

# بررسی اثر بخشی درمان توام کرم Pimecrolimus یک درصد و کرم Mometazone در مقایسه با هر کدام به تنهایی در درمان ویتیلیگوی کودکان

سعیده فرج زاده<sup>۱</sup>  
ایرج اسفندیار پور<sup>۱</sup>  
الهام پورخاندانی<sup>۲</sup>  
علی اخلاصی<sup>۳</sup>  
سهیلا صفری<sup>۴</sup>  
صادق هاشمی نسب گرجی<sup>۵</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** ویتیلیگو اختلال شایع پیگمانتاسیون پوست است. درمان‌های مختلفی برای ویتیلیگو وجود دارد که عوارض جانبی، مصرف این داروها را محدود کرده است. اخیراً تنظیم کننده‌های سیستم ایمنی (TIMS) مانند پیمکرولیموس در درمان ویتیلیگو کودکان به کار رفته که با نتایج خوبی همراه بوده است. هدف این مطالعه مقایسه اثرات درمانی توأم کرم پیمکرولیموس و کرم مومتازون در مقایسه با هر کدام به تنهایی در درمان ویتیلیگوی کودکان است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند. در هر بیمار سه ضایعه انتخاب و در ضایعه اول کرم پیمکرولیموس یک درصد دو بار در روز، ضایعه دوم کرم مومتازون فورات ۰/۱ درصد شبی یک بار و ضایعه سوم کرم پیمکرولیموس یک درصد دو بار در روز برای پنج روز اول هفته و کرم مومتازون فورات ۰/۱ درصد شب‌ها برای دو روز دیگر در هفته استفاده شد. این درمان‌ها برای سه ماه استفاده شد. داده‌ها وارد نرم‌افزار آماری SPSS20 گردید و شاخص‌های توصیفی مرکزی و پراکندگی و تست مربع کای جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** ۴۰ نفر از بیماران دوره درمانی را کامل کردند. میانگین سن بیماران ۱۰/۶ سال بود. ۴۶ درصد بیماران پسر بودند. کاهش سایز ضایعات در طی زمان از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/001$ ) اما در انتهای درمان تفاوت آماری معنی‌داری بین ۳ گروه درمانی از نظر کاهش سایز ضایعه مشاهده نشد ( $p = 0/5$ ).

**استنتاج:** در مطالعه حاضر استفاده از درمان ترکیبی مزیتی بر درمان بیماری با هر کدام از داروها به تنهایی نداشت. با این حال، با توجه به تعداد محدود بیماران در این مطالعه، نیاز به مطالعات بیشتر و بزرگ‌تری جهت بررسی اثربخشی این نوع درمان ترکیبی و سایر درمان‌های ترکیبی ضروری می‌باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: ACTRN12611001164976

**واژه‌های کلیدی:** پیمکرولیموس، مومتازون، ویتیلیگو، کودکان

## مقدمه

سلول‌های ملانوسیت تعریف می‌شود (۱) این بیماری به صورت ماکول و پچ‌های سفید تظاهر می‌یابد که در

ویتیلیگو بیماری شایع پوستی است که با از دست رفتن اکتسابی پیگمانتاسیون پوست و مو ناشی از تخریب

E-mail: Hasheminasab.sadegh@gmail.com

**مؤلف مسئول:** صادق هاشمی نسب گرجی - کرمان: دانشگاه علوم پزشکی کرمان، بیمارستان افضل پور

۱. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۲. پزشک عمومی کرمان

۳. متخصص پوست و مو کرمان

۴. دانشجوی دکترای آمار و اپیدمیولوژی، گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۵. دستیار تخصصی پوست و مو، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۱/۶/۲۱ تاریخ تصویب: ۹۱/۱۰/۱۱

آنتی‌بادی ضد ملانوسیت هستند (۱-۳). ویتیلیگو شایع‌ترین اختلال پیگمانتاسیون می‌باشد (۴). این بیماری در تمام نقاط دنیا و در تمام نژادها گزارش شده است و شیوع آن در مطالعات مختلف از ۰/۱ تا ۲ درصد گزارش شده است اما در جنوب آسیا، مکزیک و آمریکا تا ۴ درصد جمعیت هم گزارش شده است (۱۷-۳) شیوع این بیماری ۲/۴ درصد در کودکان هندی می‌باشد (۸). این بیماری به یک میزان در زنان و مردان تظاهر می‌یابد اما در بعضی مطالعات شیوع آن در زنان اندکی بیشتر گزارش شده است (۷،۱).

شروع بیماری در ۵۰ درصد موارد در سن کمتر از ۲۰ سال و یک چهارم قبل از ۸ سالگی است (۶،۱). ویتیلیگو در هر سنی می‌تواند آغاز شود اما با افزایش سن، شیوع آن کاهش می‌یابد (۴). در مطالعه دیگری ذکر شده که یک چهارم موارد ابتلا کمتر از ۱۴ سال دارند (۷). با توجه با سن کم شروع بیماری، این اختلال می‌تواند منجر به تغییر کیفیت زندگی و اختلال روحی و روانی قابل توجه در دوران کودکی گردد (۳، ۵). تا حدی که در روند درمان تداخل ایجاد نماید (۱). با این که ویتیلیگو بیماری تحدید کننده حیات یا علامت‌دار نیست ولی برای بیمار از روانی و ظاهر بسیار مشکل ساز می‌باشد (۴).

علت دقیق این بیماری مشخص نمی‌باشد. تئوری‌هایی که در این راستا مطرح شده‌اند عبارت از فرضیه‌های خود ایمنی، خود تخریبی و عصبی می‌باشند (۹، ۶، ۴). به طوری که یک روند خودایمن در فرد مستعد از نظر ژنتیکی که توسط انواع مختلف فاکتورهای محیطی تحریک شده است، موجب ایجاد ویتیلیگو می‌شود (۱، ۳). مکانیسم اصلی احتمالی شامل تخریب سلول‌های ملانوسیت توسط سلول‌های لنفوسیت ثانویه به اختلالات ایمنی است (۱۰، ۵، ۷).

ویتیلیگو ژنرالیزه به عنوان بیماری اتوایمیون شناخته می‌شود که ایمنی سلولار و هومورال را درگیر می‌کند. از علل اتوایمیون بودن ویتیلیگو می‌توان موارد زیر را نام برد: همراهی ویتیلیگو با بیماری‌های اتوایمیون دیگر، دوره‌های عود مزمز مشابه بیماری‌های تیپیک اتوایمیون،

آنتی‌بادی ضد ملانوسیت در گردش خون و ارتشاح Tcell در پوست اطراف ضایعه و پاسخ به درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی مانند فتوتراپی UV، کورتیکواستروئید خوراکی و موضعی و مهارکننده‌های calcineurin موضعی (۱، ۳، ۱۱). پیگمانتاسیون خودبه‌خودی فقط در ۱۰-۲۰ درصد کودکان مشاهده می‌شود (۳). لذا روش‌های درمانی متفاوتی جهت ویتیلیگو به کار گرفته می‌شود که پاسخ درمانی متفاوتی و اثرگذاری متغیری دارند. این درمان‌ها شامل فتوتراپی (به ویژه UVB narrow band)، فتوکموتراپی، کورتیکواستروئید موضعی، مهارکننده‌های موضعی calcineurin، ترکیبات آرایشی پوشاننده و جراحی می‌باشد (۶، ۱). مقاومت به درمان، عود و عوارض ناشی از درمان از مشکلات شایع روش‌های درمانی کنونی است (۱، ۱۱). کلیه روش‌های درمانی موجود جهت ویتیلیگو در کودکان محدودیت‌هایی به علت عوارض ثانویه و پاسخ نامناسب درمانی دارد. بنابراین تلاش جهت یافتن روش‌های درمانی جدید هنوز ادامه دارد (۵، ۱۱). لذا اخیراً تنظیم‌کننده‌هایی موضعی سیستم ایمنی (Topical immunomodulators) (TIMS) از دسته calcineurin inhibitors شامل topical pimecrolimus در درمان این بیماری در کودکان در مطالعاتی محدود به عنوان دارویی مؤثر و بدون عارضه به کار گرفته شده‌اند (۸، ۱۱، ۱۲). تأثیر مثبت Topical pimecrolimus در یک مطالعه به صورت case report روی درمان ویتیلیگو در دوران کودکی گزارش شده است (۱۳). مکانیسم عمل TIMS در درمان ویتیلیگو، مهار کلسینورین می‌باشد که موجب مهار فعالیت سلول‌های T و تولید انواع سیتوکین‌ها می‌شود (۱۱). اگر چه هزینه‌های سنگین Pimecrolimus استفاده آن را محدود می‌نماید، لذا ترکیب Pimecrolimus با سایر روش‌های درمانی به منظور یافتن روش درمانی با اثر بخشی بالاتر، عوارض کمتر، هزینه‌های کمتر (با توجه به گران بودن داروی Pimecrolimus)، کاهش

طول دوره درمان و کاهش میزان عود توصیه می‌شود. اثرات درمانی استروئیدهای موضعی مانند کلوتازول در ویتیلیگو کودکان ثابت شده است اما بروز عوارض جانبی متعدد، استفاده از آن‌ها را محدود کرده است. در مطالعه‌ای که اثرات درمانی کلوتازول و Topical tacrolimus در درمان ویتیلیگو را مورد مقایسه قرار داده است، میزان اثر بخشی هر دو دارو یکسان اما عوارض در گروه درمان شده با کلوتازول بیشتر گزارش شده است (۱۴). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ انجام گرفت، اثرات درمانی Mometasone با Pimecrolimus در درمان ویتیلیگو مورد قیاس قرار گرفت که هر دو دارو به طور معنی‌داری در کاهش سایز ضایعات اثر داشتند و تفاوتی بین دو دارو در این مورد مشاهده نشد (۱۰). اخیراً درمان‌های ترکیبی در ویتیلیگو به منظور افزایش اثر، کاهش عوارض و هزینه‌های درمانی به کار گرفته شده است. ترکیب TIMS با روش‌هایی مانند فوتوتراپی و لیزر Excimer منجر به افزایش اثر بخشی درمانی شده است (۱۵،۳).

Pimecrolimus در درمان ویتیلیگو کودکان استفاده شده بود ولی هدف مطالعه حاضر بررسی اثربخشی درمانی درمان ترکیبی بوده و کرم Pimecrolimus که اثرات درمانی آن ثابت شده، جهت قیاس با درمان ترکیبی مورد استفاده قرار گرفته است. از این رو بر آن شدیم که به بررسی اثر درمان ترکیبی Mometasone با Pimecrolimus و مقایسه آن با داروهای مذکور به صورت منفرد در کودکان مبتلا به ویتیلیگو بپردازیم. با توجه به مطالعاتی که ترکیب دو دارو به صورت Week day, Weekend در بیماری‌های پوستی از جمله بیماری پسوریازیس منجر به افزایش اثر بخشی و کاهش عوارض درمان شده است بر آن شدیم که از این روش درمانی جدید در درمان ویتیلیگو کودکان استفاده نماییم.

## مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور است

که از سال خرداد ۸۸ تا بهمن ۹۰ انجام در بیمارستان افضل‌ی پور کرمان و مطب دو نفر از اساتید گرفت. جمعیت مورد مطالعه، کودکان ۲ تا ۱۸ سال مبتلا به ویتیلیگو بودند که از یک ماه قبل از ورود به مطالعه هیچ‌گونه درمانی جهت ویتیلیگو دریافت ننموده بودند. بیماران با بیماری‌های سیستمیک کنترل نشده، نارسایی کلیوی، بیماری‌های خود ایمنی، سابقه حساسیت به Pimecrolimus و ماکرولیدها، ویتیلیگوی Unstable و مصرف داروی دیگری در طی طرح از مطالعه خارج شدند. هر بیمار نیز شاهد خود بود. با در نظر گرفتن  $\alpha=5\%$  درصد،  $\beta=20\%$  درصد و بر اساس مطالعات قبلی درصد پاسخ‌دهی به درمان pimecrolimus week day, clobetazole weekend ۶۰ درصد و d (حداقل اختلاف دارای ارزش بین گروه‌ها)، ۲۳ درصد، حجم نمونه محاسبه شده بر اساس فرمول مقایسه نسبت‌ها، معادل ۵۰ نفر در هر گروه می‌باشد. جهت نمونه‌گیری ۵۰ نفر کودک مبتلا به ویتیلیگو که دارای معیارهای ورود و خروج از مطالعه بودند و به طور متوالی (sequential) به دو مطب پوست مراجعه داشته‌اند انتخاب گردیدند. تشخیص ویتیلیگو بر مبنای نمای بالینی صورت گرفت. موارد مشکوک از مطالعه خارج شدند. رضایت‌نامه کتبی از والدین کودکان گرفته شده و در بیماران بالای ۱۲ سال رضایت‌نامه کتبی علاوه بر والدین، از خود بیمار نیز گرفته شد. جهت بیماران فرم جمع‌آوری اطلاعات شامل سن، جنس، محل ضایعه، دوره بیماری، درگیری مخاطی، وجود موی سفید در ضایعه (Leukotrichia)، وجود کوئر، سابقه فامیلی، سابقه درمان قبلی، نوع ضایعات (محدود، گسترده و ...)، وجود در انتهاها و برجستگی استخوانی، اندازه سطح ضایعات type of repigmentation (follicular vs diffuse) تدوین و تکمیل گردید. جهت بیماران آزمایشات خونی شامل شمارش کامل گلبولی (CBC)، اوره، کراتینین، سدیماتاسیون خونی (ESR)، تست‌های کبدی، TFT، thyroïd autoantibody در شروع درمان درخواست شد.

۳- پاسخ خوب (کاهش اندازه ضایعه به میزان ۷۴-۵۰ درصد)

۴- پاسخ عالی (کاهش اندازه ضایعه به میزان ۹۹-۷۵ درصد)

۵- پاسخ کامل (از بین رفتن کامل ضایعه سفید رنگ و ایجاد ناحیه رنگی کامل به جای آن)

۶- پاسخ بدون کاهش اندازه ضایعه و صرفاً با ایجاد رنگدانه در اطراف فولیکول مودیگماتاسیون در حد کف دست (Palm sized area of depigmentation) درگیری یک درصد محسوب می‌شود (۱). هر گاه ضایعات در مقایسه با حالت پایه ۵۰ درصد از پیگماتاسیون خود را به دست آورده باشد به آن پاسخ درمانی اطلاق می‌شود.

داده‌های بیماران وارد نرم افزار آماری SPSS20 گردید و شاخص‌های توصیفی مرکزی و پراکنندگی و تست مربع کای (جهت مقایسه درصد پیگماتاسیون در ۳ گروه) جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد  $p < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری آزمون و توان آزمون معادل ۸۰ درصد در نظر گرفته شد.

این مطالعه دارای مجوز اخلاقی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان با کد ۸۸/۴۵/کا بوده و همچنین در مرکز ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی استرالیا و نیوزلند با شماره ACTRN12611001165976 به ثبت رسیده است.

## یافته‌ها

۴۰ نفر (۸۰ درصد) بیماران دوره درمان را کامل کردند. ویتیلیگوی یک بیمار از حالت Stable به حالت unstable تبدیل شد که مجبور به حذف بیمار از مطالعه شدیم و درمان دیگری برای بیمار شروع شد. ۹ بیمار دیگر به علت عدم پاسخ به درمان یا نگرانی از پیشرفت بیماری با این درمان‌ها و نیاز بیمار به روشی که همه ضایعات را تحت درمان قرار دهد نه تعدادی را، از مطالعه خارج شدند. هیچ کدام از بیماران اختلال تیروئید نداشتند.

در سطح پوست بیماران با هر نوع ویتیلیگو، سه ضایعه در یک منطقه آناتومیک مشابه با اندازه تقریباً یکسان انتخاب گردید. ضایعات با روش تصادفی سازی بلوکی به گروه‌های درمانی تقسیم شدند. بر روی یک ضایعه کرم موضعی Pimecrolimus یک درصد (ساخت کارخانه Novartis انگلستان) دو بار در روز، بر روی ضایعه دوم پماد موضعی Mometazon یک دهم درصد (Schering-plough corporation, Istanbul-Turkey) هر شب و بر روی ضایعه سوم کرم موضعی Pimecrolimus یک درصد دو بار در روز در پنج روز اول هفته و پماد موضعی Mometazon یک دهم درصد هر شب در دو روز انتهای هفته استعمال شود. درمان روزانه به مدت ۱۲ هفته ادامه یافت. جهت بیمار ضد آفتاب با فاکتور محافظت (SPF) حداقل ۳۰، صبح و ظهر تجویز شد. بیماران پایان هر ماه از جهت عوارض (سوزش، خارش، خشکی، اریتم، پوسته‌ریزی و telangiectasia atrophy) تحت بررسی قرار گرفتند. در مواردی که ویتیلیگوی بیماران از حالت Stable به حالت unstable تبدیل شد، بیمار از مطالعه حذف گردید. همچنین پاسخ درمانی به صورت اندازه‌گیری سطح ضایعات توسط عکس‌برداری با دستگاه مدل (Sony Digital Still Camera Cyber- shot Model NO DSC-F 717) و بررسی ضایعات از جهت ایجاد پیگماتاسیون فولیکولر) قبل از شروع درمان و ماهانه تا پایان درمان و سپس ماهانه تا سه ماه بعد از خاتمه درمان توسط مشاهده گر مورد بررسی قرار می‌گیرد.

سنجش ضایعات توسط یک مشاهده که در مطالعه دخالتی نداشت و نسبت به گزینه‌های درمان کور شده بود، انجام گرفت. پاسخ درمانی به شش دسته تقسیم می‌شود:

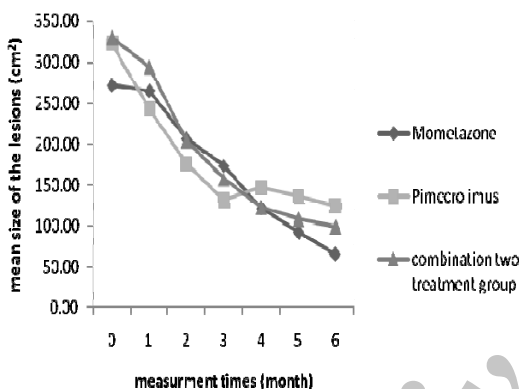
۱- پاسخ نامطلوب (کاهش اندازه ضایعه به میزان کمتر از ۲۵ درصد)

۲- پاسخ متوسط (کاهش اندازه ضایعه به میزان ۲۵-۴۹ درصد)

میانگین سنی بیماران  $10/6$  (حداقل  $1/8$  تا حداکثر  $19$ ) سال بود.  $46$  درصد ( $23$  نفر) از شرکت کنندگان پسر بودند. میانگین دوره بیماری  $18/8 \pm 26/3$  ماه بود. درگیری مخاطی، کوبنر در هیچ بیماری مشاهده نشد. آزمایشات کامل خونی، اوره، کراتینین، سدیمان خونی، تست های کبدی و آنتی بادی ضد تیروئید طبیعی بود.  $36$  نفر ( $72$  درصد) ضایعه لوکالیزه،  $9$  نفر ( $18$  درصد) ژنرالیزه،  $3$  نفر ( $6$  درصد) آکروفاسیال، یک نفر ( $2$  درصد) یونیورسال و  $1$  نفر ( $2$  درصد) ضایه سگمنتال داشتند. بیشتر بیماران ( $68$  درصد) سابقه خانوادگی نداشتند (جدول شماره ۱). قابل ذکر است که در مطالعه حاضر موی سفید در ضایعه (Leukotrichia) و کوبنر در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد.

میانگین سنی بیماران  $10/6$  (حداقل  $1/8$  تا حداکثر  $19$ ) سال بود.  $46$  درصد ( $23$  نفر) از شرکت کنندگان پسر بودند. میانگین دوره بیماری  $18/8 \pm 26/3$  ماه بود. درگیری مخاطی، کوبنر در هیچ بیماری مشاهده نشد. آزمایشات کامل خونی، اوره، کراتینین، سدیمان خونی، تست های کبدی و آنتی بادی ضد تیروئید طبیعی بود.  $36$  نفر ( $72$  درصد) ضایعه لوکالیزه،  $9$  نفر ( $18$  درصد) ژنرالیزه،  $3$  نفر ( $6$  درصد) آکروفاسیال، یک نفر ( $2$  درصد) یونیورسال و  $1$  نفر ( $2$  درصد) ضایه سگمنتال داشتند. بیشتر بیماران ( $68$  درصد) سابقه خانوادگی نداشتند (جدول شماره ۱). قابل ذکر است که در مطالعه حاضر موی سفید در ضایعه (Leukotrichia) و کوبنر در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد.

جدول شماره ۱: ویژگی های دموگرافیک و مشخصات بیماری افراد شرکت کننده در مطالعه



نمودار شماره ۱: میانگین سایز ضایعات در زمان های مختلف مطالعه در سه گروه درمانی

کاهش سایز ضایعات در طی زمان از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0/0001$ ) که این کاهش در گروه های درمانی قابل مقایسه بود به عبارت دیگر از نظر آماری معنی دار نبود ( $p = 0/9$ ). بیماران در دو دوره زمانی مورد ارزیابی قرار گرفتند: دوره اول شامل ماه اول و دوم و سوم بعد از اولین مراجعه بود که در این دوره مداخله درمانی بر روی آنها انجام گرفت، و دوره دوم شامل ماه چهارم، پنجم و ششم بعد از اولین مراجعه که بدون مداخله درمانی بود. کاهش سایز کلی ضایعات در دوره اول مشاهده شد ( $p < 0/05$ ) که در هر سه گروه درمانی مشابه بود ( $p = 0/9$ ). اگرچه کاهش سایز ضایعات در دوره دوم مشاهده شد اما از نظر آماری معنی دار نبود ( $p = 0/3$ ). و باز هم بین گروه های درمانی تفاوتی وجود نداشت

| سن   | میانگین (انحراف معیار) |
|--|------------------------|
| جنس  |                        |
| مرد  | 23(46)                 |
| زن   | 27(54)                 |
| مدت بیماری بر حسب ماه میانگین (انحراف معیار) | 18/8(26/6)             |
| درمان قبلی                                   |                        |
| بله  | 29(58)                 |
| خیر  | 21(42)                 |
| سابقه خانوادگی                               |                        |
| بله  | 16(32)                 |
| خیر  | 34(68)                 |
| نوع ویتیلیگو                                 |                        |
| ژنرالیزه                                     | 9(18)                  |
| لوکالیزه                                     | 36(72)                 |
| آکروفاسیال                                   | 3(6)                   |
| یونیورسال                                    | 1(2)                   |
| سگمنتال                                      | 1(2)                   |
| مناطق درگیر                                  |                        |
| سر و گردن                                    | 19(38)                 |
| تنه  | 12(24)                 |
| اندام فوقانی                                 | 3(6)                   |
| اندام تحتانی                                 | 12(24)                 |
| آکرال  | 4(8)                   |

در انتهای درمان تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه درمانی از نظر کاهش سایز ضایعه مشاهده نشد

### بحث

هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثربخشی درمان توأم کرم Pim و پماد Mom در مقایسه با هر کدام به تنهایی در درمان ویتیلیگو کودکان بود. در این مطالعه مشخص شد که در انتهای دوره درمانی بین میانگین سائز ضایعات در هر سه نوع درمان تفاوتی وجود ندارد اما در طی زمان، کاهش سائز ضایعات معنی دار بود همچنین کاربرد این درمانها همراه با عارضه نبوده است. بیماری ویتیلیگو به یک میزان در زنان و مردان تظاهر می یابد اما در بعضی مطالعات شیوع آن در زنان اندکی بیشتر گزارش شده است (۱،۷).

شیوع بیماری اندکی در زنان بیشتر است (۲ تا ۳ در برابر یک) (۸). در مطالعه فرج زاده و همکاران ۲۶ نفر (۴۳/۳ درصد) پسر و ۳۴ نفر (۵۶/۷ درصد) دختر بودند (۱۵). در مطالعه Lepe نیز ۱۶ دختر و ۴ پسر مورد

(p=۰/۹). در جدول شماره ۳ میزان رپیگمانتاسیون ضایعات تحت درمان در ماه سوم درمانی و ماه سوم پیگیری نمایش داده شده است. در مطالعه حاضر فولیکولار رپیگمانتاسیون مطالعه در ضایعات تحت درمان با پیمکرولیموس، مومتازون و درمان ترکیبی در ماه سوم درمان به ترتیب ۲۹/۳ درصد، ۱۴ درصد و ۲۰ درصد و در انتهای درمان به ترتیب ۸ درصد، ۱۰ درصد و ۱۶ درصد بود.

جدول شماره ۴: فراوانی پاسخ درمانی در سه گروه درمانی در ماه سوم درمان و ماه سوم پیگیری

| پیمکرولیموس<br>تعداد (درصد)     | مومتازون<br>تعداد (درصد) | درمان ترکیبی<br>تعداد (درصد) |         |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------|
| پری فولیکولار<br>ماه سوم درمان  | ۱۲ (۲۹/۳)                | ۷ (۱۴)                       | ۱۰ (۲۰) |
| منتشر                           | ۲۹ (۵۸)                  | ۳۲ (۶۴)                      | ۲۹ (۵۸) |
| پری فولیکولار<br>ماه سوم پیگیری | ۱۶ (۸)                   | ۵ (۱۰)                       | ۸ (۱۶)  |
| منتشر                           | ۶۶ (۳۳)                  | ۳۴ (۶۸)                      | ۳۱ (۶۲) |

جدول شماره ۲: سائز ضایعات در ابتدای مداخله، دوره درمان و بعد از درمان در هر گروه درمانی

| زمان                         | مومتازون    | پیمکرولیموس   | درمان ترکیبی | p-value<br>برای اثر زمان | p-value<br>برای تقابل زمان و گروه درمانی |
|------------------------------|-------------|---------------|--------------|--------------------------|--|
| قبل از مداخله<br>دوره درمانی | ۲۷۱/۹۸±۴۶/۶ | ۳۲۳/۵۴±۱۰۱/۴۸ | ۳۳۰/۱۰±۹۴/۸  |                          |  |
| ماه اول                      | ۲۶۵/۱۸±۴۳/۸ | ۲۴۲/۶۶±۶۰/۹   | ۲۹۳/۹۱±۸۳/۱  | ۰/۰۱                     | ۰/۹۵                                     |
| ماه دوم                      | ۲۰۵/۷۸±۴۳/۸ | ۱۷۵/۵۹±۴۱/۱   | ۲۰۳/۵۹±۵۸/۲  |                          |  |
| ماه سوم                      | ۱۷۳/۱۰±۳۸/۶ | ۱۳۱/۵۳±۳۷/۷   | ۱۵۷/۱۰±۵۶/۷  |                          |  |
| دوره بعد از درمان            |             |               |              |                          |  |
| ماه چهارم                    | ۱۲۱/۲۹±۲۹/۷ | ۱۴۶/۶۸±۶۰/۵   | ۱۲۱/۶۸±۴۱/۶  | ۰/۳۱                     | ۰/۸۶                                     |
| ماه پنجم                     | ۹۲/۱۰±۲۶/۷  | ۱۳۵/۷۸±۵۹/۸   | ۱۰۷/۲۳±۴۱/۷  |                          |  |
| ماه ششم                      | ۶۵/۱۲±۲۱/۶  | ۱۲۳/۷۵±۵۹/۱   | ۹۷/۹۳±۴۱/۷   |                          |  |

جدول شماره ۳: میزان رپیگمانتاسیون ضایعات تحت درمان در ماه سوم درمانی و ماه سوم پیگیری در بیماران

| میزان رپیگمانتاسیون | ۳ ماه بعد از شروع درمان |                      |                  | ۶ ماه بعد از شروع درمان |                      |                  |
|---------------------|-------------------------|----------------------|------------------|-------------------------|----------------------|------------------|
|                     | ضایعه اول- تحت درمان    | ضایعه دوم- تحت درمان | ضایعه سوم- درمان | ضایعه اول- تحت درمان    | ضایعه دوم- تحت درمان | ضایعه سوم- درمان |
|                     | با پیمکرولیموس (N=40)   | با مومتازون (N=40)   | ترکیبی (N=40)    | با پیمکرولیموس (N=40)   | با مومتازون (N=40)   | ترکیبی (N=40)    |
|                     | تعداد (درصد)            | تعداد (درصد)         | تعداد (درصد)     | تعداد (درصد)            | تعداد (درصد)         | تعداد (درصد)     |
| کمتر از ۲۵ درصد     | ۴ (۱۰)                  | ۱۲ (۳۰)              | ۸ (۲۰)           | ۳ (۷/۵)                 | ۴ (۱۰)               | ۶ (۱۵)           |
| ۲۵ تا ۴۹ درصد       | ۱۸ (۴۵)                 | ۲ (۵)                | ۱۰ (۲۵)          | ۴ (۱۰)                  | ۶ (۱۵)               | ۳ (۷/۵)          |
| ۵۰ تا ۷۴ درصد       | ۵ (۱۲/۵۸)               | ۱۰ (۲۵)              | ۹ (۲۲/۵)         | ۷ (۱۷/۵)                | ۸ (۲۰)               | ۵ (۱۲/۵)         |
| ۷۵ تا ۹۹ درصد       | ۸ (۲۰)                  | ۱۲ (۳۰)              | ۳ (۷/۵)          | ۲۱ (۵۲/۵)               | ۸ (۲۰)               | ۷ (۱۷/۵)         |
| ۱۰۰ درصد            | ۵ (۱۲/۵)                | ۴ (۱۰)               | ۱۰ (۲۵)          | ۵ (۱۲/۵)                | ۱۴ (۳۵)              | ۱۹ (۴۷/۵)        |

بود (۳۲ درصد) (۱۵،۶). تقریباً ۲۰ درصد افراد مبتلا به ویتیلیگو، سابقه خانوادگی بیماری را در افراد درجه اول خود ذکر می‌کنند (۴). علاوه بر درمان‌های مختلفی که برای بیماری ویتیلیگو استفاده شده است، محافظت در برابر آفتاب در بیماران ویتیلیگو اهمیت بالایی دارد چون هم از آفتاب سوختگی محافظت می‌کند و هم میزان آسیب ناشی از نور خورشید که می‌تواند زمینه ساز پدیده کوپرن باشد را کاهش دهد. از سوی دیگر محافظت در برابر آفتاب از tan شده نواحی دیگر جلوگیری کرده و کنتراست ناحیه مبتلا و غیر مبتلا را کاهش می‌دهد (۴). کورتیکواستروئیدهای موضعی، مهارکننده‌های کلسی نورین، مشتقات ویتامین D، فتوتراپی (UV-B, narrowband UV-A)، فتوشیمی درمانی، تکنیک‌های جراحی، لیزر اگزایمر، پروستاگلندین E2 موضعی و ترکیبی از درمان‌های موضعی و اشعه در درمان ویتیلیگو به کار می‌روند.

استروئید موضعی و درمان تکی با اشعه ماورا بنفش B پهنای باریک گسترده‌ترین درمان‌های به کار رفته برای ویتیلیگو لوکالیزه و ژنرالیزه می‌باشند. مواد آرایشی نیز برای پوشاندن ضایعات به کار می‌روند (۳). موفقیت نسبی کورتیکواستروئیدهای موضعی (با پاسخ درمانی ۵۰ تا ۷۰ درصد) این تیوری را تأیید می‌کند که سیستم ایمنی در پاتوژنز ویتیلیگو نقش دارد (۱). بیشترین درمانی که ویتیلیگو کودکان به کار می‌رود کورتون سیستمیک می‌باشد اما به علت عوارض نمی‌توان برای دراز مدت از آن استفاده کرد (۸).

در مطالعه Kwinter بهبود بالینی ویتیلیگو در ۱۰۱ کودک زیر ۱۸ سال درمان شده با کورتیکواستروئید موضعی با قدرت متوسط تا شدید مورد ارزیابی قرار گرفت. ۶۴ درصد ریگماتاسیون، ۲۴ درصد بدون تغییر و ۱۱ درصد نسبت به بدو مراجعه، بدتر شده بودند. عوارض جانبی موضعی هم در ۲۶ درصد بیماران مشاهده شده بود (۶). در مطالعه حاضر میزان ریگماتاسیون در گروه مومتازون بیش از ۵۰ درصد در

بررسی قرار گرفته بودند (۵). در مطالعه حاضر هم تعداد دختران بیشتر از پسران بود. با این که شیوع این بیماری را در مردان و زنان برابر می‌داند (۴) اما شاید این بیماری در کودکان شیوع جنسی برابری نداشته باشد. علت دیگری که برای این تفاوت می‌توان بیان کرد توجه بیشتر به ضایعات پوستی در جنس مؤنث می‌باشد. میانگین سن کودکان در مطالعه حاضر ۱۰/۶ سال، در مطالعه فرج‌زاده ۱۲/۵ سال (۱۵) در مطالعه Kwinter ۷/۶ سال (۶) و در مطالعه Lepe ۹/۵ سال (۵) و در مطالعه Ho ۸ سال (۸) بود که تقریباً مشابه می‌باشند. میانگین مدت بیماری در مطالعه Uncu و Lepe ۲/۲ سال (۵،۱۳)، در مطالعه فرج‌زاده حدود ۴ سال (۱۵)، در مطالعه Ho ۲/۵ سال (۸) و در مطالعه حاضر ۱/۵ سال بود.

در مطالعه Ho و همکاران اختلال TSH در ۶ درصد نمونه‌ها وجود داشت (۸) اما در مطالعه فرج‌زاده مشابه مطالعه ما موردی از بیماری تیروئید مشاهده نشد (۱۵). در کودکان مبتلا به ویتیلیگو شیوع بالایی از تیروئیدیت اتوایمیون مشاهده می‌شود. کودکان مبتلا به ویتیلیگو به خصوص دختران و افرادی که ویتیلیگو ژنرالیزه دارند باید سالانه از نظر کارکرد تیروئید و آنتی بادی‌های ضد تیروئید مورد بررسی قرار گیرند تا بتوان تیروئیدیت اتوایمیون را در مراحل اولیه تشخیص داد و درمان کرد (۱۳).

در مطالعه فرج‌زاده از نظر شیوع نواحی درگیر بیماری به ترتیب ژنرالیزه (۴۸/۳ درصد)، لوکالیزه (۴۳/۳ درصد)، آکروفاسیال (۶/۷ درصد) و یونیورسال (۱/۷ درصد) بود و هیچ موردی از نوع سگمنتال مشاهده نشده بود (۱۴). در مطالعه ما شایع‌ترین فرم لوکالیزه (۷۲ درصد)، ژنرالیزه (۱۸ درصد)، آکروفاسیال (۶ درصد) و یونیورسال و سگمنتال (هر کدام ۲ درصد) گزارش شده بود. علت این تفاوت ممکن است در نحوه نمونه‌گیری بوده باشد. ۳۸/۳ درصد کودکان در مطالعه Kwinter فرج‌زاده و ۲۲ درصد در مطالعه Kwinter سابقه خانوادگی ویتیلیگو داشتند که مشابه مطالعه ما

بیماران به دو گروه، گروه اول تحت درمان با Pim همراه NB-UVB و گروه دوم پلاسبو همراه NB-UVB قرار گرفتند. در ناحیه صورت پاسخ درمانی بهتر در گروه اول دیده شد (۶۴/۳ درصد در مقایسه با ۲۵/۱ درصد) در حالی که در سایر نواحی این تفاوت به چشم نخورد (۲۲). در مطالعه‌ای Gawkrödger و همکاران ۲۶ کودک بالای ۶ سال مبتلا به ویتیلیگو تحت درمان ۱ درصد pimecrolimus قرار گرفتند، ریگماتاسیون در ۵۰ درصد از آن‌ها پس از ۶ ماه مشاهده شد (۲۳). در حالی که بعد از ۶ ماه از آغاز درمان میزان ریگماتاسیون بیش از ۵۰ درصد در مطالعه ما ۸۷/۵ درصد بود. علت این تفاوت می‌تواند مربوط به سن نمونه‌ها و نحوه نمونه‌گیری باشد چرا که محدوده سنی در مطالعه ما ۲-۱۸ سال بود اما در مطالعه Gawkrödger سن افراد شرکت‌کننده بیش از ۶ سال بود که افراد بالغ را هم شامل می‌شد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ توسط فرج زاده و همکاران روی اثر بخشی درمان ترکیبی Pimecrolimus با میکرودرم ابریشن روی ویتیلیگوی کودکان انجام شد پاسخ درمانی در ۶۰/۴ درصد افرادی که درمان ترکیبی (Pimecrolimus همراه میکرودرم ابریشن) گرفته بودند در مقایسه با ۳۲/۱ درصد از افرادی که درمان Pimecrolimus به تنهایی و ۱/۷ درصد از افرادی که پلاسبو را دریافت کرده بودند دیده شد (۱۵).

در مطالعه Kose و همکاران ۵۰ کودک مبتلا به ویتیلیگو برای ۳ ماه تحت درمان با کرم ۰/۱ درصد مومتازون به صورت روزانه یا کرم ۱ درصد پیمکرولیموس روزی دو بار قرار گرفتند. ۴۰ بیمار (۲۰ نفر از هر گروه) دوره درمانی را کامل کردند. هر دو درمان به طور مؤثری در کاهش سایز ضایعات مؤثر بودند ولی بین دو دارو تفاوتی وجود نداشت. میزان ریگماتاسیون در انتهای درمان، ۶۵ درصد در گروه مومتازون و ۴۲ درصد در گروه پیمکرولیموس بود (۱۰). در مطالعه حاضر میزان ریگماتاسیون بیش از ۵۰ درصد در انتهای درمان، ۶۵ درصد در گروه مومتازون و ۵۵

درصد افراد در ماه سوم پیگیری و در ۳۰ درصد در ماه سوم درمان مشاهده شد. از سال ۲۰۰۱ تا کرولیموس و پیمکرولیموس برای درمان درماتوزهای ناشی از اختلال سیستم ایمنی به عنوان جانشینی برای کورتون‌های سیستمیک مورد استفاده قرار می‌گیرند (۸). در زمینه تأثیر داروهای Calcineurin inhibitor موضعی شامل Tacrolimus و Pimecrolimus در درمان بیماری ویتیلیگو مطالعات محدودی انجام شده است. در مطالعه‌ای که توسط Silverberg انجام شد، نشان دادند که تا کرولیموس در درمان ویتیلیگو کودکان مؤثر است به خصوص در ضایعات سر و گردن که طی سه ماه ۸۹ درصد پاسخ درمانی داشت. ۶۳ درصد بیماران با ضایعات اندام‌ها نیز به درمان پاسخ دادند (۱۶).

در مطالعه Kanwar که در سال ۲۰۰۴ بر روی ۲۲ کودک آسیایی مبتلا به ویتیلیگو تحت درمان با تا کرولیموس انجام گرفت، ۳ بیمار به درمان پاسخ ندادند، در ۵۷/۹ درصد ریگماتاسیون کامل، ۲۶/۳ درصد ریگماتاسیون نسبی و در ۱۵/۷ درصد ریگماتاسیون خفیف مشاهده شد. خارش و احساس سوزش فقط در سه کودک مشاهده شد. نویسنده مقاله نتیجه گرفت که تا کرولیموس درمان مؤثر و قابل تحمیلی برای کودکان آسیایی مبتلا به ویتیلیگو می‌باشد (۱۸).

در مطالعه‌ای که توسط وزیر و همکاران با هدف مقایسه اثر مومتازون ۰/۰۱ درصد با درمان ترکیبی تا کرولیموس ۰/۰۳ درصد و مومتازون ۰/۰۱ درصد بر روی افراد بالاتر از ۵ سال با درگیری کمتر از ۳۰ درصد پوست انجام گرفت نشان دادند که درمان ترکیبی بهتر از درمان منفرد با مومتازون در ویتیلیگو مؤثر است (۲۴) اثر Pimecrolimus روی ویتیلیگو در یک مقاله به صورت Case reported گزارش شده است که استعمال این کرم منجر به ایجاد پیگماتاسیون در ضایعات ویتیلیگو گردید (۲۱).

در مطالعه‌ای که توسط اسفندیارپور و همکاران در سال ۲۰۰۸ روی ۶۸ بیمار مبتلا به ویتیلیگو انجام شد



در مطالعه فرج زاده و همكاران فوليكولار ريپيگمانتاسيون در ماه سوم به ۱/۷ درصد در گروه درمان تر كيبى ميكرودرم ابريشن و پيمكروليموس و ۶/۷ درصد در گروه تحت درمان با پيمكروليموس رسيده بود (۱۵). در مطالعه حاضر فوليكولار ريپيگمانتاسيون در انتهاى مطالعه در ضايعات تحت درمان با پيمكروليموس، مومتازون و درمان تر كيبى به ترتيب ۸ درصد، ۱۰ درصد و ۱۶ درصد بود.

در پايان مى توان نتيجه گيرى كرد كه در مطالعه حاضر استفاده از درمان تر كيبى مزيتى بر درمان بيمارى با هر کدام از دارو هاى پيمكروليموس و مومتازون به تنهائى نداشت، اگر چه در پايان مطالعه تعداد بيماران با پاسخ كامل (ريپيگمانتاسيون ۱۰۰ درصد) در گروه درمان تر كيبى بيشتر بود. با اين حال، با توجه به تعداد محدود بيماران در اين مطالعه، نياز به مطالعات بيشتر و بزرگ ترى جهت بررسى اثربخشى اين نوع درمان تر كيبى و ساير درمان هاى تر كيبى ضرورى مى باشد. همچنين با توجه به تداوم اثر درمانى دارو هاى به كار رفته در مطالعه در سه ماه پيگيرى، به نظر مى رسد بهتر است قبل از شروع درمان جديد در بيمارانى كه پاسخ مناسبى به درمان هاى قبلى ن داده اند و همچنين قبل از ورود بيمار به مطالعات جديد، دوره wash out از يك ماه به سه ماه افزايش يابد.

درصد در گروه پيمكروليموس بود. آتروفى، تلاتر كنازى و اريتم در ۲ نفر (۱۰ درصد) از بيماران گروه مومتازون و احساس سوزش و خارش هم در ۲ نفر (۱۰ درصد) از بيماران گروه پيمكروليموس مشاهده شد. نويسنده مطالعه نتيجه گرفته بود كه كرم مومتازون در درمان ويتيليجو هر ناحيه از بدن مؤثر است (۱۰). مزيت کاربرد پيمكروليموس نسبت به كورتيكواستروئيد هاى موضعى در اين است كه اين دارو اختصاصى عمل مى كند، آتروفى نمى دهد و جذب سيستميك قابل توجهى ندارد. همچنين اين دارو ها ممكن است به عنوان آلترناتيو كورتيكواستروئيد هاى موضعى در درمان تعدادى از بيمارى هاى التهابى پوست به كار روند (۱۲).

در مطالعه Lisa B. بيماران مبتلا به ويتيليجو با ميانگين سنى ۱۳/۱ سال تحت درمان تر كيبى كورتيكواستروئيد موضعى و پيمكروليموس قرار گرفتند. بعد از ۴/۵ ماه ۸۳ درصد پاسخ درمانى مشاهده شد. نويسنده مقاله نتيجه گيرى كرد كه اين نوع درمان تر كيبى حتى در بيمارانى كه قبلاً به كورتون ها مقاوم بودند، مؤثر مى باشد (۲۵). در مطالعه حاضر ميزان ريپيگمانتاسيون بيش از ۵۰ درصد در ۷۷/۵ درصد افراد در ماه سوم پيگيرى و ۵۵/۵ درصد در ماه سوم درمان مشاهده شد كه قابل قياس با مطالعه Lisa مى باشد.

## References

- Glassman SJ. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clinical Science* 2011; 120(3): 99–112.
- Boissy RE, Nordlund JJ. Vitiligo: current medical and scientific understanding. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011; 146(1):69-75.
- Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol*. 2011 May;38(5):419-31.
- Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: A review of the published work. *J Dermatol* 2011; 38(5): 419–431
- Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A Double-blind Randomized Trial of 0.1% Tacrolimus vs 0.05% Clobetasol for the treatment of Childhood Vitiligo. *Arch Dermatol*. 2003;139(5):581-585

6. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2):236-41.
7. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, Ruiz-Argüelles A. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10(12):762–765
8. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):626-32. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10351.x. Epub 2011 Jun 30.
9. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Barbagallo T, De Silvestri A, Borroni G. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1369-74.
10. Köse O, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat*. 2010 May;21(3):133-9.
11. Kostovic K, Pasic A. New Treatment Modalities for Vitiligo: Focus on Topical Immunomodulators. *Drug* 2005; 65(4): 447-459.
12. Luger Th, Paul C. Potential New Indications of Topical Calcineurin Inhibitors. *Dermatology* 2007;215(suppl 1):45–54
13. Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, Okten A, Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol*. 2011;50(2):175-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04665.x.
14. Nordal E, Guleng G, Rönnevig J. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011;25: 1440–1443.
15. Farajzadeh S, Daraei Z, Esfandiarpour I, Hosseini H. The Efficacy of Pimecrolimus 1% Cream Combined with Microdermabrasion in the Treatment of Nonsegmental Childhood Vitiligo: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Pediatric Dermatology* 2009; 26(3):286–291.
16. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 760–766.
17. Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: Therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(1) 52- 61.
18. Kanwar AJ. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Nov;29(6):589-92
19. Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Repigmentation of chronic vitiligo lesions by following tacrolimus plus ultraviolet-B-narrow-band. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 35-36.
20. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RJ. Combined Excimer laser and Topical Tacrolimus for the Treatment of Vitiligo: A pilot Study. *Dermatol Surg* 2004;30:130-35.

21. Mayoral FA, Gonzalez C, Shah NS, Arcinigas C. Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream: a case report. *Dermatology* 2003; 207(3): 322-3.
22. Esfandiarpour I, Ekhiasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy pimecrolimus 1% cream plus narrow band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: A double blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2008;16:1-5
23. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Jane Watts M, et al. Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2010; 86: 466-471 doi: 10.1136/pgmj.2009.093278
24. Wazir ShM, Paracha MM, Ullah Kahn S. Efficacy and safety of topical mometasonefuroate 0.01% vs. tacrolimus 0.03% and mometasonefuroate 0.01% in vitiligo. *J Pak Assoc Dermatol* 2010; 20: 89-92
25. Lisa B. Calcipotriene and Corticosteroid Combination Therapy for Vitiligo. *Pediatric Dermatology* 2004; 21(4):495-498.

Archive of SID