, vd. Pediatric Patients with Vitiligo in Eastern China: Abnormalities in 145 Cases Based on Thyroid Function Tests and Immunological Findings. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 23 Ekim 2015;21:3216-21. doi:10.12659/MSM.894981 PubMed PMID: 26496247; PubMed Central PMCID: PMC4627368.

188. Al-Jabri MM, Al-Raddadi A. Childhood vitiligo: A retrospective hospital based study, Jeddah, Saudi Arabia. J Saudi Soc Dermatol Dermatol Surg. 01 Ocak 2011;15(1):15-7. doi:10.1016/j.jssdds.2010.10.003

189. Doğan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyuca S, Bektas MS. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. J Pediatr Endocrinol Metab JPEM. 2011;24(1-2):75-80. doi:10.1515/jpem.2011.115 PubMed PMID: 21528820.

190. Mostafa WZ, Hussein MF, Labib AA, Ali DA, Mostafa AA, Abdel Wahed RM. Visual and auditory abnormalities in patients with nonsegmental vitiligo: J Egypt Women's Dermatol Soc. Eylül 2015;12(3):191-5. doi:10.1097/01.EWX.0000466249.53797.e8

191. Khaled HN, Ahmed TN, Salama AA. Vitiligo-associated ocular abnormalities in Egyptian patients. Egypt J Dermatol Venerol. Aralık 2024;44(3):179. doi:10.4103/ejdv.ejdv_59_23

192. Kim DH, Kim YJ, Moon IJ, Lee WJ, Won CH, Chang SE, vd. Ocular and auditory comorbidities in patients with vitiligo: A nationwide population-based study in the Republic of Korea. J Am Acad Dermatol. Ekim 2025;93(4):956-65. doi:10.1016/j.jaad.2025.06.047 PubMed PMID: 40550336.

193. Ma SH, Wu PC, Chang JY, Chang YT, Dai YX. Ocular Abnormalities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dermatology. 2022;238(5):813-22. doi:10.1159/000522601 PubMed PMID: 35378530.

194. Güngör Ş, Nurözler A, Akbay G, Ekşioğlu M. Tear functions in patients with vitiligo. Int J Dermatol. Kasım 2015;54(11):e466-468. doi:10.1111/ijd.12779 PubMed PMID: 25601474.

195. Öncül H, Ayhan E. Retinal nerve fiber layer, retinal pigment epithelium, and choroidal thickness in vitiligo patients. J Cosmet Dermatol. Kasım 2020;19(11):3032-7. doi:10.1111/jocd.13367 PubMed PMID: 32515874.

196. Demirkan S, Onaran Z, Samav G, Özkal F, Yumuşak E, Gündüz Ö, vd. Decreased choroidal thickness in vitiligo patients. BMC Ophthalmol. 29 Mayıs 2018;18(1):126. doi:10.1186/s12886-018-0796-0 PubMed PMID: 29843674; PubMed Central PMCID: PMC5975446.

197. Erdur SK, Aydin R, Balevi A, Ozsutcu M, Kocabora MS. Dry Eye Assessment in Patients With Vitiligo. Cornea. Nisan 2018;37(4):412-5. doi:10.1097/ICO.0000000000001469 PubMed PMID: 29300260.

198. Dertlioğlu SB, Oğuz H, Çiçek D, Yücel H. Prevalence of glaucoma in patients with vitiligo. Cutis. Nisan 2016;97(4):E21-25. PubMed PMID: 27163923.

199. LeWitt T, Tauscher R, Obiofuma G, Peterson J, Haddadin R, Kundu RV. Ocular manifestations of vitiligo: a systematic review. BMC Ophthalmol. 27 Mart 2023;23:120. doi:10.1186/s12886-023-02777-9 PubMed PMID: 36973683; PubMed Central PMCID: PMC10041747.

200. Karadag R, Esmer O, Karadag AS, Bilgili SG, Cakici O, Demircan YT, vd. Evaluation of ocular findings in patients with vitiligo. Int J Dermatol. Mart 2016;55(3):351-5. doi:10.1111/ijd.13031 PubMed PMID: 26235484.

201. Fouad YA, Salman AG, Mohamed TH, Abdelgawad RHA, Hassen SI. Assessment of the Effect of Vitiligo on Subfoveal Choroidal Thickness Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Clin Ophthalmol. 2020;14:2265-70. doi:10.2147/OPTH.S255554 PubMed PMID: 32848356; PubMed Central PMCID: PMC7429229.

202. Demirkan S, Onaran Z, Samav G, Özkal F, Yumuşak E, Gündüz Ö, vd. Decreased choroidal thickness in vitiligo patients. BMC Ophthalmol. 29 Mayıs 2018;18(1):126. doi:10.1186/s12886-018-0796-0 PubMed PMID: 29843674; PubMed Central PMCID: PMC5975446.

203. Genedy R, Assal S, Gomaa A, Almakkawy B, Elariny A. Ocular and auditory abnormalities in patients with vitiligo: a case-control study. Clin Exp Dermatol. Ağustos 2021;46(6):1058-66. doi:10.1111/ced.14649 PubMed PMID: 33763919.

204. Norouzirad R, Hashemi H, Yekta A, Nirouzad F, Ostadimoghaddam H, Yazdani N, vd. The prevalence of refractive errors in 6- to 15-year-old schoolchildren in Dezful, Iran. J Curr Ophthalmol. 2015;27(1-2):51-5. doi:10.1016/j.joco.2015.09.008 PubMed PMID: 27239576; PubMed Central PMCID: PMC4877718.

205. Junghans BM, Crewther SG. Little evidence for an epidemic of myopia in Australian primary school children over the last 30 years. BMC Ophthalmol. 11 Şubat 2005;5:1. doi:10.1186/1471-2415-5-1 PubMed PMID: 15705207; PubMed Central PMCID: PMC552307.

206. Palamar M, Kiyat P, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in vitiligo. Eye. Temmuz 2017;31(7):1074-7. doi:10.1038/eye.2017.38 PubMed PMID: 28282067; PubMed Central PMCID: PMC5519278.

207. Tissera KA, Buros-Stein A, Delva CA, Mayur O, Hawryluk EB, Harris J, vd. No Association of Pediatric Vitiligo With Visual Acuity Deficits. Pediatr Dermatol. 2025;42(2):318-21. doi:10.1111/pde. 15806 PubMed PMID: 39980187.

208. Aydin R, Ozsutcu M, Erdur SK, Dikkaya F, Balevi A, Ozbek M, vd. The assessment of macular electrophysiology and macular morphology in patients with vitiligo. Int Ophthalmol. Şubat 2018;38(1):233-9. doi:10.1007/s10792-017-0452-3 PubMed PMID: 28108905.

209. Raju BP. Profile of childhood vitiligo with associated ocular abnormalities in South India. Wolters Kluwer Medknow Publications,; 2016.

210. Ayotunde A, Olakunle G. Ophthalmic assessment in black patients with vitiligo. J Natl Med Assoc. Şubat 2005;97(2):286-7. PubMed PMID: 15712795; PubMed Central PMCID: PMC2568753.

211. Pai SG, Gupta A, Dudeja L, Nayak MK. Ocular Manifestations of Vitiligo: Evaluation and Study of Any Possible Association. Online J Health Allied Sci. 01 Ocak 2015;14.

212. Dertlioğlu SB, Oğuz H, Çiçek D, Yücel H. Prevalence of glaucoma in patients with vitiligo. Cutis. Nisan 2016;97(4):E21-25. PubMed PMID: 27163923.

213. Prabha N, Chhabra N, Shrivastava AK, Arora RD, Roja VR, Kaushik S, vd. Ocular Abnormalities in Vitiligo Patients: A Cross-Sectional Study. Indian Dermatol Online J. 2019;10(6):731-4. doi:10.4103/idoj.IDOJ_361_18 PubMed PMID: 31807463; PubMed Central PMCID: PMC6859767.

214. Dogan AS, Atacan D, Durmazlar SPK, Acar M, Gurdal C. Evaluation of dry eye findings in patients with vitiligo. Pak J Med Sci. 2015;31(3):587-91. doi:10.12669/pjms.313.6926 PubMed PMID: 26150849; PubMed Central PMCID: PMC4485276.

215. Serin D, Buttanri IB, Parlak AH, Boran C, Tirak E. Impression cytology of the ocular surface and tear function in patients with periocular vitiligo. Eur J Ophthalmol. 2012;22(5):734-8. doi:10.5301/ejo.5000099 PubMed PMID: 22267461.

216. Zhou J, Zhong Z, Li J, Fu W. Motor nerve conduction velocity is affected in segmental vitiligo lesional limbs. Int J Dermatol. Haziran 2016;55(6):700-5. doi:10.1111/ijd.13171 PubMed PMID: 26916936.

217. Tsai SYC, Chen LC, Harris JE, Garza-Mayers AC. Auditory and Ocular Manifestations in Pediatric Vitiligo. JAMA Dermatol. 01 Ağustos 2025;161(8):879-81. doi:10.1001/jamadermatol.2025.1520 PubMed PMID: 40498511; PubMed Central PMCID: PMC12159847.

218. Mehran G, Nasab MR, Hanifnia AR, Foroutan AR, Mehrnahad Z, Ahadian A, vd. Prevalence of Ocular Findings in Patients with Vitiligo [Research Article] [Internet]. Journal of Skin and Stem Cell; Kasım 2013 [a.yer 26 Mart 2026]. s. e55104. Research Article sy.: 1. Erişim adresi: https://brieflands.com/journals/jssc/articles/55104#abstract doi:10.17795/jssc19045

219. Devi R, Rather S, Wani JS, Latoo MA, Hassan I. Evaluation of auditory and ophthalmic abnormalities in adult vitiligo patients: a case-control study. Pigment Int. Ağustos 2023;10(2):97. doi:10.4103/pigmentinternational.pigmentinternational_

220. Belkheir N, Albarghathi A, Alsdae G, Alshwin F, Duweb G. Evaluation of Ocular Findings in Vitiligo. Ophthalmol Res Int J. 19 Temmuz 2022;1-7. doi:10.9734/or/2022/v17i130245

221. Fleissig E, Pavlovksy M, Loewenstein A, Zur D, Newman H, Keren S, vd. Prevalence of choroidal nevus and retinal pigment epithelial alterations in vitiligo patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. Mayıs 2018;256(5):927-33. doi:10.1007/s00417-018-3958-0 PubMed PMID: 29549426.

222. Poondru S, Alvi S, LeWitt TM, Haddadin R, Kundu RV. Ocular findings in vitiligo and recommendations for dermatologists. Int J Dermatol. Aralık 2023;62(12):1433-6. doi:10.1111/ijd.16883 PubMed PMID: 37919864.

223. Falabella R. VITILIGO AND THE MELANOCYTE RESERVOIR. Indian J Dermatol. 2009;54(4):313-8. doi:10.4103/0019-5154.57604 PubMed PMID: 20101329; PubMed Central PMCID: PMC2807704.

224. Kakourou T. Vitiligo in children. World J Pediatr WJP. Kasım 2009;5(4):265-8. doi:10.1007/s12519-009-0050-1 PubMed PMID: 19911140.

225. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing Polyautoimmunity: Secondary Autoimmune Diseases No Longer Exist. Autoimmune Dis. 2012;2012:254319. doi:10.1155/2012/254319 PubMed PMID: 22454759; PubMed Central PMCID: PMC3290803.

226. Shan H, Liu W, Li Y, Pang K. The Autoimmune Rheumatic Disease Related Dry Eye and Its Association with Retinopathy. Biomolecules. 23 Nisan 2023;13(5):724. doi:10.3390/biom13050724 PubMed PMID: 37238594; PubMed Central PMCID: PMC10216215.