

## *Efficacy of Combination Therapy of Pimecrolimus 1% Cream and Mometasone Cream with Either Agent Alone in the Treatment of Childhood Vitiligo*

Saiedeh Farajzadeh<sup>1</sup>,  
Iraj Esfandyarpoor<sup>1</sup>,  
Elham Poor Khandani<sup>2</sup>,  
Ali Ekhlesi<sup>3</sup>,  
Soheyla Safari<sup>4</sup>,  
Sadegh Hasheminasab Gorji<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

<sup>2</sup> General Practitioner, Kerman, Iran

<sup>3</sup> Dermatologist, Kerman, Iran

<sup>4</sup> PhD Student in Epidemiology and Biostatistics, Department of Biostatistics, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

<sup>5</sup> Resident in Dermatology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

(Received August 26, 2012 ; Accepted December 31, 2012)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Vitiligo is a common acquired pigmentation disorder. There are various therapeutic options for the treatment of vitiligo which bare some limitations due to their side effects. Recently topical immunomodulators (TIMS) such as topical Pimecrolimus have been used for the treatment of vitiligo in children as safe and efficient therapeutic options. This study compared the efficacy of the combination therapy of Pimecrolimus 1% cream and Mometasone cream with either agent alone in the treatment of childhood vitiligo.

**Materials and methods:** In a nonrandomized double blind interventional study, 50 patients were enrolled. In each patient three lesions was selected. Topical Pimecrolimus cream 1% was applied to the first lesion twice daily, topical Mometasone furoat 0.1% ointment was applied for the second lesion every night, and Pimecrolimus cream 1% and topical Mometasone ointment 0.1% were applied to the third lesion twice/daily for the first five days. Topical Mometasone furoat 0.1% ointment was used at nights for the rest of the days of the week. All three treatments were administered simultaneously over three months. The data was analyzed using SPSS V.20.

**Results:** Forty patients completed the study period whose mean age was 10.6 years and 46% were male. Significant decreasing trend was seen in the lesions size over time ( $P < 0.0001$ ). However, this decreasing trend was not statistically significant among the three treatment groups at the end of the study ( $P = 0.5$ ).

**Conclusion:** In this study combination therapy had no any advantage to either Pimecrolimus or Mometasone. However, due to the limited number of patients in this study, further studies with large sample sizes are needed to evaluate the efficacy of this type of combination therapy and other combination therapies.

(Clinical Trials Registry Number: ACTRN12611001165976)

**Keywords:** Pimecrolimus, mometasone, vitiligo, childhood

# 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. از روش‌های آماری و شاخص‌های توصیفی 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 اندازه ضایعات در طی زمان از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0/0001$ ) اما در انتهای درمان تفاوت آماری معنی داری بین ۳ گروه درمانی از نظر کاهش اندازه 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 جامع‌تری جهت بررسی اثربخشی این نوع درمان ترکیبی و سایر درمان‌های ترکیبی ضروری می‌باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: ACTRN12611001164976

**واژه های 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، کرمان، ایران

۲. پزشک عمومی کرمان، کرمان، ایران

۳. متخصص پوست و مو کرمان، کرمان، ایران

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

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

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۶/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۶/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۰/۱۱

T cell در پوست اطراف ضایعه و پاسخ به درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی مانند فتوترای UV، کورتیکواستروئید خوراکی و موضعی و مهارکننده‌های موضعی Calcineurin (۱۰،۳،۱). رپیگماتاسیون خودبه‌خودی فقط در ۲۰-۱۰ درصد کودکان مشاهده می‌شود (۳). لذا روش‌های درمانی متفاوتی جهت ویتیلیگو به کار گرفته می‌شود که پاسخ درمانی متفاوت و اثرگذاری متغیری دارند. این درمان‌ها شامل فتوترای (به ویژه UVB narrow band)، فتوکوترای، کورتیکواستروئید موضعی، مهارکننده‌های موضعی، ترکیبات آرایشی پوشاننده و جراحی می‌باشد (۵،۱). مقاومت به درمان، عود و عوارض ناشی از درمان از مشکلات شایع روش‌های درمانی کنونی است (۱۰،۱). 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 (۱۰،۴). اخیراً تنظیم‌کننده‌هایی موضعی سیستم ایمنی (Topical immunomodulators) (TIMS) از دسته calcineurin inhibitors شامل Topical tacrolimus و Topical pimecrolimus در درمان این بیماری در کودکان در مطالعاتی محدود به عنوان دارویی مؤثر و بدون عارضه به کار گرفته شده‌اند (۱۱،۱۰،۷). تأثیر مثبت Topical pimecrolimus در مطالعه Uncu و همکاران (۲۰۱۱) به صورت case report روی درمان ویتیلیگو در دوران کودکی گزارش شده است (۱۲). مکانیسم عمل TIMS در درمان ویتیلیگو، مهار کلسینورین می‌باشد که موجب مهار فعالیت سلول‌های T و تولید انواع سیتوکین‌ها می‌شود (۱۰). اگر چه هزینه‌های سنگین Pimecrolimus استفاده از 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

بیوپسی فاقد ملانوسیت هستند (۳-۱). ویتیلیگو شایع‌ترین اختلال پیگماتاسیون می‌باشد (۳). 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 (۱، ۶-۳). شیوع این بیماری ۲/۴ درصد در کودکان هندی می‌باشد (۷). این بیماری به یک میزان در زنان و مردان تظاهر می‌یابد اما در بعضی مطالعات شیوع آن در زنان اندکی بیشتر گزارش شده است (۱، ۶).

شروع بیماری در ۵۰ درصد موارد در سن کمتر از ۲۰ سال و یک چهارم قبل از ۸ سالگی است (۵،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 ابتلاء کمتر از ۱۴ سال دارند (۶). 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 (۴،۳). تا حدی که در روند درمان تداخل ایجاد نماید (۱). با این که ویتیلیگو بیماری تهدیدکننده حیات یا علامت‌دار نیست ولی برای بیمار از روانی و ظاهر بسیار مشکل‌ساز می‌باشد (۳). علت دقیق این بیماری مشخص نمی‌باشد. تئوری‌هایی که در این راستا مطرح شده‌اند عبارت از فرضیه‌های خود ایمنی، خود تخریبی و عصبی می‌باشند (۳، ۵، ۷، ۸). به طوری که یک روند خود ایمن در فرد مستعد از نظر ژنتیکی که توسط انواع مختلف فاکتورهای محیطی تحریک شده است، موجب ایجاد ویتیلیگو می‌شود (۳، ۱). مکانیسم اصلی احتمالی شامل تخریب سلول‌های ملانوسیت توسط سلول‌های لنفوسیت ثانویه به اختلالات ایمنی است (۴، ۶، ۹). 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 مزمن مشابه بیماری‌های تیپیک اتوایمیون، آنتی‌بادی ضد ملانوسیت در گردش خون و ارتشاح

میزان عود توصیه می شود. اثرات درمانی استروئیدهای موضعی مانند کلوتازول در ویتیلیگو کودكان ثابت شده است اما بروز عوارض جانبی متعدد، استفاده از آن ها را محدود کرده است. در مطالعه ای 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 (۱۳). در مطالعه Köse و همکاران (۲۰۱۰) انجام گرفت، اثرات درمانی Mometasone با Pimecrolimus در درمان ویتیلیگو مورد قیاس قرار گرفت که هر دو دارو به طور معنی داری در کاهش اندازه ضایعات اثر داشتند و تفاوتی بین دو دارو در این مورد مشاهده نشد (۹). اخیراً درمان های ترکیبی در ویتیلیگو به منظور افزایش اثر، کاهش عوارض و هزینه های درمانی به کار گرفته شده است. ترکیب TMS با روش هایی مانند فوتوتراپی و لیزر Excimer منجر به افزایش اثر بخشی درمانی شده است (۱۴،۳).

Pimecrolimus در درمان ویتیلیگو کودكان استفاده شده بود ولی هدف مطالعه حاضر بررسی اثربخشی درمانی درمان ترکیبی بود 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 کودكان مبتلا به ویتیلیگو بپردازیم. با توجه به مطالعاتی که ترکیب دو دارو به صورت Week day و Weekend در بیماری های 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 کودكان استفاده نماییم.

## مواد و روش ها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور است

که از خرداد سال ۱۳۸۸ تا بهمن ۱۳۹۰ در بیمارستان افضل پور کرمان و مطب دو نفر از متخصصین پوست و مو انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه، کودكان ۲ تا ۱۸ سال مبتلا به ویتیلیگو بودند که از یک ماه قبل از ورود به مطالعه هیچ گونه درمانی جهت ویتیلیگو دریافت ننموده بودند. بیماران با بیماری های سیستمیک کنترل نشده، نارسایی کلیوی، بیماری های 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  $\alpha=5\%$ ،  $\beta=20\%$  و بر اساس مطالعات قبلی درصد پاسخ دهی به درمان pimecrolimus week day و clobetazole weekend ۶۰ درصد و d (حداقل اختلاف دارای ارزش بین گروه ها)، ۲۳ درصد، حجم نمونه محاسبه شده بر اساس فرمول مقایسه نسبت ها، معادل ۵۰ نفر در هر گروه می باشد. جهت نمونه گیری ۵۰ نفر کودك مبتلا به ویتیلیگو که دارای معیارهای ورود و خروج از مطالعه بودند و به طور متوالی (sequential) به دو مطب پوست مراجعه داشته اند، انتخاب گردیدند. تشخیص ویتیلیگو بر مبنای نمای بالینی صورت گرفت. موارد مشکوک از مطالعه خارج شدند. رضایت نامه کتبی از والدین کودكان گرفته شده، در بیماران بالای ۱۲ سال رضایت نامه کتبی علاوه بر والدین، از خود بیمار نیز گرفته شد. جهت بیماران فرم جمع آوری اطلاعات شامل سن، جنس، محل ضایعه، دوره بیماری، درگیری مخاطی، وجود موی سفید در ضایعه (Leukotrichia)، وجود کوبنر، 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، سدیمانتاسیون خونی (ESR)، تست های کبدی، TFT و thyroid autoantibody در شروع درمان درخواست شد.

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 مو (پیگمانتاسیون 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 پیگمانتاسیون خود را به دست آورده باشد به آن پاسخ درمانی اطلاق می‌شود. داده‌های بیماران وارد نرم افزار آماری SPSS 20 گردید و شاخص‌های توصیفی مرکزی و پراکنندگی و تست مربع کای (جهت مقایسه درصد پیگمانتاسیون در ۳ گروه) جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد و توان آزمون معادل ۸۰ درصد در نظر گرفته شد ( $p < 0.05$ ).

این مطالعه دارای مجوز اخلاقی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان با کد ۸۸/۴۵/ک 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 و موجب حذف بیمار از مطالعه گردید 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.

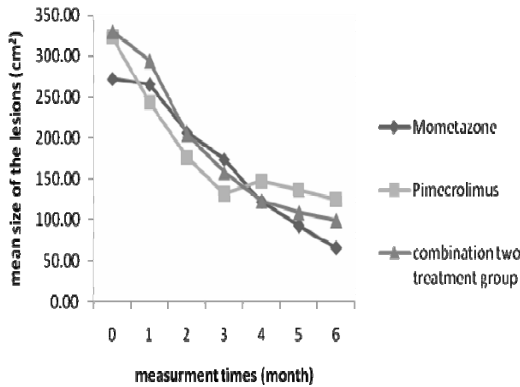
میانگین سنی بیماران ۱۰/۶ (حداقل ۱/۸ تا حداکثر ۱۹) سال بود. ۴۶ درصد (۲۳ نفر) از شرکت کنندگان پسر بودند. میانگین دوره بیماری ۱۸/۸±۲۶/۳ ماه بود. درگیری مخاطی، کوبنر در هیچ بیماری مشاهده نشد.

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 انتهایی 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، atrophy و Telangiectasia) 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 پیگمانتاسیون 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 گرفت.

سنجش ضایعات توسط یک مشاهده گر که در مطالعه دخالتی نداشت، 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)
- ۳- پاسخ خوب (کاهش اندازه ضایعه به میزان ۵۰-۷۴ درصد)

۳۲۳/۵ میلی متر مربع در ابتدای مطالعه به ۱۲۳/۷ میلی متر مربع در انتهای دوره کاهش یافت. در ابتدای مداخله میانگین اندازه ضایعات در گروه درمان ترکیبی ۳۳۰/۱۰ میلی متر مربع بود که به ۹۷/۹ میلی متر مربع رسید (جدول شماره ۲ و تصویر شماره ۱).



نمودار شماره ۱: میانگین اندازه ضایعات در زمانهای مختلف مطالعه در سه گروه درمانی

کاهش اندازه ضایعات در طی زمان از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0/0001$ ) که این کاهش در گروههای 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 اندازه کلی ضایعات در دوره اول مشاهده شد ( $p < 0/05$ ) که در هر سه گروه درمانی مشابه بود ( $p = 0/9$ ). اگرچه کاهش اندازه ضایعات در دوره دوم مشاهده شد اما از نظر آماری معنی دار نبود ( $p = 0/3$ ). و باز هم بین گروههای درمانی تفاوتی وجود نداشت ( $p = 0/9$ ). در جدول شماره ۳ میزان رپیگماتاسیون ضایعات تحت درمان در ماه سوم درمانی و ماه سوم پیگیری نمایش داده شده است. در مطالعه حاضر فولیکولار رپیگماتاسیون مطالعه در ضایعات تحت درمان با

آزمایشات کامل خونی، اوره، کراتینین، سدیمان خونی، تستهای کبدی و آنتی بادی ضد تیروئید طبیعی بود. ۳۶ نفر (۷۲ درصد) ضایعه لوکالیزه، ۹ نفر (۱۸ درصد) ژنرالیزه، ۳ نفر (۶ درصد) آکروفاسیال، ۱ نفر (۲ درصد) یونیورسال و ۱ نفر (۲ درصد) ضایعه سگمنتال داشتند. بیشتر بیماران (۶۸ درصد) سابقه خانوادگی نداشتند (جدول شماره ۱). قابل ذکر است که در مطالعه حاضر موی سفید در ضایعه (Leukotrichia) و کوبر در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد.

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

سن	میانگین (انحراف معیار)
جنس	۱۰/۶ (۴/۵)
مرد	۲۳(۴۶)
زن	۲۷(۵۴)
مدت بیماری بر حسب ماه میانگین (انحراف معیار)	۱۸/۸(۲۶/۶)
درمان قبلی	
بله	۲۹(۵۸)
خیر	۲۱(۴۲)
سابقه خانوادگی	
بله	۱۶(۳۲)
خیر	۳۴(۶۸)
نوع ویتیلیگو	
ژنرالیزه	۹(۱۸)
لوکالیزه	۳۶(۷۲)
آکروفاسیال	۳(۶)
یونیورسال	۱(۲)
سگمنتال	۱(۲)
مناطق درگیر	
سر و گردن	۱۹(۳۸)
تنه	۱۲(۲۴)
اندام فوقانی	۳(۶)
اندام تحتانی	۱۲(۲۴)
آکرال	۴(۸)

در انتهای درمان تفاوت آماری معنی داری بین ۳ گروه درمانی از نظر کاهش اندازه ضایعه مشاهده نشد ( $p = 0/5$ ). میانگین اندازه ضایعات در گروه پیمکرولیموس ابتدای مطالعه، ۲۱۷/۹ میلی متر مربع بود که بعد از سه ماه درمان به ۶۵/۱ میلی متر مربع کاهش یافت. میانگین اندازه ضایعات در گروه مومتازون از

بود. در این مطالعه مشخص شد که در انتهای دوره درمانی بین میانگین اندازه ضایعات در هر سه نوع درمان تفاوتی وجود ندارد اما در طی زمان، کاهش اندازه ضایعات معنی دار بود همچنین کاربرد این درمان‌ها همراه با عارضه نبوده است. بیماری ویتیلیگو به یک میزان در زنان و مردان تظاهر می‌یابد اما در بعضی مطالعات شیوع آن در زنان اندکی بیشتر گزارش شده است (۱، ۶).

شیوع بیماری اندکی در زنان بیشتر است (۲ تا ۳ در برابر ۱) (۷). در مطالعه فرج زاده و همکاران (۱۳۸۹) ۲۶ نفر (۴۳/۳ درصد) پسر و ۳۴ نفر (۵۶/۷ درصد) دختر بودند (۱۴). در مطالعه Lepe و همکاران (۲۰۰۳) نیز ۱۶ دختر و ۴ پسر مورد بررسی قرار گرفته بودند (۴). در مطالعه حاضر هم تعداد دختران بیشتر از پسران بود. این که شیوع این بیماری را در مردان و زنان برابر می‌داند (۳) اما شاید این بیماری در کودکان شیوع جنسی

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

### بحث

هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثربخشی درمان توأم کرم Pimecrolimus و پماد Mometazone در مقایسه با هر کدام به تنهایی در درمان ویتیلیگو کودکان

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

زمان	انحراف معیار± میانگین			p-value برای اثر زمان
	مومتازون	پیمکرولیموس	درمان ترکیبی	
قبل از مداخله	۲۷۱/۹۸±۴۶/۶	۳۲۳/۵۴±۱۰۱/۴۸	۳۳۰/۱۰±۹۴/۸	
دوره درمانی				
ماه اول	۲۶۵/۱۸±۴۳/۸	۲۴۲/۶۶±۶۰/۹	۲۹۳/۹۱±۸۳/۱	
ماه دوم	۲۰۵/۷۸±۴۳/۸	۱۷۵/۵۹±۴۱/۱	۲۰۳/۵۹±۵۸/۲	۰/۰۱
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	
ماه پنجم	۹۲/۱۰±۲۶/۷	۱۳۵/۷۸±۵۹/۸	۱۰۷/۲۳±۴۱/۷	۰/۳۱
ماه ششم	۶۵/۱۲±۲۱/۶	۱۲۳/۷۵±۵۹/۱	۹۷/۹۳±۴۱/۷	

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

میزان رینگمانتاسیون	۳ ماه بعد از شروع درمان			۶ ماه بعد از شروع درمان		
	ضایعه اول- تحت درمان با پیمکرولیموس (N=40) تعداد (درصد)	ضایعه دوم- تحت درمان با مومتازون (N=40) تعداد (درصد)	ضایعه سوم- درمان ترکیبی (N=40) تعداد (درصد)	ضایعه اول- تحت درمان با پیمکرولیموس (N=40) تعداد (درصد)	ضایعه دوم- تحت درمان با مومتازون (N=40) تعداد (درصد)	ضایعه سوم- درمان ترکیبی (N=40) تعداد (درصد)
کمتر از ۲۵ درصد	۱۰ (۲۵)	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)

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 (۱۴) در مطالعه Kwinter و همکاران ۷/۶ سال (۵) و در مطالعه Lepe ۹/۵ سال (۴) و در مطالعه Ho ۸ سال (۷) بود که تقریباً مشابه می‌باشند. میانگین مدت بیماری در مطالعه Uncu و Lepe ۲/۲ سال (۱۲،۴)، در مطالعه فرج‌زاده حدود ۴ سال (۱۴)، در مطالعه Ho و همکاران (۲۰۱۱) ۲/۵ سال (۷) و در مطالعه حاضر ۱/۵ سال بود.

در مطالعه Ho و همکاران اختلال TSH در ۶ درصد نمونه‌ها وجود داشت (۷) اما در مطالعه فرج‌زاده مشابه مطالعه ما موردی از بیماری تیروئید مشاهده نشد (۱۴). 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 (۱۲).

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 فرج‌زاده و ۲۲ درصد در مطالعه Kwinter سابقه خانوادگی ویتیلیگو داشتند که مشابه مطالعه ما بود (۳۲ درصد) (۱۴،۵). تقریباً ۲۰ درصد افراد مبتلا به ویتیلیگو، سابقه خانوادگی بیماری را در افراد درجه اول خود ذکر می‌کنند (۳). 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 زمینه‌ساز پدیده کوپرن باشد را کاهش دهد. از سوی دیگر محافظت در برابر آفتاب از tan شده نواحی دیگر جلوگیری کرده، کتراست ناحیه مبتلا و غیر مبتلا را کاهش می‌دهد (۳). کورتیکواستروئیدهای موضعی، مهارکننده‌های کلسی نورین، مشتقات ویتامین D، فتوتراپی (UV-A, narrowband UV-B)، 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 ماوراء 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 تئوری را تأیید می‌کند که سیستم ایمنی در پاتوژنز ویتیلیگو نقش دارد (۱). بیشترین درمانی که در ویتیلیگو کودکان به کار می‌رود کورتون سیستمیک می‌باشد اما به علت عوارض نمی‌توان برای دراز مدت از آن استفاده کرد (۷).

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 ریگمانتاسیون، 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 (۵). در مطالعه حاضر میزان ریگمانتاسیون در گروه مومتازون بیش از ۵۰ درصد در ۷۵ 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



در مقایسه با ۲۵/۱ درصد) در حالی که در سایر نواحی این تفاوت به چشم نخورد (۲۱).

در مطالعه Gawkrödger و همکاران (۲۰۰۹) 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 (۲۲). 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 زیرا 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 مطالعه فرج زاده و همکاران (۱۳۸۸) 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 (۱۴).

در مطالعه Köse و همکاران (۲۰۱۰) 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 اندازه 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 (۹). در مطالعه حاضر میزان ریگماتاسیون بیش از ۵۰ درصد در انتهای درمان، ۶۵ درصد در گروه مومتازون و ۵۵ درصد در گروه پیمکرولیموس بود. آتروفی، تلاترکتازی و اریتم در ۲ نفر (۱۰ درصد) از بیماران گروه مومتازون و احساس سوزش و خارش هم در ۲ نفر

سیستم ایمنی به عنوان جانشینی برای کورتون‌های سیستمیک مورد استفاده قرار می‌گیرند (۷).

در زمینه تأثیر داروهای Calcineurin inhibitor موضعی شامل Tacrolimus و Pimecrolimus موضعی در درمان بیماری ویتیلیگو مطالعات محدودی انجام شده است. در مطالعه Silverberg و همکاران (۲۰۰۴) انجام شد، نشان دادند که تاکرولیموس 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 (۱۵).

در مطالعه Kanwar (۲۰۰۴) که بر روی ۲۲ کودک آسیایی مبتلا به ویتیلیگو تحت درمان با تاکرولیموس 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. وی نتیجه گرفت که تاکرولیموس درمان مؤثر و قابل تحملی برای کودکان آسیایی مبتلا به ویتیلیگو می‌باشد (۱۷).

در مطالعه وزیری و همکاران (۱۳۸۹) با هدف مقایسه اثر مومتازون ۰/۰۱ درصد با درمان ترکیبی تاکرولیموس 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 (۲۳) 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 (۲۰).

در مطالعه اسفندیارپور و همکاران (۱۳۸۷) روی ۶۸ بیمار مبتلا به ویتیلیگو انجام شد 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

ترکیبی میکرودرم ابریشن و پیمکرولیموس و ۶/۷ درصد در گروه تحت درمان با پیمکرولیموس رسیده بود (۱۴). در مطالعه فولیکولار ریپگمانتاسیون در انتهای مطالعه در ضایعات تحت درمان با پیمکرولیموس، مومتازون و درمان ترکیبی به ترتیب ۸ درصد، ۱۰ درصد و ۱۶ درصد بود.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در این مطالعه استفاده از درمان ترکیبی مزیتی بر درمان بیماری با هر کدام از داروهای پیمکرولیموس و مومتازون به تنهایی نداشت، اگر چه در پایان مطالعه تعداد بیماران با پاسخ کامل (ریپگمانتاسیون ۱۰۰ درصد) در گروه درمان ترکیبی بیشتر بود. با این حال، با توجه به تعداد محدود بیماران در این مطالعه، نیاز به مطالعات بیشتر و جامع تری جهت بررسی اثربخشی این نوع درمان ترکیبی و سایر درمان‌های ترکیبی ضروری می‌باشد. همچنین با توجه به تداوم اثر درمانی داروهای به کار رفته در مطالعه در سه ماه پیگیری، به نظر می‌رسد بهتر است قبل از شروع درمان جدید در بیمارانی که پاسخ مناسبی به درمان‌های قبلی نداشته‌اند و همچنین قبل از ورود بیمار به مطالعات جدید، دوره washout از یک ماه به سه ماه افزایش یابد.

(۱۰ درصد) از بیماران گروه پیمکرولیموس مشاهده شد. وی نتیجه گرفت که کرم مومتازون در درمان ویتیلیگو هر ناحیه از بدن مؤثر است (۹). مزیت کاربرد پیمکرولیموس نسبت به کورتیکواستروئیدهای موضعی در این است که این دارو اختصاصی عمل می‌کند، آتروفی نمی‌دهد و جذب سیستمیک قابل توجهی ندارد. همچنین این داروها ممکن است به عنوان آلترناتیو کورتیکواستروئیدهای موضعی در درمان تعدادی از بیماری‌های التهابی پوست به کار روند (۱۱).

در مطالعه Lisa (۲۰۰۴) بیماران مبتلا به ویتیلیگو با میانگین سنی ۱۳/۱ سال تحت درمان ترکیبی کورتیکواستروئید موضعی و پیمکرولیموس قرار گرفتند. بعد از ۴/۵ ماه ۸۳ درصد پاسخ درمانی مشاهده شد. وی نتیجه‌گیری کرد که این نوع درمان ترکیبی حتی در بیمارانی که قبلاً به کورتون‌ها مقاوم بودند، مؤثر می‌باشد (۲۴). در مطالعه حاضر، میزان ریپگمانتاسیون بیش از ۵۰ درصد در ۷۷/۵ درصد افراد در ماه سوم پیگیری و ۵۵/۵ درصد در ماه سوم درمان مشاهده شد که قابل قیاس با مطالعه Lisa می‌باشد.

در مطالعه فرج زاده و همکاران فولیکولار ریپگمانتاسیون در ماه سوم به ۱/۷ درصد در گروه درمان

## References

- Glassman SJ. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clinical Science* 2011; 120(3): 99-120.
- 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; 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.
- Kwintar 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): 236-241.
- Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10(12): 762-765.

7. 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; 165(3): 626-632.
8. 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; 21(10): 1369-1374.
9. Köse O, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat* 2010; 21(3): 133-139.
10. Kostovic K, Pasic A. New Treatment Modalities for Vitiligo: Focus on Topical Immunomodulators. *Drug* 2005; 65(4): 447-459.
11. Luger Th, Paul C. Potential New Indications of Topical Calcineurin Inhibitors. *Dermatology* 2007; 215(Suppl 1): 45-54.
12. 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): 175-179.
13. Nordal EJ, Guleng GE, Rønnevig JR. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(12): 1440-1443.
14. Farajzadeh S, Daraei Z, Esfandiarpour I, Hosseini SH. 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.
15. 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(5): 760-766.
16. 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.
17. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(6): 589-592.
18. 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(1): 35-36.
19. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RJ. Combined Excimer laser and Topical Tacrolimus for the Treatment of Vitiligo: A pilot Study. *Dermatol Surg* 2004; 30(2pt 1): 130-135.
20. Mayoral FA, Gonzalez C, Shah NS, Arcinigas C. Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream: a case report. *Dermatology* 2003; 207(3): 322-323.
21. Esfandiarpour I, Ekhlesi 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): 1-5.
22. 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(10): 466-471.
23. 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(2): 89-92.
24. Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and Corticosteroid Combination Therapy for Vitiligo. Pediatric Dermatology 2004; 21(4): 495-498.