

## Comparison of Effectiveness of Narrow Band Ultraviolet B Therapy Combined with 0.1% Topical Tacrolimus and Narrow Band Ultraviolet B Monotherapy in Vitiligo Treatment

Ameneh Yazdanfar<sup>1</sup>, Azar Pirdehghan<sup>2</sup>, Bahareh Ebrahimi<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Resident, Department of Dermatology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* **Corresponding Author:** Bahareh Ebrahimi, Department of Dermatology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: b.ebrahimi.4362@gmail.com

### Abstract

**Received:** 28.05.2018  
**Accepted:** 10.11.2018

#### How to Cite this Article:

Yazdanfar A, Pirdehghan A, Ebrahimi B. Comparison of Effectiveness of Narrow Band Ultraviolet B Therapy Combined with 0.1% Topical Tacrolimus and Narrow Band Ultraviolet B Monotherapy in Vitiligo Treatment. *Avicenna J Clin Med.* 2018; 25(3): 127-133. DOI: 10.21859/ajcm.25.3.127

**Background and Objective:** Vitiligo is a depigmentation disorder that depends on genetic and non-genetic factors and results from skin melanocytes malfunction. The aim of this study was to compare the effectiveness of narrow band Ultraviolet B (NBUVB) therapy combined with 0.1% topical tacrolimus and NBUVB monotherapy in vitiligo treatment.

**Materials and Methods:** In this double-blind clinical trial study, 30 patients with vitiligo who had at least two symmetrical lesions were selected (60 lesions in total). The patients were randomly divided into intervention and control groups. Phototherapy with 0.1% tacrolimus ointment and with eucerin ointment (placebo) was administered to the intervention and control groups, respectively. The size of the lesions and the degree of repigmentation were evaluated with photogram and Visual Approach Slope Indicator (VASI) scoring system, respectively, at the beginning of the treatment, 1.5 and three months after the treatment. The results were then recorded in checklists and the data were analyzed in SPSS software (version 16.0).

**Results:** The results of the study showed that the mean age of patients was 31.60 years with the prevalence of females (n=18, 60%). The mean and standard deviation of the size of vitiligo lesion in the intervention and control groups at the beginning of the treatment were 5.41 cm  $\pm$ 2.81 and 5.40 cm  $\pm$ 2.82, respectively. Moreover, the mean size of vitiligo lesion 1.5 and three months after the treatment lesion in the intervention and control groups were 4.96 cm  $\pm$ 2.84, 4.59 cm  $\pm$ 2.77, 3.85 cm  $\pm$ 2.35, and 4.66 cm  $\pm$ 2.80, respectively (P>0.05). The mean score of VASI in the intervention and control groups were 0.50  $\pm$ 0.51 and 0.53  $\pm$ 0.51 at the beginning of the treatment and 1.46  $\pm$  1.44 and 1.13 $\pm$ 1.01 after 1.5 months treatment and 2.18 $\pm$ 1.57 and 1.52 $\pm$ 1.21 after three months of treatment, respectively (P>0.05). Furthermore, the percentages of repigmentation in the intervention and control groups after 1.5 months were 18.25% and 14.12%, and three months were 30.63% and 19%, respectively.

**Conclusion:** The percentage of vitiligo recession in the combined treatment group was higher than that of monotherapy; however, no significant statistical difference was observed regarding the two therapeutic methods.

**Keywords:** Phototherapy, Tacrolimus, Vitiligo

## مقایسه اثربخشی درمان ترکیبی NBUVB همراه با پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و روش NBUVB به تنهایی در درمان ویتیلیگو

آمنه یزدان فر<sup>۱</sup>، آذر پیردهقان<sup>۲</sup>، بهاره ابراهیمی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> دستیار گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: بهاره ابراهیمی، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: b.ebrahimi.4362@gmail.com

### چکیده

**سابقه و هدف:** ویتیلیگو نوعی اختلال دپیگمانتاسیون مولتی فاکتوریال وابسته به فاکتورهای ژنتیکی و غیرژنتیکی است. این اختلال حاصل فقدان عملکرد ملانوسیت‌های پوستی می‌باشد. در این ارتباط، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثربخشی درمان ترکیبی NB-UVB (Narrow Band-Ultraviolet B) همراه با پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و روش NBUVB به تنهایی در درمان ویتیلیگو انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۶۰ ضایعه قرینه و دوطرفه متعلق به ۳۰ بیمار مبتلا به ویتیلیگو انتخاب شد و بیماران به صورت تصادفی به دو گروه درمانی تقسیم گردیدند. برای گروه مداخله با ۳۰ ضایعه، فتوتراپی با استعمال پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و برای گروه کنترل با ۳۰ ضایعه قرینه و ضایعات گروه مداخله، فتوتراپی با پماد او سرین (پلا سبو) تجویز گردید. در هر دو گروه در ابتدای درمان، یک ماه و نیم و سه ماه پس از آن اندازه ضایعات از طریق فتوگرافی و میزان ریپگمانتاسیون با استفاده از سیستم امتیازدهی VASI (Visual Approach Slope Indicator) مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج در چک لیست ثبت شد. در ادامه، داده‌های گردآوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS 16 تجزیه و تحلیل گردیدند.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران ۳۱/۶۰ سال بود و ۱۸ نفر از آن‌ها (۶۰ درصد) زن و ۱۲ نفر (۴۰ درصد) مرد بودند. میانگین و انحراف معیار اندازه ضایعه دپیگمانته در فتوگرافی بیماران دو گروه مداخله و کنترل در ابتدای درمان ضایعه مورد مداخله و کنترل در بدو درمان به ترتیب معادل ۵/۴۱±۲/۸۱ و ۵/۴۰±۲/۸۲، در یک ماه و نیم پس از درمان به ترتیب ۴/۵۹±۲/۷۷ و ۴/۹۶±۲/۸۴ و سه ماه پس از درمان معادل ۳/۸۵±۲/۳۵ و ۴/۶۶±۲/۸۰ به دست آمد (P>۰/۰۵). میانگین نمره VASI نیز در گروه مداخله و کنترل در ابتدای درمان به ترتیب ۰/۵۱±۰/۵۱ و ۰/۵۳±۰/۵۱، یک ماه و نیم پس از درمان به ترتیب ۱/۴۴±۱/۴۴ و ۱/۱۳±۱/۰۱ و در ماه سوم در مان معادل ۲/۱۸±۱/۵۷ و ۱/۵۲±۱/۲۱ گزارش گردید (P>۰/۰۵). علاوه بر این، درصد ریپگمانتاسیون در گروه مداخله و کنترل یک ماه و نیم پس از درمان ۱۸/۲۵ و ۱۴/۱۲ درصد و در ماه سوم درمان ۳۰/۶۳ و ۱۹ درصد به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه درصد ریپگمانتاسیون ضایعات ویتیلیگو با درمان ترکیبی بیشتر از مونوتراپی بود؛ اما بین دو روش درمانی از نظر درصد ریپگمانتاسیون تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** تاکرولیموس، فتوتراپی، لک و پیس

### مقدمه

مشکلات روان پزشکی و زیبایی متعددی را ایجاد کند [۱،۳]. این بیماری مولتی فاکتوریال بوده و به فاکتورهای ژنتیکی و غیرژنتیکی وابسته می‌باشد. در ارتباط با این مهم اتفاق نظر وجود

ویتیلیگو نوعی اختلال دپیگمانتاسیون است که حدود یک درصد از جمعیت عمومی را در هر دو جنس بدون برتری سنی و نژادی خاص گرفتار می‌سازد. این اختلال می‌تواند برای فرد

مشابه با افرادی خواهد بود که کورتیکواستروئید موضعی دریافت کرده‌اند [۱۰-۱۳]. تصور می‌شود که تاکرولیموس باعث جلوگیری از پیشرفت بیماری ویتیلیگو شده و به رپیگمانتاسیون ضایعات بیماران کمک می‌کند [۱۴]. استفاده از پماد تاکرولیموس در ضایعات گردن و صورت نشان‌دهنده پاسخ به درمان بهتر در بیماران است که این موضوع می‌تواند ناشی از اثر سینرژیک اشعه UV و تاکرولیموس باشد [۱۵].

استفاده همزمان از NB-UVB و تاکرولیموس یک درمان جدید می‌باشد که درماتولوژیست‌ها به آن علاقه‌مند شده‌اند. با توجه به فقدان یک روش درمانی قطعی و مناسب که مورد پذیرش بیماران باشد و نیز ناکافی بودن موارد بررسی تأثیر پماد تاکرولیموس، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثربخشی درمان ترکیبی NB-UVB همراه با پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و روش NB-UVB به‌تنهایی در درمان ویتیلیگو انجام شد.

### مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور (با کد IRCT 201606239014N103) براساس فرمول آماری تعداد ۶۰ ضایعه دوطرفه قرینه ویتیلیگو در اندام‌های فوقانی، تحتانی، صورت و یا تنه در ۳۰ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان فرشچیان همدان انتخاب شده و در فاصله شهریور تا اسفند سال ۱۳۹۵ به‌صورت تصادفی به دو گروه درمانی مداخله و کنترل تقسیم گردیدند. برای گروه مداخله استفاده از پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد (ساخت شرکت داروسازی ابوریحان) بر روی ضایعات یک سمت بدن و برای گروه کنترل استفاده از پماد اوسرین (به‌عنوان پلاسبو) در سمت قرینه بدن به صورت روزی دو بار (صبح‌ها پس از بیدار شدن از خواب و شب‌ها قبل از خوابیدن) تجویز گردید. باید توجه داشت بیماران وارد مطالعه شدند که دو ضایعه مشابه و قرینه در سمت راست و چپ بدن خود داشتند. شایان ذکر است که در این مطالعه ضایعات احتمالی دیگر در بدن و تجویز دارو بررسی نگردید. به‌منظور کورسازی فرد مصرف‌کننده دارو، پلاسبو از نظر شکل، رنگ و قوام کاملاً مشابه با داروی اصلی توسط داروساز تهیه شده و در بسته‌بندی مشابه به بیماران ارائه می‌گردید. باید عنوان نمود که در پرسشنامه ضایعه هر سمت بیمار با کد ۱ و ۲ مشخص شده بود و محقق از نوع داروی استفاده‌شده در هر محل تا موقع آنالیز اطلاعی نداشت. به بیماران توضیح داده شد که تحت هیچ شرایطی نباید پماد سمت چپ را برای ضایعات سمت راست و پماد سمت راست را برای ضایعات سمت چپ استفاده کنند و پس از استفاده از یکی از پمادها، ابتدا دست خود را بشویند و سپس اقدام به مصرف داروی بعدی نمایند.

در این مطالعه تمامی بیماران به‌صورت سه بار در هفته تحت درمان با NB-UVB قرار گرفتند. دوز اولیه اشعه براساس محل ضایعات و تیپ پوستی بیماران بین ۱-۰/۵ ژول بر سانتی‌متر

دارد که این اختلال حاصل فقدان عملکرد ملانوسیت‌های پوستی است [۳]. در زمینه ابتلا به ویتیلیگو سه فرضیه عمده در ایجاد بیماری شامل: فرضیه عصبی، خودتخریبی و ایمنی مطرح می‌باشد [۴]. این اختلال به‌طور کلی در دو دسته طبقه‌بندی می‌گردد: بیماری غیرسگمنتال یا متقارن و بیماری سگمنتال یا غیرمتقارن که تنها تمام یا بخشی از یک سگمان جلدی را درگیر می‌سازد. در مواردی که تشخیص بالینی قطعی نیست، استفاده از پانچ بیوپسی و سایر اقدامات نظیر بررسی فارچ‌شناسی و بیولوژی مولکولی ممکن است ضرورت یابد. اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین (Anti-TPO) و آنتی تیروگلوبولین، انجام آزمون‌های تیروئیدی و سایر ارزیابی‌های ایمونولوژیک در صورت شک بالینی ضروری می‌باشد [۵،۶]. شایان ذکر است که ویتیلیگو حدود ۲-۰/۵ درصد از کل جمعیت دنیا را مبتلا می‌کند. این بیماری ممکن است از کمی بعد از زمان تولد تا اواخر بزرگسالی تظاهر یابد؛ اما متوسط سن شروع آن حدود ۲۰ سال می‌باشد [۷]. اگرچه بیماران مبتلا شروع بیماری خود را اغلب با برخی از حوادث خاص در زندگی خود مرتبط می‌دانند (مانند آسیب فیزیکی، آفتاب‌سوختگی، استرس عاطفی، بیماری و یا حاملگی)؛ اما به استثنای پدیده کوپتر، شواهدی مبنی بر اینکه این فاکتورها بتوانند عامل شروع یا تسریع‌کننده ویتیلیگو باشند وجود ندارد [۸].

روش‌های درمانی متفاوتی برای بیماری ویتیلیگو پیشنهاد شده است؛ اما این روش‌ها معمولاً برای بیماران استرس‌آور بوده و رضایت‌بخش نمی‌باشند و در بیماری‌هایی که بیماری آن‌ها به شکل جنرالیزه بوده و یا درصد زیادی از بدن را گرفتار کرده است، مشکل‌تر می‌باشند. در این زمینه، هنوز یک روش درمانی که درماتولوژیست‌ها آن را بر سایر روش‌ها ترجیح دهند، وجود ندارد [۹]. هدف از درمان بیماران در ویتیلیگو، ایجاد رپیگمانتاسیون و کنترل دپیگمانتاسیون این بیماری است [۱۰]. در این بین، NB-UVB با توجه به اثربخشی نسبتاً خوب و تحمل عالی آن به‌عنوان بهترین روش درمانی برای درمان ضایعات وسیع ویتیلیگو مورد توجه می‌باشد. مکانیسم عمل درمان با UVB تاکنون ناشناخته باقی مانده است. در حقیقت، تحریک مهاجرت ملانوسیت‌ها و تکثیر از نواحی متمرکز در فولیکول‌های مویی از جمله فاکتورهای مهم در درمان به شمار می‌روند. این تحریک احتمالاً ناشی از عمل مستقیم UV درمانی بر ملانوسیت‌ها و ره‌اشدن برخی از سیتوکین‌ها از کراتینوسیت‌ها می‌باشد. از سوی دیگر براساس تأکید بر منشأ اتوایمیون ویتیلیگو، احتمالاً مکانیسم عمل سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی در بروز رپیگمانتاسیون پلاک‌های ویتیلیگو توسط اشعه UV مطرح می‌باشد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که استفاده موضعی از پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد و یا کرم پیمکرولیموس ۱ درصد به‌صورت دو بار در روز می‌تواند منجر به رپیگمانتاسیون ویتیلیگو شود که در این حالت میزان پاسخ به درمان در بیماران خردسال

آن‌ها دو ضایعه دوطرفه قرینه که از نظر سایز و رنگ مشابه با یکدیگر بودند، انتخاب می‌شدند، داشتن رضایت مبنی بر شرکت در مطالعه، عدم استفاده از درمان‌های موضعی در یک ماه اخیر، سیر ثابت یا پیش‌رونده بیماری در فرد، گرفتاری حداقل ۱۰ درصد از سطح بدن توسط این بیماری و نداشتن نقص ایمنی از معیارهای ورود به مطالعه بودند. وجود هرگونه ممنوعیت فتوتراپی (سابقه سرطان پوست، کودکان زیر شش سال و ترس از محیط بسته)، عدم تمایل بیمار جهت ادامه درمان و عدم امکان پیگیری نتایج درمان نیز به‌عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 16 استفاده شد. همچنین، به‌منظور خلاصه‌نمودن داده‌های کیفی از جدول و نمودار و برای داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده گردید. علاوه‌براین، به‌منظور مقایسه میانگین نمره فتوگرافی در گروه مداخله و کنترل، آزمون t مستقل و برای مقایسه نمره ریپگمانتاسیون با توجه به نرمال نبودن توزیع داده‌ها، آزمون ناپارامتری من-ویتنی (Mann-Whitney) مورد استفاده قرار گرفت. جهت مقایسه میانگین نمره VASI بر حسب اندام‌های مختلف بدن نیز از آزمون کروسکال والیس (Kruskal-Wallis) استفاده شد و سطح معناداری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ لحاظ گردید.

مربع تعیین می‌شد و سپس براساس ایجاد یا عدم ایجاد اریتم پایدار، دوز اشعه افزایش می‌یافت (هر هفته به میزان ۰/۱ ژول بر سانتی‌متر مربع). در صورت تحریک یا اریتم طولانی مدت، دوز اشعه به میزان ۰/۱ ژول بر سانتی‌متر مربع کاهش داده می‌شد و با برطرف شدن تحریک، مجدداً دوز به میزان ۰/۱ ژول بر سانتی‌متر مربع افزایش پیدا می‌کرد. در هر جلسه قبل از شروع نوردرمانی، عوارض مربوط به آن مورد بررسی قرار می‌گرفت و فتوتراپی به مدت سه ماه و یا تا زمان حذف ضایعات ادامه می‌یافت. هر بیمار یک بار در ابتدای درمان و سپس هر یک ماه و نیم، یک بار مورد معاینه و پیگیری قرار می‌گرفت. در پایان یک ماه و نیم و سه ماه بعد مجدداً از ضایعات عکس گرفته می‌شد. شایان ذکر است که فتوگرافی‌های تمام بیماران در هر سه مرحله توسط یک دوربین یکسان (دوربین دیجیتال ۱۶ مگاپیکسل، ساخت شرکت LG، تولید سال ۲۰۱۴) تهیه می‌گردید. باید خاطرنشان ساخت که ارزیابی براساس سیستم امتیازدهی VASI (Vitaligo Area and Scoring Index) (جدول ۱) و اندازه‌گیری و ثبت سایز ضایعات با استفاده از خط‌کش و مقایسه فتوگرافی ضایعات انجام می‌شد [۱۶].

وجود حداقل دو ضایعه دوطرفه قرینه ویتیلیگو در اندام‌های فوقانی، تحتانی، صورت یا تنه مشابه از نظر سایز و رنگ (در صورتی که بیمار مبتلا به چندین ضایعه دپیگمانته بود، از بین

جدول ۱: سیستم امتیازدهی VASI

امتیاز	درصد ریپگمانتاسیون	توصیف
۰	۰	عدم تغییر در ناحیه دپیگمانته
۱	۱۰	وجود لکه‌هایی از ریپگمانتاسیون یا مقعر شدن حاشیه ناحیه دپیگمانته
۲	۲۵	نواحی ریپگمانته نسبت به نواحی دپیگمانته کمتر هستند
۳	۵۰	نواحی ریپگمانته تقریباً با نواحی دپیگمانته برابر می‌باشند
۴	۷۵	نواحی ریپگمانته بیشتر از نواحی باقی‌مانده دپیگمانته هستند
۵	۹۰	برخی از لکه‌های دپیگمانته هنوز باقی هستند
۶	۱۰۰	ریپگمانتاسیون کامل

## یافته‌ها

جدول ۲: فراوانی بیماران مبتلا به ویتیلیگو مورد مطالعه بر حسب محل ابتلا

محل ابتلا	تعداد	درصد
اندام فوقانی	۸	۲۶/۷
اندام تحتانی	۱۳	۴۳/۳
تنه	۶	۲۰
چین‌های بدن	۳	۱۰
مجموع	۳۰	۱۰۰

ویتیلیگو، ضایعه مورد مداخله و کنترل در بدو درمان معادل ۵/۴۱±۲/۸۱ و ۵/۴۰±۲/۸۲، در نوبت دوم اندازه‌گیری برابر

در این مطالعه در مجموع ۳۰ نفر و ۶۰ ضایعه مورد بررسی قرار گرفت. در ۳۰ ضایعه از پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و در ۳۰ ضایعه دیگر در سمت قرینه از پماد اوسرین استفاده شد. به لحاظ جنسیتی، ۱۸ نفر از بیماران (۶۰ درصد) زن و ۱۲ نفر (۴۰ درصد) مرد بودند. شایان ذکر است که میانگین و انحراف معیار سن بیماران ۳۱/۶۰±۱۵/۴۶ سال بود و در دامنه سنی ۹ تا ۶۴ سال قرار داشتند. حدود ۲۰ درصد از بیماران دارای سابقه فامیلی بیماری ویتیلیگو بودند و بیشترین محل ابتلا به این بیماری، اندام تحتانی (۴۳/۳ درصد) و سپس اندام فوقانی (۲۶/۷ درصد) بود (جدول ۲).

میانگین و انحراف معیار اندازه فتوگرافی بیماران مبتلا به

میانگین نمره VASI گروه مداخله و کنترل در یک ماه و نیم و سه ماه پس از درمان تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد (جدول ۳).

درصد رپیگمانتاسیون در گروه مداخله در یک ماه و نیم و سه ماه به ترتیب ۱۸/۲۵ و ۳۰/۶۳ درصد و در گروه کنترل معادل ۱۴/۱۲ و ۱۹ درصد به دست آمد. شایان ذکر است که براساس نتایج آزمون ناپارامتری کروسکال والیس بین میزان رپیگمانتاسیون (نمره VASI) اندام‌های مختلف بدن اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد (جدول ۴).

با  $4/59 \pm 2/77$  و  $4/96 \pm 2/84$  و در نوبت سوم معادل  $3/85 \pm 2/35$  و  $4/66 \pm 2/80$  بود. براساس نتایج آزمون t مستقل بین میانگین اندازه فتوگرافی در گروه درمانی مداخله و کنترل در شروع درمان، یک ماه و نیم و سه ماه پس از آن اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد. همچنین میانگین نمره رپیگمانتاسیون با مقیاس VASI در گروه مداخله و کنترل قبل از درمان به ترتیب  $0/50$  و  $0/53$ ، یک ماه و نیم پس از آن به ترتیب  $1/46$  و  $1/13$  و در ماه سوم درمان معادل  $2/18$  و  $1/52$  بود. از سوی دیگر براساس نتایج آزمون ناپارامتری من-ویتنی بین

جدول ۳: مقایسه اندازه ضایعات براساس سانتی‌متر در فتوگرافی و نمره VASI بیماران مبتلا به ویتیلیگو بر حسب زمان اندازه‌گیری و گروه درمانی

زمان اندازه ارزیابی گروه درمانی	فتوگرافی		نمره VASI	
	میانگین (انحراف معیار)	سطح معناداری	میانگین (انحراف معیار)	سطح معناداری
پایه	مداخله	۰/۹۹۳	۰/۵۰ (۰/۵۱)	۰/۷۹۸
	کنترل	۵/۴۱ (۲/۸۱)	۰/۵۳ (۰/۵۱)	
۴۵ روز بعد از درمان	مداخله	۰/۶۱۰	۱/۴۶ (۱/۲۴)	۰/۳۵۷
	کنترل	۴/۵۹ (۲/۷۷)	۱/۱۳ (۱/۰۱)	
سه ماه پس از درمان	مداخله	۰/۲۳۰	۲/۱۸ (۱/۵۷)	
	کنترل	۳/۸۵ (۲/۳۵)	۱/۵۲ (۱/۲۱)	

جدول ۴: مقایسه نمره VASI بیماران مبتلا به ویتیلیگو تحت درمان ترکیبی با فتوتراپی و پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد در یک ماه و نیم و سه ماه پس از درمان بر حسب محل ابتلا و زمان ارزیابی

محل ابتلا	تعداد	یک ماه و نیم پس از مداخله		سه ماه پس از مداخله	
		میانگین (انحراف معیار)	سطح معناداری	میانگین (انحراف معیار)	سطح معناداری
اندام فوقانی	۸	۱/۰۴ (۱/۱۱)		۱/۳۷ (۱/۰۶)	
اندام تحتانی	۱۳	۱/۱۹ (۰/۹۵)		۱/۹۲ (۱/۱۹)	
تنه	۶	۱/۶۷ (۰/۸۲)	۰/۱۷۲	۲/۷۵ (۱/۷۸)	۰/۱۰۱
چین‌های بدن	۳	۳/۳۳ (۲/۰۸)		۴/۳۳ (۲/۰۸)	
مجموع	۳۰	۱/۴۶ (۱/۲۴)		۲/۱۸ (۱/۵۷)	

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که درمان ترکیبی با پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و فتوتراپی با NB-UVB به مدت سه ماه موجب ۳۰/۶۳ درصد رپیگمانتاسیون ضایعات ویتیلیگو و در مونتراپی سبب ۱۹ درصد رپیگمانتاسیون این ضایعات می‌شود. اگرچه درصد رپیگمانتاسیون ضایعات ویتیلیگو با درمان ترکیبی بیشتر از مونتراپی بود؛ اما بین دو روش درمانی از نظر درصد رپیگمانتاسیون تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد.

در کارآزمایی بالینی انجام‌شده توسط پاسرون و همکاران، کاربرد درمان ترکیبی تاکرولیموس جلدی و لیزر اگزایمر (308-nm Excimer) در مقایسه با درمان لیزر به‌تهایی در دیگمانتاسیون ضایعات ویتیلیگو مؤثرتر از مونتراپی گزارش

گردید [۱۶]. در مطالعه حاضر نیز درمان ترکیبی با پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و فتوتراپی با NB-UVB مؤثرتر از مونتراپی بود؛ با این تفاوت که در مطالعه پاسرون و همکاران از لیزر استفاده شد؛ درحالی که در مطالعه حاضر فتوتراپی NB-UVB مورد استفاده قرار گرفت.

علاوه‌براین، در مطالعه برازلی و همکاران که با هدف ارزیابی تأثیر درمانی NB-UVB براساس محل بیماری، سن بیماران، دوره بیماری و مدت ابتلا به بیماری در ارتباط با بیماران ویتیلیگو انجام شد، نتایج گویای آن بودند که NB-UVB در برخی از نقاط بدن تأثیر بهتری دارد و بیمارانی که سن پایین‌تری

مجید و همکاران مشابهت داشت؛ با این تفاوت که حجم نمونه و تعداد ضایعات مورد بررسی در مطالعه حاضر کمتر از مطالعه مذکور بود. علاوه بر این، در مطالعه حاضر ضایعه سمت مداخله (چپ یا راست) به صورت تصادفی انتخاب شد؛ اما در مطالعه مجید و همکاران مداخله به صورت ثابت بر روی ضایعات سمت چپ صورت گرفت و سمت راست به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. شایان ذکر است که از نظر سایر نتایج، یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعه مجید و همکاران مطابقت دارد.

از سوی دیگر در مطالعه متین و همکاران در ارتباط با بیماران مبتلا به ویتیلیگو، نتایج درمان ترکیبی لیزر اگزایمر همراه با پماد تاکرولیموس با لیزر به‌تنهایی مورد مقایسه قرار گرفت. براساس نتایج این مطالعه، بیماران با اختلال ویتیلیگو در درمان ترکیبی لیزر و پماد تاکرولیموس نسبت به درمان تنهایی با لیزر، پاسخ به درمان بهتری داشتند که از نظر آماری معنادار بود [۵]. در مطالعه حاضر به‌جای لیزر، اثر درمان ترکیبی پماد موضعی تاکرولیموس ۰/۱ درصد و فتوترایی با NB-UVB مورد مقایسه قرار گرفت. اگرچه در بیماران تحت درمان ترکیبی پاسخ به درمان بهتر از گروه مونوتراپی بود (درصد رپیگمانتاسیون در گروه مداخله و کنترل سه ماه پس از درمان به ترتیب ۳۰/۶۳ و ۱۸/۲۵ درصد به‌دست آمد)؛ اما بین دو گروه تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. شاید علت اختلاف ناشی از کم‌بودن حجم نمونه در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه متین و همکاران و یا تفاوت در نوع اشعه درمانی (لیزر در مقابل NB-UVB) باشد.

در پایان، در ارتباط با محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این موارد اشاره کرد: تمایل نداشتن برخی از بیماران نسبت به شرکت در مطالعه، اجرانکردن کامل پروتکل درمانی و یا عدم برگشت جهت پیگیری نتایج درمان توسط آن‌ها.

### نتیجه‌گیری

استفاده روزانه دو بار از پماد ۰/۱ درصد تاکرولیموس در بیماران مبتلا به ضایعات پوستی ویتیلیگو همراه با فتوترایی با NB-UVB به میزان سه بار در هفته با دوز اولیه بین ۰/۵-۱ ژول بر سانتی‌متر مربع به مدت سه ماه موجب رپیگمانتاسیون ضایعات می‌شود. اگرچه درصد رپیگمانتاسیون ضایعات ویتیلیگو با درمان ترکیبی بیشتر از مونوتراپی بود؛ اما بین دو روش درمانی از نظر درصد رپیگمانتاسیون تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دکتری تخصصی رشته پوست مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد. بدین وسیله از تمامی افرادی که در مراحل اجرایی، تصویب پروپوزال و گردآوری داده‌ها نویسندگان را مساعدت نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد. شایان ذکر است که نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نمی‌باشد.

دارند و به تازگی درمان خود را آغاز نموده‌اند، به درمان بهتر پاسخ می‌دهند [۱۷].

در مطالعه حاضر همسو با نتایج مطالعه برازلی و همکاران، میزان رپیگمانتاسیون در نقاط چین‌دار بدن بیشتر از سایر نقاط بود (نمره VASI سه ماه پس از درمان در چین‌ها ۴/۳۳، در اندام فوقانی ۱/۳۷، در اندام تحتانی ۰/۹۲ و در تنه ۲/۷۵ بود)، در بیماران زیر ۳۰ سال بیشتر از بیماران بالای ۳۰ سال مشاهده شد (VASI سه ماه پس از درمان در بیماران زیر ۳۰ سال ۳/۰۷ و در بیماران بالای ۳۰ سال ۲/۲۶ بود) و در بیمارانی که کمتر از سه سال از تشخیص بیماری در آن‌ها گذشته بود نسبت به بیمارانی که بیشتر از سه سال از تشخیص بیماری آن‌ها سپری شده بود، بیشتر گزارش گردید (VASI سه ماه پس از درمان در مدت بیماری کمتر از سه سال ۲/۳۳ و در مدت بیماری بالای سه سال بیشتر از ۲/۲۳ بود)؛ اگرچه از نظر سن ( $P=0/۸۶۹$ ) و مدت بیماری ( $P=0/۵۶۷$ ) بین دو گروه تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد.

از سوی دیگر، در مطالعه فای و همکاران کارایی و قابلیت پذیرش درمان ترکیبی NB-UVB همراه با پماد موضعی تاکرولیموس در بیماران ویتیلیگو مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که درمان ترکیبی یک روش جایگزین مناسب برای اختلال ویتیلیگو در صورت، تنه و اندام‌ها می‌باشد [۱۸]. در مطالعه حاضر نیز همسو با یافته‌های فای و همکاران، نتایج درمان ترکیبی بهتر از مونوتراپی بود (درصد رپیگمانتاسیون در گروه مداخله و کنترل سه ماه پس از درمان به ترتیب ۳۰/۶۳ و ۱۸/۲۵ درصد به‌دست آمد)؛ با این تفاوت که حجم نمونه پژوهش مذکور بیشتر از مطالعه حاضر بود.

همچنین، در کارآزمایی بالینی دوسوکوری که توسط نوردال و همکاران با هدف بررسی کارایی ترکیب پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد همراه با NB-UVB در بیماران ویتیلیگو انجام شد، نتایج نشان داد که استفاده از پماد تاکرولیموس همراه با فتوترایی از فتوترایی به‌تنهایی مؤثرتر است و با افزایش دوز تاکرولیموس، پاسخ به درمان نیز افزایش می‌یابد [۱۹]. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج گزارش شده توسط نوردال و همکاران در مورد نتایج بهتر درمان ترکیبی مطابقت دارد. ذکر این نکته ضروری است که در مطالعه حاضر دوز تاکرولیموس برای همه بیماران در طول دوره درمان ثابت بود.

علاوه بر این، در مطالعه مجید و همکاران بیمارانی که ویتیلیگوی قرینه در صورت، تنه و یا اندام داشتند، تحت فتوترایی با NB-UVB قرار گرفتند. باید توجه داشت که علاوه بر فتوترایی در سمت چپ ضایعه، از پماد تاکرولیموس ۰/۱ درصد بهره گرفته شد و در سمت راست از هیچ پمادی استفاده نگردید. نتایج مطالعه مذکور نشان داد که میانگین رپیگمانتاسیون در سمت چپ ضایعه (درمان ترکیبی) بهتر از سمت راست بوده است [۱۲]. مطالعه حاضر از نظر روش انجام کار و شیوه مداخله با مطالعه



## REFERENCES

- Adotama P, Zapata L Jr, Currimbhoy S, Hynan LS, Pandya AG. Patient satisfaction with different treatment modalities for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2015;**72**(4):732-3. PMID: 25773415 DOI: 10.1016/j.jaad.2014.12.012
- Alhwaish AK, Dietrich N, Onder M, Fritz K. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review. *Lasers Med Sci*. 2013;**28**(3):1035-41. PMID: 22892613 DOI: 10.1007/s10103-012-1185-1
- Silverberg JI, Silverberg NB. Topical tacrolimus is more effective for treatment of vitiligo in patients of skin of color. *J Drugs Dermatol*. 2011;**10**(5):507-10. PMID: 21533297
- Silverberg NB. Pediatric vitiligo. *Pediatr Clin North Am*. 2014;**61**(2):347-66. PMID: 24636650 DOI: 10.1016/j.pcl.2013.11.008
- Matin M, Latifi S, Zoufan N, Koushki D, Mirjafari Daryasari SA, Rahdari F. The effectiveness of excimer laser on vitiligo treatment in comparison with a combination therapy of Excimer laser and tacrolimus in an Iranian population. *J Cosmet Laser Ther*. 2014;**16**(5):241-5. PMID: 25046236 DOI: 10.3109/14764172.2014.946049
- Huang H, Wang X, Ding X, Xu Q, Hwang SK, Wang F, et al. Effect and mechanism of tacrolimus on melanogenesis on A375 human melanoma cells. *Chin Med J*. 2014;**127**(16):2966-71. PMID: 25131236
- Slater SF, Hult G, Olson EM. Factors influencing the relative importance of marketing strategy creativity and marketing strategy implementation effectiveness. *Indust Market Manag*. 2010;**39**(4):551-9. DOI: 10.1016/j.indmarman.2008.03.007
- Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview: part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;**65**(3):473-91. PMID: 21839315 DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.061
- Hartmann A, Lohberg L, Keikavoussi P, Eichner S, Schuler G. Treatment of generalised vitiligo with tacrolimus 0.1% ointment vs. UVB intense pulsed light phototherapy: a pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2014;**94**(5):585-7. PMID: 24473666 DOI: 10.2340/00015555-1740
- Juan D, Qianxi X, Zhou C, Jianzhong Z. Clinical efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with vitiligo. *J Dermatol*. 2011;**38**(11):1092-4. PMID: 21895744 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01124.x
- Udompataikul M, Boonsupthip P, Siriwattanagate R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J Dermatol*. 2011;**38**(6):536-40. PMID: 21352308 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01067.x
- Majid I. Does topical tacrolimus ointment enhance the efficacy of narrowband ultraviolet B therapy in vitiligo? A left-right comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;**26**(5):230-4. PMID: 20831696 DOI: 10.1111/j.1600-0781.2010.00540.x
- Nistico S, Chiricozzi A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Vitiligo treatment with monochromatic excimer light and tacrolimus: results of an open randomized controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2012;**30**(1):26-30. PMID: 22054204 DOI: 10.1089/pho.2011.3029
- Berti S, Buggiani G, Lotti T. Use of tacrolimus ointment in vitiligo alone or in combination therapy. *Skin Ther lett*. 2009;**14**(4):5-7. PMID: 19585060
- Kim CR, Lee DY. Combination of narrow-band ultraviolet B and topical tacrolimus is effective for segmental vitiligo. *Int J Dermatol*. 2013;**52**(10):1279-81. PMID: 24073911 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05132.x
- 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. PMID: 15381545 DOI: 10.1001/archderm.140.9.1065
- 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):1369-74. PMID: 17958843 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02278.x
- Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;**21**(7):916-20. PMID: 17659000 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.02101.x
- Nordal EJ, Guleng GE, Ronnevig 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):1440-3. PMID: 21466589 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04002.x