

Vitiligoda Bitkisel Çözümler ve Tedavide Yeni Yaklaşımlar

Herbal Remedies and New Approaches in Vitiligo Treatment

¹⁶ Alev ÖNDER,^a
¹⁶ Ahsen Sevede ÇINAR,^a
¹⁶ Ayşe Mualla GÜRSOY^a

^aFarmakognozi AD,
 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
 Ankara

Received: 02.06.2017
 Received in revised form: 24.10.2017
 Accepted: 08.11.2017
 Available online: 27.04.2018

Correspondence:
 Alev ÖNDER
 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
 Farmakognozi AD, Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 pharmacogalev@gmail.com

ÖZET İnsanların çok eski zamanlarda başlayan bitkilere ve doğal ürünlere olan ilgisi, bunun yanında pek çok hastalığı doğal ürünlerle tedavi etme eğilimi gün geçtikçe artmaktadır. Vitiligo da geçmiş milattan önceye dayanan, tarih boyunca “shwetakustha”, “sutra”, “kilas”, “baras” gibi isimlerle anılmış bir pigmentasyon bozukluğudur. Kronik olarak derideki melanin pigmenti ve melanosit kaybı ile kendini belli eden, derideki depigmente maküller, yani beyaz lekeler ile tanımlanan bir rahatsızlık olarak da bilinmektedir. Günümüzde; bu hastalık pek çok insanın muzdarip olduğu, kökeni tam olarak bilinmeyen, tedavi edilse bile geri dönüşü olabilen, tam anlamıyla tedavisinin zor olduğu hastalıklar arasında yer almaktadır. Vitiligo tedavisi için çeşitli sentetik bileşikler, fototerapi ve kemoterapi uygulamalarının yanında, bunlarla kombine ya da bağımsız olarak doğal ürünlerden ve bitkilerden önemli ölçüde yararlanılmaktadır. Tedavide kullanılan doğal ürünler arasında, furokumarin ve furokromon bileşiklerine sıkça rastlanmakta iken, bitkiler dünyasında da bu hastalığın tedavisinde kullanılan pek çok bitki olmakla birlikte özellikle furokumarin içeren bitkiler gözle görülür biçimde öne çıkmaktadır. Bunun yanında, hastalığın tedavisi için hem kumarin tipi bileşikler içeren hem de içermeyen farklı bitkiler ve çeşitli doğal ürünler üzerinde yoğun çalışmalar hâlâ yapılmaktadır. Bu çalışmada; hastalığın tanımı, tarihçesi, etiyolojisi, epidemiyolojisi, güncel tedavisi hakkında bilgi verilmektedir, ancak asıl olarak, vitiligonun tedavisinde adı geçen bitkilerin ve doğal ürünlerin araştırılması, bunların tedavide nasıl kullanıldığının ve bu konu üzerinde ortaya çıkan son gelişmelerin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo; bitkiler

ABSTRACT The interest of people to plant and natural products, as well as the tendency to treat many diseases with natural products, has begun very early and is increasing day by day. Vitiligo is a pigmentation disorder based on a deep history and also known throughout the history as shwetakustha, sutra, kilas, baras. Vitiligo is caused by loss of melanin pigment and melanocyte, and is also known as depigmented maculer-white stains on the skin. Nowadays, this disease is among the diseases that many people suffer from, which are completely unknown, whose treatment can be reversible even if they are treated, which is difficult to treat completely. In addition to various synthetic compounds, phototherapy and chemotherapy applications for vitiligo treatment, they are benefited from natural products and plants in combination or independently. The most important natural products used in the treatment of the disease are furocoumarin and furochromone compounds, as well as many plants which are used in the treatment of this disease, especially the plants containing furocoumarin are visible. In addition to this, intensive studies are still being carried out on the different plants and various natural products for the treatment of the disease, both with and without the kumarin type compounds. In this review, information about the definition of the disease, history, etiology, epidemiology, current treatment is given but the main purpose is to investigate the plants and natural products mentioned in the treatment of vitiligo, how they are used in therapy and to present the latest developments about this disease.

Keywords: Vitiligo; plants

Doğal ürünlere olan ilgi ve hastalıkları doğal ürünlerle tedavi etme eğilimi gün geçtikçe artmaktadır. Doğanın bize sunduğu ürünler sağlığımızı korumakla birlikte, hem tedavide hem de günlük yaşamımızda bizlere pek çok fayda sağlamaktadır. Etkilerinden yararlandığımız doğal ürünlerin başında bitkiler ve bunlardan elde edilen bileşikler

gelmektedir. Bitkiler; gribal enfeksiyonlardan kansere kadar, çeşitli cilt hastalıkları ve daha birçok rahatsızlığın giderilmesinde bize çeşitli tedavi olanakları sunmaktadır.¹

Günümüzde vitiligo pek çok insanın muzdarip olduğu, kökeni tam olarak bilinmeyen hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu rahatsızlığın tedavisinde çeşitli bitkilerin ve doğal ürünlerin kullanıldığı bilinmektedir.² Vitiligo kelimesinin kökeni hakkında çeşitli inanışlar bulunsa da Latince “kusur, hata” anlamına gelen “vitium” veya dananın beyaz lekelerini ifade eden “vitelius” kelimesinden türediği ifade edilmektedir. Vitiligo; bir pigmentasyon bozukluğu olmakla birlikte, kronik olarak derideki melanin pigmenti ve melanosit kaybı ile kendini belli eden, derideki depigmente maküller ile tanımlanan, her yaşta görülebilen, oluşum nedeni tam olarak bilinmeyen bir rahatsızlık olarak da tanımlanmaktadır.³ Ayrıca, ölümcül bir hastalık olmasa da görsel rahatsızlık oluşturabildiğinden, insan psikolojisini kötü yönde etkileyen, kozmetik bir sorun olarak da karşımıza çıkmaktadır.⁴

Tıbbi bitkiler geleneksel tıbbın en zengin kaynağı olduğu gibi, modern ilaçlar, ilaç hammaddeleri, gıda takviyeleri için de iyi bir kaynaktır.⁵ Gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde insanların %85’i sağlık ve bakım konusunda ilk olarak bitkileri tercih etmektedir.⁶ Vitiligo tedavisinde de bitkilerden ve etken bileşiklerinden çeşitli şekillerde yararlanılmaktadır. Bitkilerden özellikle furokumarin içerenler, vitiligo tedavisinde daha çok sözü edilen bitkiler olarak bilinmektedir. Bunun yanında; yine vitiligo tedavisinde kullanılan, ancak bu grup bileşikleri içermeyen farklı bitkilerden de söz edilmektedir. Sadece bitkiler değil, bitkilerden

elde edilen çeşitli sekonder bileşikler de vitiligo tedavisinde yer almaktadır.

Bu derlemede, vitiligo hakkında bilgi sahibi olmakla birlikte, özellikle vitiligonun tedavisinde adı geçen bitkilerin ve doğal ürünlerin incelenerek konu hakkında üzerinde yapılmış son çalışmalarla desteklenen değerlendirmelerin sunulması amaçlanmıştır.

VİTİLİGO TANIMI

Vitiligo; melanosit yıkımı ile seyreden, melanositlerin sayı ve işlev kaybıyla karakterize, klinik olarak süt beyazı renkte depigmente maküller içeren, idiyopatik, kazanılmış, asemptomatik, kronik seyirli bir pigmentasyon hastalığı olarak tanımlanmaktadır.⁷⁻⁹ Pigment kaybının görüldüğü bölgeler yani lezyonlar genellikle çevreye doğru genişleyerek birleşmektedirler. Vitiligo hastalığı bu lezyonların görüntüsüne ve dağılımına göre veya güncel olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 1).^{3,7,10,11}

VİTİLİGONUN TARİHÇESİ

Vitiligonun tarihçesi çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır. Eski yazıtlarda kayıtlı, M.Ö. 1.500-1.000 yılları arasındaki Hint literatüründe “kilas” (kil) beyaz anlamına, “as” ise atmak veya dökmek anlamına gelmektedir. Diğer bir terim olan “palita” (pal) gri, eski veya yaşlanmış anlamına gelmekte ve böylece bu kelimelerin ciltteki beyaz lekeler için kullanıldığı anlaşılmaktadır. Budizmin kutsal kitabı Vinay-Pitam’da (M.Ö. 624-544) kilas hastası olan kişilerin papazlığa atanmadığı belirtilmektedir. Hint yazıtı Manusmriti’de (M.Ö. 200) “Svitra” (yayılan beyazlık) hastası olan topluluk üyelerine saygı duyulmadığı belirtilmektedir. Vitiligo antik

VİTİLİGO	
<p>Görüntü ve lezyon dağılımına göre sınıflandırma:</p> <p>Akrofasial vitiligo: Lezyonlar simetrik</p> <p>Vitiligo vulgaris: Lezyonlar rastgele</p> <p>Dermatomal vitiligo: Lezyonlar tek taraflı</p> <p>Yaygın vitiligo: Vücutun tümünde simetrik ya da asimetrik</p> <p>Halo nevüs: Lezyon oval ya da dairesel bir biçimde, pigmente leke çevresinde, keskin sınırlı</p>	<p>Güncel olarak sınıflandırma:</p> <p>Fokal: Tek ya da birçok sayıda</p> <p>Segmental: Lezyonlar çeşitli-kalınlıkları farklı</p> <p>Yaygın akrofasial: Yüzde ve ekstremitelerin distal kısmında</p> <p>Vulgaris: Lezyonlar simetrik ya da asimetrik</p> <p>Universal: Total, lezyonlar tam ya da tama yakın tüm bedende</p> <p>Karışık form: Segmental ve vulgaris ya da akrofasial birlikte</p>

ŞEKİL 1: Vitiligonun sınıflandırılması.

çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Bilinen en eski belgelerin de Ebers papirüsleri olduğu kayıtlıdır.¹² Tarih boyunca bu hastalık, “shwetakustha”, “sutra”, “kilas”, “baras” olarak da adlandırılmıştır. Vitiligonun Latince “vitium” (leke) veya M.S. 2. yüzyılda Romalı Doktor Aulus Cornelius Celsus’un kullandığı vitelius (dana) kelimelerinden türetilmiş sanılmaktadır. Buradaki vitelius kelimesi, benekli danalardaki beyaz yamalara benzetilerek türetilmiştir. Vitiligo kelimesinin kullanımına ilişkin ilk dokümantasyon, Celsus’un M.S. yazdığı “De Medicina” isimli kitaptır.¹³ Kuran’da da beyaz cilt anlamına gelen “baras” kelimesi, Hz. İsa’nın tedavi ettiği bir hastalığı açıklamak için kullanılmıştır.¹⁴

VİTİLİGONUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Hastalığın görülme sıklığı açısından ırk ve cinsiyetler arasında büyük farklılıklar bulunmamaktadır. Beyaz tenli hastalarda güneşe maruz kalmadıkça vitiligonun anlaşılması daha zor olurken, esmer tenli hastalarda renk farkı oluştuğu için hastalık daha çok belli olmaktadır.¹⁵ Erkeklerde estetik açıdan daha az önemsendiği düşünülürken, kadınlarda estetik ve kozmetik açıdan çok daha fazla önem taşımaktadır. Yaygın olarak çocukluk veya genç erişkinlikte, yaş aralığı 10-30 yıl olanlar hastalığın görülme sıklığı açısından en tehlikeli zamanlar olarak belirlenmiştir. Ancak, unutulmaması gereken nokta vitiligonun her yaşta da gelişebilen bir hastalık olduğudur.^{3,7,12} Ortalama görülme sıklığı, %1-2 olarak kabul görmektedir. Türkiye’de dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %0,15’ini etkilediği saptanmıştır.^{16,17}

VİTİLİGONUN ETİYOLOJİSİ

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ya da kompleks bir etiyolojiye sahip olan vitiligonun; genetik, otoimmün, biyokimyasal faktörlere ve nöral mekanizmalara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Kapsamlı araştırmalar vitiligonun patogenezi, histopatolojik kanıtları ve tedavisi konusunda çeşitli yanıtlar sağlamıştır.^{3,18}

Vitiligonun ruhsal ve fiziksel bir travmadan sonra ortaya çıkışına sıkça rastlanmaktadır. Genellikle aileden birinin ölümü, hastalığı, iş kaybı, trafik kazası gibi olaylarla ya da sıcaklık, ultraviyole

ışınları, basınç, kimyasal maddelerle temas, kesi, abrazyon gibi fiziksel incinmeler, cerrahi operasyon, radyoterapi, şiddetli güneş yanığı, psöriyazis ve kontakt dermatit sonucu; ayrıca çeşitli ilaçların (Sinnamik aldehitler, gansiklovir, klorokin, alfa interferon, tokopone, levodopa vb.) kullanımı sonucu ortaya çıkabilmektedir. Vitiligo oluşumunda, genetik ve genetik olmayan etkenlerin rol aldığı artık bilim otoritelerince kabul edilmektedir. Bu genetik faktörlerin yol açtığı hastalıklara tiroid, diyabet, Addison hastalığı, alopesi areata, Crohn hastalığı, skleroderma, myastenia gravis, biliyer siroz, pernisiyoz anemi, sistemik lupus eritematozus ve olasılıkla inflamatuvar barsak hastalığı örnek verilebilmekte; bu hastalıklar vitiligo hastalığını tetikleyebilmekte ya da birlikte seyredilmektedir. Tüm bu nedenlerin dışında, vitiligonun gebelikte veya tifo, hepatit gibi bazı hastalıklar sonucunda da ortaya çıktığı belirtilmektedir.^{12,19} Ayrıca yapılan çalışmalarda, kronik stresin kutan melanogenezi baskılamasıyla, vitiligonun başlamasında çok etkili olduğu bulunmuştur.²⁰⁻²²

VİTİLİGODA CİLTTEKİ HİSTOKİMYASAL BULGULAR

Vitiligo hastalığında, ciltte hücresel boyutta bazı farklılıkların olduğu kaydedilmiştir. Bunlar; tirozin eksikliği, etkilenmiş alandaki epidermal bazal hücrelerin normal cilde oranla daha az RNA içermesi, etkilenmiş alandaki bazal hücrelerin ve sivri hücrelerin nükleusların normal cilttekilere oranla daha büyük ve daha parçalı olması, DNA’ya karşı daha zayıf reaksiyon gösterirken, hiyalüronik asit tipindeki polisakkaritlere ve alkalin fosfataza karşı daha güçlü reaksiyon vermesi, alfa dendritik hücrelerde melanosit yokluğu ya da etkisizliği olarak sıralanabilmektedir.¹⁹

VİTİLİGO TEDAVİSİNDE SEÇENEKLER VE YENİ GELİŞMELER

Vitiligo tedavisinde teknolojinin ve bilginin de gelişmesi ile önemli aşamalar kaydedilmiş olup hastalığın tedavisinde uygulanan yöntemler gün geçtikçe çeşitlenmektedir.^{4,23,24}

Psöralen ultraviyole A (PUVA) kemoterapisi (5-MOP/5-metoksipsöralen, 8-MOP/8-metoksipsöralen, TMP/4,5,8-trimetoksipsöralen), ilk kez 1948 yılında

Mısırlı El-Mofty tarafından kullanılmış ve hâlâ kullanılan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁹ Tüm tedavilerde amaç repigmentasyonu uyarmaktır. Tedavi çeşitleri, topikal steroidler, kalsinörin inhibitörleri, D vitamini analogları, fototerapi, lazer terapisi, cerrahi yöntemler olarak sayılabilmektedir.^{7,25,26}

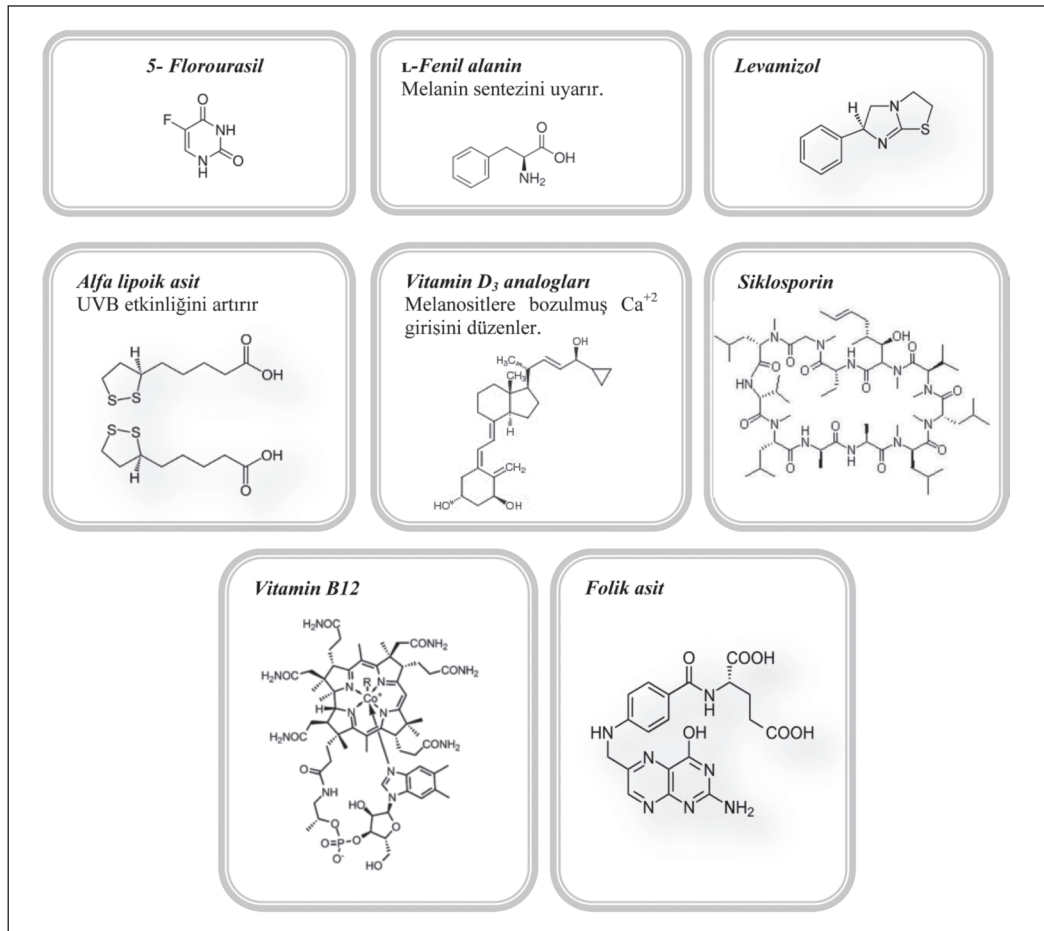
Vitiligo tedavisinde yeni gelişmeler özetlenecek olursa; vitiligoyu stabil hâle getirmek ya da repigmentasyon amaçlı uygulanan tedavilere devam etmektedir. Bununla birlikte, sadece monobenzen ile olan tedavi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almış bulunmaktadır. Eğer, vücut çoğunlukla vitiligodan etkilenmiş ise, o zaman depigmentasyon tedavisi de seçilebilmektedir. Yine pek çok çalışmada, topikal prostaglandin uygulamalarının lokalize olmuş vitiligoda kullanıldığı belirtilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerden olan monosiklinler de vitiligo-

nun yayılmasını önlemede daha az yan etkilere sahip olmaları ile başarılı olmuş antibiyotikler arasında yer almıştır. Geleneksel olarak kolesterolü düşürme amacıyla kullanılan oral statinlerin de vitiligoda interferon gama üretimini azaltarak ve deri otoreaktifleri olan CD8+T- (Başkalaşım kümesi 8+) hücrelerinin proliferasyonunu ve akışını durdurarak önemli gerilemelere yol açtığı bilinmektedir. Bu şekilde farklı sentetik kaynakların da vitiligoda fayda sağladığı bulgularına ulaşılmıştır.²²

VİTİLİGO TEDAVİSİNDE KULLANILAN ÜRÜNLER

SENTETİK ÜRÜNLER

Seks steroidleri ve tiroid hormon karışımı tabletler, kortikosteroidler, pimekrolimus ve takrolimus, psödokatalaz vitiligo tedavisinde kullanılan diğer sentetik ürünlerdir (Şekil 2).^{12,27-32}



ŞEKİL 2: Sentetik ürünler.

DOĞAL ÜRÜNLER

Bitkilerin etkileri tarih boyunca bilinmektedir. M.Ö. 2.000 yılından daha eskilere dayanan bilgilerde, Mısır'da Nil Nehri Vadisi'nde yaşayan insanların *Ammi majus*'un (Apiaceae) meyvelerini toplayıp, suyunu vitiligolu bölgelere sürdükten sonra güneşlendikleri kayıtlıdır. Yine M.Ö. 1.400'lü yıllarda, Hindistan'da yetişen bir bitki olan *Psoralea corylifolia*'dan elde edilen ekstraların vitiligo tedavisinde kullanıldığına dair bilgiler mevcuttur.^{33,34} Psöralenlerin, Mısır ve Çin'de repigmentasyon tedavisinde 4.000 yıldan beri kullanıldığı bilinmektedir. PUVA tedavisi; psöriyazis, vitiligo ve yakın zamanlarda T-hücreli lösemi tedavisinde de önem kazanmıştır.⁴ Ayrıca, dar bant yine UVB tedavisi, antioksidanlarla beraber vitiligo tedavisinde denenmiştir.³⁵ Doğal ürünler arasında, furokumarin (psöralenler) ve furokromon bileşiklerine daha sıkça rastlanmaktadır.

Furokumarinler

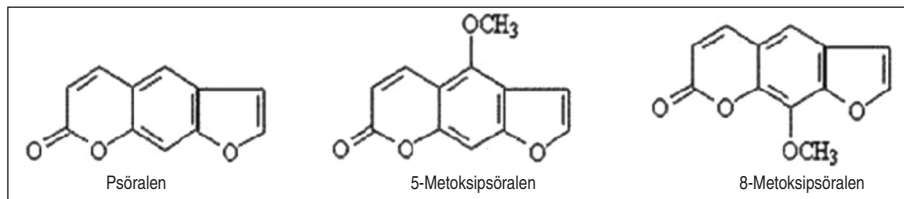
Furokumarinler; bitkiler aleminde bir kumarin ünitesine bağlı furan halkası ile tanınan sekonder bileşiklerin bir alt grubu, kumarinlerin de bir grubu olarak yer almaktadır. Bunun yanında, sentetik olarak da üretilen furokumarinler bulunmaktadır.^{36,37} Furokumarinler, lineer (Psöralen türevleri) ve angular furokumarinler (Anjelisin türevleri) olarak iki grup altında incelenmektedirler.³⁸ Furokumarinler, psöriyazis ve vitiligo gibi farklı cilt rahatsızlıklarına karşı fotokimyasal tedavilerde, geniş şekilde kullanılmaktadır. Furokumarinlerden en temel yapısı ile bilinen psöralen grubu bileşiklerin vitiligoda kullanımını çok eskilere dayanmaktadır (Şekil 3). Mekanizma olarak, timin DNA nükleotidinde bağlanıp, böylece patojenik hücrelerin yayılmasını veya hasar gören dokularda yüksek derecede

reaktif singlet oksijeninin üretimini engellemesiyle etkisini göstermektedir.^{39,40}

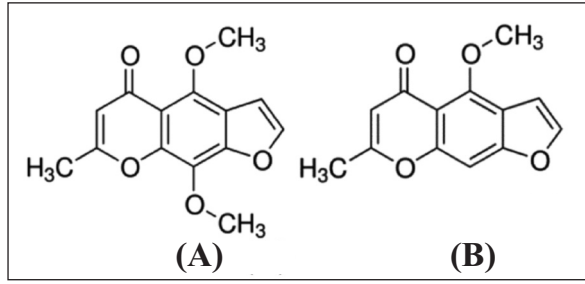
Psöralenler, bitkilerde oldukça sık rastlanan lineer furokumarinlerdir. Genel olarak, psöralen içeren bitkiler dâhili ve harici olmak üzere cilt pigmentasyonunu ve bronzlaşmayı desteklemek üzere kullanılmaktadır. Psöralen, geniş kromoforu sayesinde yakınındaki ultraviyoleyi absorbe ederek, bu radyasyonun melanin pigmentlerinin oluşumunu uyarmasına olanak sağlamaktadır. En iyi yanıt veren vücut bölgeleri; yüz ve gövde olarak belirlenmiş olup, yan etkileri en çok kusma ve eritem olarak gözlenmektedir. En ciddi fotodermik reaksiyonların, *Citrus bergamia*'dan (bergamot meyvesi) elde edilen 5-MOP/bergapten ve *Fraxinus xanthoxyloides*'ten elde edilen 8-MOP ile oluştuğu kaydedilmektedir. Psöralenlerin çok miktarda bulunduğu bitkilerden en önemlisi *Citrus aurantium* ssp. *bergamia* (Rutaceae) olarak bilinmektedir. Lineer bir furokumarin olan 5-MOP yani bergapten, vitiligo tedavisinde (PUVA tedavisine ek olarak) başarıyla uygulanmaktadır.⁴¹ *Ammi majus* (Apiaceae) meyvelerinin bileşiklerinden biri olan metoksalen (ksantotoksin, 8-MOP), tıbbi olarak şiddetli lekelenmenin olduğu durumlarda cilt repigmentasyonunu kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. Metoksalenin oral dozunun ardından uzun dalga ultraviyole radyasyonu uygulanmakta; ancak bu tür tedavilerin yanma, katarakt oluşumu ve cilt kanserine neden olma riskini minimize etmek için son derece dikkatli düzenlenmesi ve uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır.^{4,15}

Furokromonlar

Kellin, bir furokromon bileşigidir ve bir Akdeniz bitkisi olan, *Ammi visnaga* (diş otu, hıltan)'nın olgun meyvelerinde bulunan bir bileşik olarak bi-



ŞEKİL 3: Vitiligoda kullanılan bazı furokumarin bileşiklerine örnekler.



ŞEKİL 4: Vitiligoda kullanılan bazı furokromon bileşiklerine örnekler. A) Kellin B) Visnagin.

linmektedir (Şekil 4).⁷ Bu bitki aynı zamanda visnagin bileşimini de taşımaktadır (Şekil 4). UVA'ya maruz kalmadan 2,5 saat önce 50-100 mg dozda oral olarak veya %2-5'lik kellin topikal olarak haftada üç kez uygulanmaktadır. Kellin UVA ile aktive olan ve yapısal olarak psöralene benzeyen bir bileşiktir. Ancak psöralenin aksine, DNA mutasyonlarını artırmamaktadır.^{4,12} Valkova ve çalışma grubunun araştırmalarında, topikal kellin+UVA (KUVA) tedavisi ile sistemik PUVA tedavilerine benzer repigmentasyon durumun izlendiği kaydedilmiştir.⁴² Bununla birlikte, en etkin foto sentezleyicilerin kellin ve 5-MOP olduğuna işaret eden çalışmalar bulunmaktadır.^{39,40}

VİTİLİGO TEDAVİSİNDE ÖNE ÇIKAN BİTKİLER

Vitiligo tedavisinde kullanılan pek çok bitkiye Dünya genelinde rastlanmakta, hem geleneksel olarak kullanımlarına dair bilgiler yer almakta hem de geniş bir şekilde literatür bilgisine ulaşılabilir. Bu nedenle, bu bölümde öncelikle vitiligoda öne çıkan bitkiler açıklanmakta, daha sonra, yine vitiligoda adı geçen ve kullanılan diğer bitkiler örnek olarak verilmektedir (Tablo 1).

Acronychia baeuerlenii T.G. Hartley (Rutaceae)

Acronychia baeuerlenii bitkisi; Avustralya'nın Yeni Güney Galler eyaletinde yetişen, 9 m yüksekliğinde bir ağaçtır. İçerdiği furanokumarinlerden dolayı vitiligo hastalarında kullanılmaktadır.⁴³

Ammi majus L. (Apiaceae), Yalancı Diş Otu, Diş Otu, Hiltan

Ammi majus bitki ekstresinin, furokromonları nedeni ile oral ya da topikal olarak, güneş

ışınları ya da ultraviyole ışığı ile kombine hâlde vitiligolu ciltte hızlı bir şekilde repigmentasyon sağladığı görülmüştür.⁴⁴ Günlük 1-3 g kurutulmuş meyve tozunun oral olarak kullanıldığı hastalarda %70 oranında hastalıkta gerileme mevcuttur.⁴⁵

Angelica sinensis (Oliv.) Diels (Apiaceae), Çin Melek Otu

Angelica sinensis kökünün sudaki ekstresinin, geleneksel Çin tıbbında vitiligo tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı kaydedilmiştir. Bu bitki kumarinler yönünden zengindir. *A. sinensis* bitkisinin köklerinden elde edilen ekstraların, vitiligolu ciltteki melanin üretimi yapamayan melanositleri etkileyerek repigmentasyonu sağladığı kanıtlanmıştır.⁴⁶

Brosimum gaudichaudii Trécul (Moraceae)

Brosimum gaudichaudii, Brezilya tıbbında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kök kabuklarından hazırlanan merhemler, losyonlar ve dekoksionlar

TABLE 1: Vitiligo tedavisinde öne çıkan bitkiler ve kullanılan kısımları.

Bitki adı	Kullanılan kısım
<i>Acronychia baeuerlenii</i> T.G. Hartley	Tüm Bitki
<i>Ammi majus</i> L.	Meyve ve herba
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels	Kök
<i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul	Kök kabukları
<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntz	Yaprak
<i>Capparis spinosa</i> L.	Kök kabuğu ve tohum
<i>Citrus bergamia</i> Risso	Yağ
<i>Cnidium monnieri</i> L.	Meyve
<i>Dorstenia brasiliensis</i> Lam.	Rizom
<i>Ficus carica</i> L.	Yaprak
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Yaprak
<i>Gundelia tournefortii</i> L. var. <i>tournefortii</i>	Tohum
<i>Nigella sativa</i> L.	Tohum
<i>Pastinaca sativa</i> L.	Kök
<i>Polypodium leucotomos</i> (L.) J. Sm.	Herba
<i>Psoralea corylifolia</i> L.	Tohumlar, kuru meyve
<i>Pyrostegia venusta</i> (Ker Gawl.) Miers	Yaprak ve çiçek
<i>Ruta montana</i> L.	Herba
<i>Treculia obovoidea</i> N. E. Brown	Herba
<i>Tribulus terrestris</i> L.	Meyve
<i>Vernonia anthelmintica</i> (L.) Willd.	Tohum

içerdiği psöralen ve bergaptenden dolayı fotosensibilizan özellik göstermekte ve vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.⁴⁷ Tedavi için gerekli dozlar yapılan çalışmalarda formlara göre sıralandığında; 400-500 mg toz edilmiş kök içeren tabletlerin oral alımı, ağırlıkça %20 toz edilmiş kök içeren krem kullanımı ve %20 a/h konsantrasyonundaki solüsyonların kullanımı tedavi için anlamlıdır.⁴⁸

Camellia sinensis (L.) O. Kuntz (Theaceae), Çay

Camellia sinensis; polifenoller, özellikle epigallokateşin gallat (EGCG) içermektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte; %5 EGCG kullanımı ile depigmentasyon süresinin uzadığı, prevalansının ve depigmente alanların azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle EGCG, vitiligo tedavisinde önleyici bir madde olarak kabul edilmektedir.⁴⁹ Kolay erişilebilirlik, uygulanabilirlik, düşük maliyet ve özellikle yan etkisi olmaması vitiligo tedavisinde etkisinin daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.⁵⁰

Capparis spinosa L. (Capparaceae), Kapari

Capparis spinosa bitkisinin goncaları, ham meyveleri ve sürgünleri yiyecek ya da çesni olarak; meyveleri, tohumları ve kök kabukları geleneksel olarak kullanılmıştır. Antik Yunanistan'da M.S. 100 yıllarında, Dioscorides'in kapari köklerini kullanarak beyaz vitiligo lekelerini iyileştirdiği bilinmektedir. Aynı tarihlerde, Antik Roma'da Pliny'nin de benzer şekilde kapari köklerini kullandığına dair kayıt bulunmaktadır. *C. spinosa* bitkisinin kök kabuğundan %70 etanol kullanılarak elde edilen ekstrater melanin hücrelerini yenilediği için ve cildi besleme özelliği nedeni ile, vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır.⁵¹ Yapılan bir çalışmada, %0,005 (a/h)'ten %0,05'e doğru artan konsantrasyonlardaki ekstrater kullanılmış ve kontrol grubuna kıyasla melanin sentezinin arttığı saptanmıştır.⁵²

Citrus bergamia Risso (Rutaceae), Bergamot

Citrus bergamia'dan elde edilen bergamot yağı %5 kadar bergaptenden içermektedir. Yapılan çalışmalarda, %0,001 oranında losyonlarda kullanıldığında pigmentasyon etkisi saptanmıştır.⁵³ Bergamot yağı harici bronzlaşma preparatlarında sık sık kullanılmaktadır.⁵⁴

Cnidium monnieri L. (Apiaceae)

Cnidium monnieri meyveleri kumarin, kromon, uçucu yağ, terpenoit ve glikozit içermektedir. Ksantotoksin, isopimpinellin, imperatorin, bergapten gibi kumarinler içeren meyveler oral veya topikal olarak kullanılırken, aynı zamanda uzun dalga boylu ultraviyole radyasyonu (UVA) veya güneş ışınına maruz bırakılarak idiyopatik vitiligo hastalarında repigmentasyon sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır.⁵⁵ Bitkinin 1 g kuru meyve tozu ve 100 mL %95'lik etanolle hazırlanan çözelti kullanılarak yapılan çalışmada, olumlu sonuçlar elde edilmiştir.⁵⁶

Dorstenia brasiliensis Lam. (Moraceae), Carapia

Dorstenia brasiliensis; Güney Brezilya, Paraguay, Uruguay ve Arjantin'de yaygın olarak bulunan çok yıllık bir bitkidir. Rizomlarından elde edilen infüzyonu psöralen, bergapten ve isopimpinellin içermekte ve 1-20 µg/mL konsantrasyonda UVA ışınlarıyla kombine hâlde kullanıldığında, vitiligo hastalığında repigmentasyon sağladığı düşünülmektedir.⁵⁷

Ficus carica L. (Moraceae), İncir

Ficus carica; eski çağlardan bu yana yetiştirilen, mineral, vitamin ve lif kaynağı bir meyvedir. İncir yaprakları psöralen ve bergapten (8-MOP) gibi furokumarinler içerdiğinden psöriyazis ve vitiligo hastalıklarında kullanılmaktadır. Ayrıca bu bitkinin oksidatif strese karşı da etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kullanılan çözelti 2 g incir yaprağı ve 500 mL su ile hazırlanmıştır.⁵⁸

Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae), Mabel ağacı

Ginkgo biloba, geleneksel Çin bitkilerinden biri olup; kardiyovasküler hastalıklar, anksiyete, bunama, maküler dejenerasyon ve vitiligoda kullanılan bitkiler arasında yer almaktadır.⁷ *Ginkgo biloba* bitkisinin yaprak ekstresi; antioksidan ve immüno-modülatör etkilerinden dolayı vitiligo tedavisinde kullanılmıştır. Bazı araştırmacılar, *G. biloba*'nın

ciltteki serbest oksijen radikallerinin hasarını önleyerek vitiligo hastalığına iyi geldiğini düşünmektedirler. Yapılan bir çalışmada da *Ginkgo* bitkisinin vitiligoyu tedavi edebilme potansiyeli olduğu belirtilerek bu konuda ayrıntılı çalışmaların yararlı olabileceği vurgulanmıştır. Vitiligo hastalarında yapılan çalışmalarda; günde üç kez oral yoldan 40 mg *G. biloba* ekstresinin uygulandığı bazı hastalarda repigmentasyonun sağlandığı görülmüştür.⁵⁹

***Gundelia tournefortii* L. var. *tournefortii* (Asteraceae), Sakız Otu**

Gundelia tournefortii L. var. *tournefortii* tohumları kurutulup öğütülerek kahve olarak kullanıldığında, vitiligo hastalığının tedavisi için etkili olduğu bilinmektedir.^{60,61} Bitkinin lateksi de topikal olarak uygulanmaktadır. *G. tournefortii*, ülkemizde Elazığ Sivrice Bölgesi'nde "kenger" olarak adlandırılmakta, ancak literatürde kabakulak ve vitiligo tedavisinde kullanıldığı belirtilmesine karşın, bu bölgede antidiyareik ishal durdurucu olarak kullanılmaktadır.⁶²

***Nigella sativa* L. (Ranunculaceae), Çörek Otu**

Çörek otu olarak bilinen *Nigella sativa* bitkisinin tohumları, halk tıbbında pek çok hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tohumlar; proteinler, alkaloidler ve saponinlerin yanı sıra bazı uçucu yağları da ihtiva etmektedir. Tohumların karakteristik olarak toksisiteleri çok düşük olarak kayıtlıdır. Mekanizma olarak, *N. sativa* bitkisinin içerdiği timokinon bileşiğinin kolinerjik reseptörleri uyararak melanin salgılanmasına yol açtığı ve cildin repigmentasyonunu sağladığı rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 5 (pigment yokluğu)-0 (pigment varlığı) arası pigmentasyon ölçeği oluşturulmuş çörek otu yağı 6 ay süreyle kertenkelelere uygulanmıştır. Çörek otu yağının kullanımı sonucunda, pigmentasyon değerlerinin 4,98' den 3,75'e düştüğü, vitiligolu bölgelerde pigmentasyon oluşturduğu gözlenmiştir.⁶³

***Pastinaca sativa* L. (Apiaceae), Yabani Havuç**

Pastinaca sativa, köklerindeki furanokumarinlerden (8-MOP) dolayı vitiligo hastalığı ve diğer cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.⁶⁴

***Polypodium leucotomos* (L.) J. Sm. (Polypodiaceae), Löykotomos eğreltisi**

Polypodium leucotomos psöralen içermektedir. Bu bitki Orta Amerika'ya özgü bir eğrelti otudur. Ayrıca 30 yıldan fazla bir süredir de sağlık destekleyicisi olarak kullanılmaktadır.⁶⁵ Oral yoldan, UVA ve UVB ile kombine olarak vitiligo tedavisinde repigmentasyon sağlama amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan klinik bir çalışmada, 25 haftalık tedavi süresi boyunca 50 vitiligo hastasında randomize, çift-kör ve plasebo kontrolü ile günde iki kez oral olarak alınan 250 mg *P. leucotomos* ekstresinin, UVB (311 nm) ile kombine edilerek boyun ve ellerde önemli ölçüde repigmentasyon sağladığı gözlenmiştir. Güneş ışığının birçok zararlı etkilerini önlemek için de kullanılmaktadır.^{7,66,67}

***Psoralea corylifolia* L. (Leguminosae)**

Psoralea corylifolia; gösterişli mavimsi-mor çiçeklere sahip, yaygın olarak subtropikal ve tropikal bölgelerde yetişen, soyu tükenmekte olan tek yıllık bir bitkidir.⁶⁸ Bu bitki, psöralen bakımından zengin bir doğal kaynak olarak gösterilmektedir.⁶⁹ Cildi, ultraviyole ve güneş ışınlarına duyarlı hâle getiren fotosensibilizan, koruyucu, antistres, antioksidatif özelliklerinden dolayı, geleneksel olarak oral ya da topikal preparatları hâlinde vitiligo tedavisinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır.^{70,71} Hindistan'da M.Ö.1.400 yıllarında, vitiligo tedavisinde *P. corylifolia*'dan elde edilen ekstrelerin kullanıldığına dair kayıtlar bulunmaktadır.³³ Fructus *Psoralea*'nın postmenopozal osteoporoz, vitiligo ve psöriyazis tedavisinde tek başına ya da diğer bitkilerle kombine hâde sıkça kullanıldığı bilinmektedir. Bazı vakalarda, hepatotoksinleri indüklemesine bağlı hepatotoksisiteye rastlanmışsa da bu durumun kombine edildiği diğer bitkilerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Yine yapılan başka bir çalışmada, *P. corylifolia*'nın tohumlarından elde edilen ekstrenin, farelerde immün sistemi düzenlediği gösterilmektedir.⁷² Geleneksel Çin tıbbında yaklaşık 1.600 yıldan beri *P. corylifolia*'nın kurutulmuş meyvelerinin vitiligoyu önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. *P. corylifolia* pek çok geleneksel tıp uygulamasında kullanılan önemli bir bitkidir.⁷³ Klinik bir çalış-

mada, *P. corylifolia*'nın ana bileşiğinin topikal olarak uygulandığı 30 hastanın, dudak çevresindeki yeni oluşmuş vitiligoyu 1 ile 10 aylık süre aralığında iyileştirdiği gösterilmiştir.^{68,71}

***Pyrostegia venusta* (Ker Gawl.) Miers
(Bignoniaceae), Alev sarmaşığı**

Brezilya halk tıbbında yer alan *Pyrostegia venusta*, aralarında vitiligonun da olduğu bazı hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılan bir bitkidir. *P. venusta* bitkisinin yapraktan ve çiçeklerinden elde edilen ekstresinin 4 gün uygulandığı bir çalışmada, maksimum etki konsantrasyonu yaprak ekstresinde 3 µg/mL, çiçek ekstresinde 0,1 µg/mL'dir. Henüz aydınlatılmamış bir mekanizma ile vitiligo hastalığında melanin hücrelerini uyardığı görülerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, bitkinin etki mekanizmasının ve güvenilirliğinin incelenmesi gerekmektedir.⁷⁴

***Ruta montana* L. (Rutaceae), Sedef otu**

Ruta montana bitkisi içerdiği psöralen, bergapten ve ksantotoksinlerden dolayı, bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstreleri vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır.⁷⁵

***Treculia obovoidea* N. E. Brown (Moraceae)**

Treculia obovoidea bitkisinin ham ekstresinden psöralen, bergapten gibi furanokumarin bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşikler vitiligo ve psöriyazis tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan bir çalışmada, kuru dallarından 1,5 kg ve metanolden 5 L kullanılarak oluşturulan ekstre, depigmente alanda denenmiş ve sonuç alınmıştır.⁷⁶

***Tribulus terrestris* L. (Zygophyllaceae),
Çoban Çökerten, Deve Bağırta**

Tribulus terrestris; Türkiye, Çin, Japonya, Kore, Asya'nın Batı ve Avrupa'nın Güney kısımları ile Afrika kıtasının doğal florasında bulunan tek yıllık, yabancı bir bitkidir. Meyveleriyle yapılan 2 mg/mL'lik ekstreleri, melanosit hücrelerini uyurup çoğalmasını sağladığından vitiligo hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda oksidatif stresi önleyici özelliği de bilinmektedir.⁷⁷

***Vernonia anthelmintica* (L.) Willd. (Asteraceae),
Yabancı Kimyon**

Vernonia anthelmintica (Wild Cumin), Uygur tıbbına göre "Kaliziri" diye bilinen bitkinin tohumlarının etanol:su (80:20 h/h) ekstraksiyonu sonucu elde edilen ekstre doza bağlı olarak 5-40 µg/mL aralığında denendiğinde vitiligo bölgesindeki iyileşme minimum 20 µg/mL konsantrasyonda gerçekleşmiştir. Bitki melanin sentezi üzerine olan etkilerinden dolayı vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır.⁷⁸

**VİTİLİGO TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER
BİTKİLERE ÖRNEKLER**

- *Anthurium affine* Schott (Araceae),⁷⁹
- *Aristolochia indica* L. (Aristolochiaceae),⁵⁵
- *Asphodelus aestivus* Brot. (Asphodelaceae)-çiriş otu,⁸⁰
- *Balanites aegyptiaca* Del. (Zygophyllaceae),⁸¹
- *Citrullus colocynthis* L. Schrad. (Cucurbitaceae),⁸¹
- *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg. (Bixaceae),⁸²
- *Cunninghamia lanceolata* Lamb. (Cupressaceae),⁸³
- *Gossypium barbadense* L. (Malvaceae),⁸²
- *Himatanthus obovatus* (Müll. Arg.) Woodson (Apocynaceae),⁸²
- *Imperata brasiliensis* Trin. (Poaceae),⁸²
- *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae),⁸²
- *Macrosiphonia longiflora* (Desf.) Müll. Arg. (Apocynaceae),⁸²
- *Miconia albicans* (Sw.) Triana (Melastomataceae),⁸⁴
- *Rhamnus lycioides* L. (Rhamnaceae),⁸⁰
- *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae),⁸²
- *Rumex abyssinicus* Jacq. (Polygonaceae),⁸⁵
- *Senna alata* (L.) Roxb. (Fabaceae),⁸²
- *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl (Verbenaceae),⁸⁶
- *Stachytarpheta elatior* Schrad. ex Schult. (Verbenaceae),⁸³
- *Tradescantia zebrina* Bosse. (Commelinaceae).⁸³

SONUÇ VE TARTIŞMA

Vitiligo; deride dağınık hâlde ya da yama şeklinde bulunan, sınırları belli olan süt beyaz alanların olduğu pigmentasyon bozukluğudur. Nedenleri

ile ilgili üretilen hipotezler olmasına rağmen, tıbbın henüz tam anlamıyla çözemediği bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Vitiligoya ait çeşitli tanımlamalara rastlamak mümkün olsa da hemen hemen aynı şekilde tanımlamalar kaynaklarda mevcuttur. Tanımından da anlaşılacağı üzere, tam bir tedavi şekli hâlâ olmasa da günümüzde tedavi alanında çok yol katedildiğini de incelenen literatürden anlamak mümkündür. Vitiligo, görülme sıklığı oranı çok yüksek olmayan bir hastalık olsa da günümüzde bu hastalığın artışı da göz ardı etmemek gerekmektedir. Genellikle tüm ırklarda, farklı cinsiyetlerde, eşit sıklıkta görülmektedir. Kalıtsal faktörlerin etkisinin var olduğu bilinmekte, hatta oluşum sebebi daha çok genetik yatkınlığa bağlanmaktadır.

Vitiligo tedavisinde, sentetik bileşikler hâlâ kullanılsa da bitkisel tedavinin uygun şekilde kullanılmasının, her zaman daha az toksik ve daha az yan etkilere sahip olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, bitkilere ulaşmak her zaman hastalara daha kolay ve ekonomik gelmektedir. Bu nedenle insanlar, alternatif tedavi arayışları içinde bitkilere yönelmişlerdir. Doğal bileşiklerden furokumarinler (psöralen, bergapten ve ksantotoksin vb.) vitiligo tedavisinde kullanılan önemli bileşikler arasında yer almaktadır. Psöralenler, oral veya topikal şekilde alınıp, ultraviyole ışığı ile kombine olarak kullanıldığında, repigmentasyon sağlamak ve tedavide en çok kullanılan bileşik grubu olarak tanınmaktadır. Yeni tedavi şekilleri denense de temelinde yine furokumarinlerin kullanıldığı tedavilerden de vazgeçilmediği görülmektedir. Yine de en etkin yol olarak furokumarinlerin kullanıldığı foto tedaviler önemini korumaktadır.

Tedavide kullanılan bitkilerin çoğunun, furokumarin içeriğinden dolayı etki ettikleri kabul görmektedir. Bu bitkilerden hazırlanan ekstratlar; oral veya topikal şekilde alınıp güneş ışığı veya ultraviyole ışığına tabi tutulduğunda, vitiligolu bölgelerde repigmentasyonun oluştuğu gözlen-

mektedir. Ancak, furokumarin tipi bileşikler dışında bazı bileşiklerin de vitiligo tedavisinde yararlı olduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır.

Vitiligo tedavisinde hastaların iyileştiği vakaların yanında, bazen başarısız olan sonuçlara da rastlanmaktadır. Ayrıca, pigmentasyonun başarısız olduğu durumlarda, en azından hastalığın ilerlemesinin durdurulabildiği ya da görüntünün kısmen düzeltilebildiği vakalara da rastlamak mümkündür. Bunun yanında, etkili bulunan yeni bitkiler hergün literatüre ilave edilmekte, hatta bu araştırmamızda yer verdiğimiz ya da farklı-yeni bitkilerin de olduğu formülasyonlar gün geçtikçe çoğalmaktadır. Daha çok genetik ve stres kökenli olarak gösterilen, bazen de otoimmün bir hastalık olarak söz edilen vitiligonun oluşumunu önlemek için; öncelikle stresten uzak durmak, uyku düzeni ve gıda tüketimine dikkat etmek, hayatımızın büyük bir kısmını kaplamış olan kimyasallardan uzak durmak, zararlı güneş ışınlarından korunmak gerekmektedir. Pek çok hastalıkta olduğu gibi, gerek çevresel gerek bireysel faktörlerin sebep olduğu ve hayatımızın kaçınılmaz bir parçası olan stresin bu hastalığı da tetiklediğini göz önüne alırsak, kendimizi bu anlamda korumak daha akılcı olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Yıldız S, Eriş S, Polat NY. [Short history of phytotherapy]. *Turk J Integr Med* 2013;1(1):37-43.
2. Orecchia GE. Alternative therapies for vitiligo. In: Hann SK, Nordlund JJ. *Vitiligo*. 1st ed. Oxford: Blac, Well Science Ltd; 2000. p.223-4.
3. Demirbağ BC, Güngörmüş Z. [Vitiligo]. *Ankara Journal of Health Services* 2012;11(1):41-9.
4. Arıcan Ö. [Vitiligo treatment]. *J Kartal TR Tıp Dergisi* 2002;13(1):62-7.
5. Tiwari P, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H. Phytochemical screening and extraction: a review. *Int Pharm Scientia* 2011;1(1):98-9.
6. Abera B. Medicinal plants used in traditional medicine by Oromo people, Ghimbi District, Southwest Ethiopia. *J Ethnobiol Ethnomed* 2014;8(10):40.
7. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlow SJ. Alternative systemic treatments of vitiligo: a review. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(6):463-74.
8. Demirel BG, Borlu M. [Treatment of vitiligo and new treatment approaches]. *Turk J Dermatol* 2010;4(2):33-9.
9. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kanwar AJ, Kumar B. Dermatology life quality index score in vitiligo and its impact on the treatment outcome. *Br J Dermatol* 2003;148(2):373-4.
10. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 Pt 1):647-6.
11. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases* 2015;3(3):221-30.
12. Erboz S. Vitiligo tedavisinde yeni gelişmeler. Oğuz O, Serdaroğlu S, editörler. *Dermatolojide Gelişmeler 3. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği. İstanbul: Doçuran Matbaası; 1998. p.111-2.*
13. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(3):149-56.
14. Ceylan M. [Use of sunshine water in Islamic law]. *İnönü University Journal of the Faculty of Divinity* 2012;3(1):9-28.
15. Karıncaoğlu Y, Doğan G. [Vitiligo etiopathogenesis, clinic and treatment]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21(3):200-9.
16. Bahadır S, Yaylı S. [Childhood vitiligo: epidemiology and etiology]. *Türkderm* 2006;40(3):81-6.
17. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Kemp EH, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else. *Exp Dermatol* 2008;17(2):139-40.
18. Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB. [Topics in dermatology]. *Vitiligo and Other Hypomelanoses of Hair and Skin*. 1st ed. New York: Springer Science+Business Media; 1983. p.260-86.
19. Spritz RA. [The Genetics of Vitiligo]. *J Invest Dermatol* 2011;131(1):18-20.
20. Alexopoulos A, Chrousos GP. Stress-related skin disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(3):295-304.
21. Görpelioğlu C. [Psychological factors in vitiligo]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(4):66-70.
22. Manga P, Elbuluk N, Orlow SJ. Recent advances in understanding vitiligo. *F1000Res* 2016;5. Pii: F1000 Faculty Rev-2234. Doi: 10.12688/f1000research.8976.1.
23. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther* 2008;21(2):110-7.
24. Turanlı AY. [Therapy of vitiligo]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(1):27-38.
25. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanome Res* 2009;22(1):42-65.
26. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134(12):1532-40.
27. Muto M, Furumoto H, Ohmura A, Asagami C. Successful treatment of vitiligo with a sex steroid-thyroid hormone mixture. *J Dermatol* 1995;22(10):770-2.
28. Nagai K, Ichimiya M, Yokoyama K, Hamamoto Y, Muto M. Successful treatment of non-segmental vitiligo: systemic therapy with sex hormone thyroid powder mixture. *Horm Res* 2000;54(5-6):316-7.
29. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999;38(7):546-50.
30. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial. *BMC Dermatol* 2011;11(1):7.
31. Sendur N, Karaman G, Saniç N, Savk E. Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment. *J Dermatolog Treat* 2006;17(6):338-42.
32. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP, et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140(9):1065-9.
33. McGovern TW, Barkley TM. Botanical dermatology. *Int J Dermatol* 1998;37(5):321-34.
34. Dattner AM. From medicinal herbalism to phytotherapy in dermatology: back to the future. *Dermatol Ther* 2003;16(2):106-13.
35. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(6):631-6.
36. Borges F, Roleira F, Milhazes N, Santana L, Uriarte E. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. *Curr Med Chem* 2005;12(8):887-916.
37. Santana L, Uriarte E, Roleira F, Milhazes N, Borges F. Furocoumarins in medicinal chemistry. Synthesis, natural occurrence and biological activity. *Curr Med Chem* 2004;11(24):3239-61.
38. Lozhkin AV, Sakanyan EI. Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control. *Pharm Chem J* 2006;40(6):337-46.
39. Ashwood-Smith MJ, Ceska O, Chaudhary SK, Warrington PJ, Woodcock P. Detection of furocoumarins in plant and plant products with an ultrasensitive biological photoassay employing a DNA-repair-deficient bacterium. *J Chem Ecol* 1986;12(4):915-32.
40. Bruneton J. Furanocoumarins and Phototoxicity. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. 2nd ed. Paris: Intercept; 1999. p.273-4.
41. McNeely W, Goa KL. 5-methoxypsoralen. A review of its effects in psoriasis and vitiligo. *Drugs* 1998;56(4):667-90.
42. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(2):180-4.
43. Epifano F, Fiorito S, Genovese S. Phytochemistry and pharmacognosy of the genus *Acronychia*. *Phytochemistry* 2013;95:12-8.
44. Gorycka MS, Króllicka A, Kozyra M, Glowniak K, Bourgaud F, Łojkowska E. Establishment of a co-culture of *Ammi majus* L. and *Ruta graveolens* L. for the synthesis of furanocoumarins. *Plant Sci* 2003;165(6):1315-9.
45. Rauf E. Aatrilal (*Ammi majus* Linn): a potent drug for vitiligo. *Am J Pharm Tech Res* 2014;4(1):2249-3387.
46. Yoon J, Sun YW, Kim TH. Complementary and alternative medicine for vitiligo. *Management and Therapy* 2011;10:144-51.

47. Varanda EA, Pozetti GL, Lourenço MV, Vilegas W, Raddi MS. Genotoxicity of *Brosimum gaudichaudii* measured by the salmonella/microsome assay and chromosomal aberrations in CHO cells. *J Ethnopharmacol* 2002;81(2):257-64.
48. Filho OP, Oliveira LA, Martins FS, Borges LL, de Freitas O, da Conceição EC. Obtainment of pellets using the standardized liquid extract of *Brosimum gaudichaudii* Trécul (Moraceae). *Pharmacogn Mag* 2015;11(41):170-5.
49. Zhu Y, Wang S, Lin F, Li Q, Xu A. The therapeutic effects of EGCG on vitiligo. *Fitoterapia* 2014;99:243-51.
50. Ferzi GM. Painting a more colorful picture: a review of recently proposed vitiligo treatments. *Pigment Disord J* 2014;1(1):143.
51. Jiang HE, Li X, Ferguson DK, Wang YF, Liu CJ, Li CS. The discovery of *Capparis spinosa* L. (Capparidaceae) in the Yanghai Tombs (2800 years b.p), NW China, and its medicinal implications. *J Ethnopharmacol* 2007; 113(3):409-20.
52. Matsuyama K, Villareal MO, El Omri A, Han J, Khouk ME, Isoda H. Effect of Tunisian *Capparis spinosa* L. extract on melanogenesis in B16 murine melanoma cells. *J Nat Med* 2009;63(4):468-72.
53. Opdyke DL. Monographs on fragrance raw materials: bergamot oil expressed. *Food Cosmet Toxicol* 1973;11(6):1011-81.
54. Ceyhan AM, Yıldırım M. [PUVA treatment]. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2004;11(2):30-3.
55. Heinrich M, Chan J, Wanke S, Neinhuis C, Simmonds MS. Local uses of *Aristolochia* species and content of nephrotoxic aristolochic acid 1 and 2—a global assessment based on bibliographic sources. *J Ethnopharmacol* 2009;125(1):108-44.
56. Chen Y, Fan G, Zhang Q, Wu H, Wu Y. Fingerprint analysis of the fruits of *Cnidium monnieri* extract by high-performance liquid chromatography-diode array detection-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43(3):926-36.
57. Cardoso CA, Vilegas W, Barison A, Honda NK. Simultaneous Determination of furanocoumarins on infusions and decoctions from “Carapiá” (*Dorstenia* species) by high-performance liquid chromatography. *J Agric Food Chem* 2002;50(6):1465-9.
58. Oliveira AP, Valentão P, Pereira JA, Silva BM, Tavares F, Andrade PB. *Ficus carica* L.: metabolic and biological screening. *Food Chem Toxicol* 2009;47(11):2841-6.
59. Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. *Ginkgo biloba* for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med* 2011;15(11):21.
60. Altundag E, Ozturk M. Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procd-Soc Beh* 2011;19:756-77.
61. Evin D. Thin layer drying kinetics of *Gundelia tournefortii* L. *Food Bioprod Process* 2012; 90(2):323-32.
62. Cakilcioglu U, Turkoglu I. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *J Ethnopharmacol* 2010;132(1):165-75.
63. Ghorbanibargani A, Khalili A, Rokhfarooz D. Comparing *Nigella sativa* oil and fish oil in treatment of vitiligo. *Iran Red Crescent Med* 2014;16(6):e4515.
64. dos Reis VM. Dermatitis due to plants (phytodermatitis). *An Bras Dermatol* 2010;85(4):479-89.
65. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Díaz F, Mihm MC, et al. Oral *Polypodium leucotomos* extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):910-8.
66. Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. *Polypodium leucotomos* as an adjunct treatment of pigmentary disorders. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(3):13-7.
67. Reuter J, Wölflle U, Korting HC, Schempp C. Which plant for which skin disease? Part 2: dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(11):866-73.
68. Baskaran P, Jayabalan N. In vitro propagation of *Psoralea corylifolia* L. by somatic embryogenesis in cell suspension culture. *Acta Physiol Plant* 2009;31(6):1119-27.
69. Wang YF, Liu YN, Xiong W, Yan DM, Zhu Y, Gao XM, et al. A UPLC-MS/MS method for in vivo and in vitro pharmacokinetic studies of psoralen, isopsoralen, isopsoralen, psoralen and isopsoralen from *Psoralea corylifolia* extract. *J Ethnopharmacol* 2014;151(1):609-17.
70. Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, Ali J. Current remedies for vitiligo. *Autoimmun Rev* 2009;9(7):516-20.
71. Chopra B, Dhingra AK, Dhar KL. *Psoralea corylifolia* L. (Buguchi)-folklore to modern evidence: review. *Fitoterapia* 2013;90:44-56.
72. Latha PG, Evans DA, Panikkar KR, Jayavardhanan KK. Immunomodulatory and antitumour properties of *Psoralea corylifolia* seeds. *Fitoterapia* 2000;71(3):223-31.
73. Cheung WI, Tse ML, Ngan T, Lin J, Lee WK, Poon WT, et al. Liver injury associated with the use of fructus psoralea (Bol-gol-zhee or bu-gu-zhi) and its related proprietary medicine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(7):683-5.
74. Moreira CG, Horinouchi CD, Souza-Filho CS, Campos FR, Barison A, Cabrini DA, et al. Hyperpigmentant activity of leaves and flowers extract of *Pyrostegia venusta* on murine B16f10 melanoma. *J Ethnopharmacol* 2012;141(3):1005-11.
75. Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A, Ziyayat A. Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int J Diabetes & Metabolism* 2002;10(1):33-50.
76. Kuete V, Metuno R, Ngameni B, Tsafack AM, Ngandeu F, Fotso GW, et al. Antimicrobial activity of the methanolic extracts and compounds from *Treulia obovoidea* (Moraceae). *J Ethnopharmacol* 2007;112(3):531-6.
77. Koçyiğit M, Özhatay N. Wild plants used as medicinal purpose in Yalova (Northwest Turkey). *Turkish J Pharm Sci* 2006;3(2):91-103.
78. Tuexuntayi A, Liu YQ, Tulake A, Kabas M, Eblimit A, Aisa HA. Kaliziri extract upregulates tyrosinase, TRP-1, TRP-2 and MITF expression in murine B16 melanoma cells. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:166.
79. de Omena MC, Navarro DM, de Paula JE, Luna JS, Ferreira de Lima MR, Sant'Ana AE. Larvicidal activities against *Aedes aegypti* of some Brazilian medicinal plants. *Bioresour Technol* 2007;98(13):2549-56.
80. El-Mokasabi F. [Floristic composition and traditional uses of plant species at Wadi Alkuf, Al-Jabal Al-Akhdher, Libya]. *Am Eurasian J Agric Environ Sci* 2014;14(8):685-97.
81. Hammiche V, Maiza K. Traditional medicine in central sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *J Ethnopharmacol* 2006;105(3):358-67.
82. Medeiros PM, Ladio AH, Albuquerque UP. Patterns of medicinal plant use by inhabitants of Brazilian urban and rural areas: a macroscale investigation based on available literature. *J Ethnopharmacol* 2013;150(2):729-46.
83. Hu F, Lu R, Huang B, Liang M. Free radical scavenging activity of extracts prepared from fresh leaves of selected Chinese medicinal plants. *Fitoterapia* 2004;75(1):14-23.
84. de Albuquerque UP, Monteiro JM, Ramos MA, de Amorim EL. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. *J Ethnopharmacol* 2007;110(1):76-91.
85. Giday M, Teklehaymanot T, Animut A, Mekonnen Y. Medicinal plants of the Shinasha, Agew-Awi and Amhara peoples on northwest Ethiopia. *J Ethnopharmacol* 2007;110(3):516-25.
86. Agra MDF, Freitas PFD, Barbosa-Filho JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Braz J Pharmacog* 2007;17(1):114-40.