

VİTİLİGODA PİMEKROLİMUS (%1 KREM), KALSİPOTRİOL (0.05MG/1GM KREM), PİMEKROLİMUS+KALSİPOTRİOL VE KALSİPOTRİOL+BETAMETAZON DİPROPIYONAT'IN REPIGMENTASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECTS OF PIMECROLIMUS(1% CREAM), CALSIPOTRIOL (0.05MG/1GM CREAM), PIMECROLIMUS + CALSIPOTRIOL AND CALSIPOTRIOL + BETAMETHASONE DIPROPIONATE ON REPIGMENTATION IN VITILIGO

Handan SAÇAR¹, Tuncer SAÇAR²

Bornova Şifa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir.
Ödemiş Devlet Hastanesi, Dermatoloji 2 Kliniği, İzmir.

Özet

Vitiligo tedavisinde; topikal pimekrolimus (%1 krem), kalsipotriol (0.05mg/1gm krem), pimekrolimus+kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonat'ın (50 mikrogram kalsipotriol+0.5 mg betametazon dipropiyonat/1gm pomat) repigmentasyon üzerine etkinliklerini ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Çalışma grubumuzu; Eylül 2008-Ekim 2009 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğimize başvuran daha önce tedavi almamış, 48 hastadan oluşturduk. Çalışma boyunca 1.,3. ve 6. aylarda tedaviye cevap (repigmentasyon) klinik olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede çıplak göz muayenesi ve wood ışığı muayenesinden yararlanılarak, değerlendirme için plak içindeki pigmentasyon yoğunluğu ve ilaç yan etkileri skorlandı. Pimekrolimus, kalsipotriol, kalsipotriol+pimekrolimus ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonatın 1., 3. ve 6. ay sonu tedavi başarı oranı açısından değerlendirildiğinde her 3 ayda da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Birinci ay sonu değerlendirmede kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonat uygulanan grupta başarı oranı diğer ilaçlara göre daha yüksek iken, 3. ve 6. ay sonu değerlendirmelerde kalsipotriol+ pimekrolimus uygulanan grupta repigmentasyonu oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Eritem açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1. ve 3. ay sonunda eritem total skoru kalsipotriol+pimekrolimus tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklikken 6. ay sonunda eritem açısından anlamlı fark yoktu. Kaşıntı açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1.ay sonunda kalsipotriol uygulanan grupta istatistiksel anlamlı yüksekken, 3. ve 6. ay sonunda anlamlı fark tespit edilmedi. 6 ay sonunda kaşıntı skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalsipotriol+ betametazon dipropiyonat uygulanan grupta daha yüksek bulundu. İritasyon açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1., 3.ve 6. ay sonunda tüm gruplar açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Kaşıntı iritasyon skoru en yüksek olarak kalsipotriol+pimekrolimus grubunda bulundu. Vitiligo tedavisinde lokal tedavi olarak kalsipotriol+pimekrolimusun ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiği kanısındayız. (Anatol J Clin Investig 2010;4(1):36-40).

Abstract

To investigate the effects of topical pimecrolimus (1% cream), calsipotriol (0.05mg/1gm cream), pimecrolimus + calsipotriol and calsipotriol + betamethasone dipropionate (50 microgram calsipotriol + 0.5 mg betamethasone dipropionate) on repigmentation in the treatment of vitiligo and to determine whether there is a presence of superiority of any of these treatment methods. The study group was formed from 48 patients with vitiligo not previously treated referred to our dermatology policlinic between September 2008 and November 2009. During the study, response to the treatment (repigmentation) was evaluated clinically in 1., 3. and 6. months. In the clinical evaluation, by utilizing from naked eye examination and wood light examination, the pigmentation density within the plaque and side effects were scored. When the effects of pimecrolimus, calsipotriol, pimecrolimus + calsipotriol and calsipotriol + betamethasone dipropionate at the end of 1.,3. and 6. months was evaluated in aspect of treatment success a statistically meaningful difference was found in all three months ($p<0.05$). In the evaluation at the end of the first month, the success ratio in calsipotriol and calsipotriol + betamethasone dipropionate applied groups was higher in comparison with the other treatment methods, in the evaluation at the end of the third and sixth months the repigmentation ratio in pimecrolimus + calsipotriol applied group was statistically higher. When a comparison according to erythema was made between 4 groups, it was found that erythema total score at the end of the first month was statistically higher in calsipotriol applied group but there was not a meaningful difference between the groups at the end of the third and sixth months. Although the pruritus score at the end of the sixth month was not statistically important, it was found to be higher in calsipotriol + betamethasone dipropionate group. When a comparison according to irritation was made between 4 groups, it was found that there is a statistically important difference between all groups at the end of first, third and sixth months. Irritation score was found to be highest in pimecrolimus + calsipotriol group. We suggest that pimecrolimus + calsipotriol has to be thought as the first option in the local treatment of vitiligo. (Anatol J Clin Investig 2010;4(1):36-40).

Giriş

Vitiligo, etyolojisi tam olarak açıklanamayan, herediter veya edinsel olabilen, spesifik olarak melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak ise iyi sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır. Toplumun %0.5-2.sini etkiler, genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkar. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür, esmerlerde daha sıktır. Ailesel olgular bildirilmiştir, fakat genetik geçiş şekli gösterilememiştir. Vitiligo kişilerde kozmetik bozukluklara ve emosyonel strese yol açması nedeni ile sosyal bir sorun olduğundan günümüze kadar değişik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır. Vitiligoda tam olarak ideal, etyolojiye odaklı, etkili bir ilaç şu ana kadar mevcut değildir [1-4].

Çalışmamızda vitiligo tedavisinde repigmentasyonda; topikal pimekrolimus (%1 krem), kalsipotriol (0.05mg/1gm krem), pimekrolimus+kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonat'ın (50 mikrogram kalsipotriol+0.5 mg betametazon dipropiyonat/1gm pomat) etkinliklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubumuzu; Eylül 2008-Ekim 2009 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğimize başvuran daha önce tedavi almamış 48 hastadan oluşturduk. Çalışma boyunca 1.,3. ve 6. aylarda tedaviye cevap (repigmentasyon) klinik olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede çıplak göz muayenesi ve wood ışığı muayenesinden yararlanılarak, değerlendirme için plak içindeki pigmentasyon yoğunluğu 0-4 arasında skorlandı. 0 - hiç pigmentasyon yok, 1 - hafif pigmentasyon mevcut, 2 - belirgin pigmentasyon mevcut, 3 - normal deri görünümüne yakın görünüm, 4 - normal deri görünümü olarak kabul edildi. İlaç yan etkileri; eritem, kaşıntı ve irritasyon da 0-3 arasında skorlandı. 0 - hiç yok, 1 -hafif, 2- orta, 3 - şiddetli. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler de kayıt edildi. İlaçlar günde 2 kere uygulandı.

İstatistiksel değerlendirmelerde Kruskal-Wallis testi uygulandı ve SPSS versiyon13 bilgisayar programı kullanıldı. Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların %55.17'si (26) erkek, %45.83'ü (22) de kadındı, hasta yaşları 16-45 arasında değişmekteydi..Pimekrolimus, kalsipotriol, kalsipotriol+pimekrolimus ve

kalsipotriol+betametazon dipropiyonatın 1., 3. ve 6. ay sonu tedavi başarı oranı açısından değerlendirildiğinde her 3 ayda da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Birinci aysonu değerlendirmede kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonat uygulanan grupta başarı oranı diğer ilaçlara göre daha yüksek iken, 3. ve 6. ay sonu değerlendirmelerde kalsipotriol+pimekrolimus uygulanan grupta repigmentasyonu oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 1).

Eritem açısından 4 grup ilaç karşılaştırıldığında 1.ci ve 3.cü ay sonunda eritem total skoru kalsipotriol+pimekrolimus tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklikken 6. ay sonunda eritem açısından anlamlı fark yoktu(Tablo 2).

Kaşıntı açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1.ay sonunda kalsipotriol uygulanan grupta istatistiksel anlamlı yüksekken, 3. ve 6. ay sonunda anlamlı fark tespit edilmedi. 6 ay sonunda kaşıntı skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalsipotriol+ betametazon dipropiyonat uygulanan grupta daha yüksek bulundu (Tablo 3).

İrritasyon açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1.ci, 3.cü ve 6.cı ay sonunda tüm gruplar açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Kaşıntı skoru en yüksek olarak kalsipotriol+pimekrolimus grubunda bulundu (Tablo 4).

Tartışma

Vitiligo kişilerde kozmetik bozukluklara ve emosyonel strese yol açabilir, bu nedenle tedavi önerilmesi gereken bir hastalıktır. Vitiligoda tam olarak ideal, etyolojiye odaklı, etkili bir ilaç şu ana kadar mevcut değildir.

Vitiligoda patogenez araştırmalarında lezyonlarının aktif kenarından alınan biyopsilerde immünolojik süreçte lenfositik infiltratın etkili olduğu gösterilmiştir. Spesifik anti melanosit antikorların normal bireylerde ve vitiligo benzeri depigmentasyonlarda da gösterilmesi, depigmente alanların özel sahalarla sınırlı olması nedeniyle, melanosit yıkımında anti-melanosit antikorlardan çok, bu sahalara afinitesi artmış lenfosit klonlarının rolü olabileceği savunulmuştur. Vitiligo hastalarının kanlarında T lenfositlere ait bazı değişiklikler saptanmıştır. T helper / Tsupresör hücre oranı azalmış bulunurken, NK hücre sayısında ve aktivitesinde artış saptanmıştır. T lenfositlerin aktivasyonuna işaret eden solubl IL- 2R, IL-6 ve IL-8 düzeyleri de

artmış bulunmuştur. Vitiligolu hastalarda perilezyonel melanositlerde MHC-2 sınıf antijenler ve ICAM-1 (interselüler adhezyon molekülü-1) ekspresyonunda artış, hücrel immünitenin rolünü destekleyen önemli bir bulgu olarak gösterilmiştir [5-14].

Vitiligo patogenezinde lokal sitokin salınımindaki dengesizliğin rolü üzerinde durulduğundan, sitokin salınımı etkileyen etken maddelerin etkinliği araştırmayı amaçladık [15].

Pimekrolimus deride kalsiyuma bağlı serin/treonin fosfataz (kalsinörin) fosforilaz aktivitesini inhibe eder, aktive T hücre nükleer faktörünü (NF-ATp) defosforile eder. IL-2, IL-4, IL-5 gibi inflamayar sitokinlerin ekspresyonu için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür. Bu ajanların diğer bir etki mekanizması da allerjik inflamasyonda katkısı olduğu bilinen IL-3, IFN-g, TNF-a ve GM-CSF gibi T hücre kökenli sitokinlerin transkripsiyon ve salınımının inhibisyonudur [16].

Çalışmamızda pimekrolimus grubundaki olgularımızda 1., 3. ve 6. ay sonu değerlendirmemizde pimekrolimusun tek başına etkinliğini diğer gruplara göre daha başarısız bulduk. Ayrıca bildirilen yayınlardaki gibi eritem, kaşıntı ve irritasyon skorlarını da diğer gruplara oranla daha düşük tespit ettik [17,18].

Vit D'nin, Vit D reseptörleri bulunan melanositlerin proliferasyonunu ve melanin sentezini stimule ettiği gösterilmiş, böylece vitiligoda da kullanım alanı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada vitiligoda, kalsipotriolün 6-12 hafta topikal uygulanmasıyla 18 hastanın 10'unda belirgin cevap ortaya çıkmıştır [19].

Diğer bir çalışmada, 14 vitiligolu çocuk hasta topikal kalsipotriol ile tedavi edilmiş ve hastaların 10'u tedaviye cevap vermiştir. Tedaviye cevap veren 10 hastanın 3'ünde tam rezolusyon, 4'ünde %50-80 ve 3'ünde %30-50 gerileme izlenmiştir [20]. Vit D analoglarının vitiligodaki etkinliği ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Prospektif, sağ/sol karşılaştırmalı başka bir çalışmada topikal kalsipotriol'un vitiligo tedavisinde tek başına efektif olmadığı gösterilmiştir [21].

Vit D3'ün melanositleri ve melanin sentezini stimule ettiği ve bunun da VitD3 sentezinin feedback regülasyonunun bir parçası olabileceği düşünülmektedir [22]. Güneş ışığı Vit D3 üretir ve aktivasyondan sonra melanositleri melanin üretimi için stimule eder [23].

Vitiligolu deride bulunan hasar görmüş kalsiyum hemostazının nedensel bir faktör olabileceği düşünüldüğünden topikal kalsipotriol denenmiştir. Son zamanlarda melanositlerde 1,25 dihidroksi vitamin D3 reseptörlerinin varlığıda açıklanmıştır. Ancak bunların melanogenezdeki rolleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bir çok Araştırmacı 1.25-dihidroksi vitamin D3'ün melanin sentezinin regülasyonunu ile ilgili olduğunu öne sürmektedir. Topikal kalsipotriol ile sıklıkla marjinal repigmentasyon izlendiğinden melanositler üzerinde kemoatraktan etki de oluşturduğu düşünülebilir [24].

Kalsipotriol enflamatuvar deri hastalıklarında, özellikle psoriasisde etkili olduğu gösterilmiş bir ilaçtır. Epidermal proliferasyon hızını azalttığı, keratinosit olgunlaşmasını uyardığı saptanmıştır. IL-1,IL-2,IL-6,IL-8, EGFB'yi inhibe etmekte, antienflamatuvar sitokin olan IL-10 için gen reseptör ekspresyonunu tetiklemektedir [25].

Çalışmamızda kalsipotriolün etkinliğini 1.,3. ve 6. ay sonu değerlendirmesinde tek başına pimekrolimusa göre anlamlı derecede yüksek, pimekrolimus+kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonata göre anlamlı derecede düşük tespit ettik. Yan etkilerden eritem açısından 1. ve 3. aylarda, kaşıntı açısından 1. ayda ve irritasyon açısından 1., 3. ve 6. aylarda anlamlı skor yükseliği elde ettik.

Kalsipotriolün etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen in vitro çalışmalarda antiproliferatif, immünomodülatör etkileri ve keratinosit diferansiyasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [26-28].

Pimekrolimus+kalsipotriol uygulanan grupta 1., 3. ve 6. ay sonu vitiligo plaklarının repigmentasyon oranı diğer gruplara oranlı anlamlı yüksek bulundu. Tedavi süresince yan etkilerden eritem de önce artış sonra azalma izlenirken, kaşıntı ve irritasyonda önce azalma sonra artış izlendi.

Cocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise, vitiligolu 12 hastaya sabah topikal steroid, akşam ise topikal kalsipotriol kullanılmıştır. Hastaların %83'ü, ortalama %95 oranında repigmentasyonla tedaviye cevap vermişlerdir. Bu hastaların 4'ü, daha önce topikal steroid tedavisi almış fakat fayda görmemiştir. Bu çalışma ile, daha önce topikal steroidlerin başarısız olduğu vitiligoda, topikal steroid ve kalsipotriol kombinasyonunun repigmentasyon sağlayabileceği gösterilmiştir [29].

Kalsipotriol+betametazon dipropiyonat grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlendirmesinde tedavi süre-

since anlamlı repigmentasyon gelişimi gözlemlendi. Tüm grup içinde kalsipotriol+pimekrolimus'tan sonra en anlamlı repigmentasyon, kalsipotriol+betametazon dipropiyonat grubunda elde edildi. Yan etkiler açısından tedavi boyunca anlamlı değişiklikler gözlemlenmedi. Yan etkilerde anlamlı yüksekliğin olmayışı kortikosteroidin antiinflamatuvar etkisinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamız vitiligo tedavisinde en etkili seçeneği saptamaya yönelikti. Sonuçta vitiligo lezyonlarında kalsipotriol+pimekrolimusun, sırasıyla; kalsipotriol+betametazon propiyonat, tek başına kalsipotriol ve tek başına pimekrolimusa

göre daha üstün olduğunu gördük. Ayrıca pimekrolimus+kalsipotriol tedavisi boyunca eritemin azaldığı, kaşıntı ve irritasyonun arttığını tespit etmemize rağmen tedavinin devamına engel teşkil etmediğini gördük. Hastaların, gözle görünür sonuç elde ettiğinde yan etkileri göz ardı ettiğini düşünüyoruz. Vitiligo tedavisinde lokal tedavi olarak kalsipotriol+pimekrolimusun ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiği kanısındayız. Vitiligoda tedavi seçeneklerinin zenginleştirilmesi amacıyla çeşitli tedavi kombinasyonları ile yapılacak karşılaştırmalı daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre repigmentasyon oranı

	Pimekrolimus (n:12)	Kalsipotriol (n:12)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:12)	kalsipotriol+betametaz on dipropiyonat (n:12)	p değeri
Birinci ay	0.63±0.50	0.76±0.43	1.16±0.38	1.33±0.49	0.003*
Üçüncü ay	1.36±0.50	1.76±0.72	2.33±0.49	1.50±0.52	0.003*
Altıncı ay	2.72±0.78	2.45±0.66	3.50±0.52	2.75±0.75	0.006*

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 2. Tedavi gruplarına göre eritem görülme oranı

	Pimekrolimus (n:12)	Kalsipotriol (n:12)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:12)	kalsipotriol+betametaz on dipropiyonat (n:12)	p değeri
Birinci ay	0.27±0.46	0.30±0.48	0.83±0.38	0.41±0.51	0.024*
Üçüncü ay	0.82±0.40	0.46±0.51	1.33±0.49	0.91±0.79	0.008*
Altıncı ay	0.36±0.50	0.38±0.50	0.83±0.93	0.58±0.66	0.545

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 3. Tedavi gruplarına göre kaşıntı görülme oranı

	Pimekrolimus (n:12)	Kalsipotriol (n:12)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:12)	kalsipotriol+betametaz on dipropiyonat (n:12)	p değeri
Birinci ay	0.27±0.46	0.76±0.43	0.66±0.49	0.50±0.52	0.086*
Üçüncü ay	0.63±0.50	0.38±0.50	0.50±0.52	0.33±0.49	0.480
Altıncı ay	0.63±0.50	0.69±0.48	0.75±0.62	1.00±0.60	0.455

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 4. Tedavi gruplarına göre iritasyon görülme oranı

	Pimekrolimus (n:12)	Kalsipotriol (n:12)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:12)	kalsipotriol+betametaz on dipropiyonat (n:12)	p değeri
Birinci ay	0.81±0.40	0.53±0.51	0.91±0.28	1.08±0.28	0.026*
Üçüncü ay	1.54±0.52	0.92±0.49	1.75±0.45	1.16±0.38	0.014*
Altıncı ay	0.81±0.40	1.23±0.43	1.66±0.49	1.25±0.45	0.002*

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Kaynaklar

1. R. H. Huggins, R. A. Schwartz and C. Krysicka Janniger. Vitiligo. *Acta Dermatoven.* 2005;4:137-45.
2. Ortonne JP, Bahadoran P, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick TB, Katz S, Goldsmith AL, et al. eds. *Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York: Mc Graw Hill Book Company; 2003. p.836-47.
3. Odom RB, James WD, Berger TG : *Andrews' Diseases of the Skin*, 9th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;1057-68.
4. Tüzün Y, Özdemir M. Vitiligoda yeni tedavi yöntemleri. *Hipokrat* 1999; 5:152-5.
5. Le Poole IC, Van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK: Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996;148:1219-28.
6. Merimsky O, Shoefeld Y, Fishman P: The clinical significance of antityrosinase antibodies in melanoma and related hypopigmentary lesions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:227-36.
7. Al Badri AM, Todd PM, Garioch JJ: An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;170:149-155.
8. Ogg GS, Dunbar PR, Romero P, Chen JL, Cerundolo V: High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998;188:1203-8.
9. Grimes PE: T cell profiles in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:196.
10. Mozzanica N, Villa ML, Foppa S, Vignati G: Plasma α -MSH, β -endorphin, met-enkephalin and natural killer cell activity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1992;26: 693-700.
11. Caixia T, Hongwen F, Xiran L: Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 1999;21:59-62.
12. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF: Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α and IFN- γ release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997;108:527-529.
13. Al Badri AM, Foulis AK, Todd PM: Abnormal expression of MHC- 2 and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;169:203-6.
14. Yu-Ling L, Chia-Li Y, Hsin-Su Y: IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:969-73
15. Mayoral FA, Gonzalez C, Shah NS : Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream: A case report *Dermatology* 2003;207:322-3.
16. Ashcroft DM et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005 Mar 5; 330:516-24.
17. Baig MK, Marquez H, Noguera JJ: Topical tacrolimus (FK 506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease; report of two cases. *Colorectal Disease* 2004; 6:250-3.
18. Deckers-Kocken JM, Pasmans SGMA: Successful tacrolimus (FK 506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. *Arch Disease in childhood* 2005;90:531.
19. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999;16:317-20.
20. Gargoom AM, Duweb GA, Elzorhany AH, Benghazil M, Bugrein OO. Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24:11-4.
21. Chiaverini C, Passeron T, Ortonne JP.: Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:137-8.
22. Tomita J, Torinuki W, Tagami H: Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol*, 1988;90:882-4.
23. Özmen İ, Köse O. Vitamin D and Skin. *Turkish Journal of Dermatology* 2008;2:77-83
24. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:63-7.
25. Bingöl T, Gündüz S, Mansur AT, Güney O. The efficacy of topical calcipotriol in the treatment of seborrheic dermatitis. *T Klin J Dermatol* 2001;11:73-6.
26. Kragballe K, Gjertsen BT, de Hoop D, Karlsmark T, Van de Kerkhof PCM, Larkö O et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991;337:193-6.
27. Kragballe K, Fogh K, Sogaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1991;71:475-8.
28. Kragballe K, Iversen L. Calcipotriol. A new topical antipsoriatic. *Dermatol Clin* 1993;11:137-41.

29. Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004;21:495-8.