

Peran Sinar Matahari terhadap Derajat Keparahan dan Progresivitas Penyakit Vitiligo

(The Role of Sunlight in Vitiligo: Study in Disease Severity and Progressivity)

Tuntas Rayinda¹, Prasta Bayu Putra¹, Sunardi Radiono¹, Yohanes Widodo Wirohadidjojo¹

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi,

Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan

Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta,

ABSTRAK

Latar belakang: Peran sinar matahari dalam vitiligo belum sepenuhnya dipahami. Terapi ultraviolet merupakan salah satu terapi yang efektif untuk vitiligo. Akan tetapi, teori lain mengatakan bahwa peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang diinduksi oleh paparan sinar matahari dapat menyebabkan kerusakan tirosinase dan sensitisasi sel T. *Simple 1-week sun exposure recall* (S1WSER) merupakan kuesioner yang telah digunakan untuk memprediksi sirkulasi 25-hidroksivitamin D pada ras Kaukasia dengan menghitung jumlah paparan sinar matahari harian. **Tujuan:** Mengevaluasi peran sinar matahari pada derajat keparahan dan progresivitas penyakit vitiligo. **Metode:** Sebanyak 22 pasien vitiligo yang menjalani *narrow band ultraviolet-B* (NBUVB) seluruh tubuh diminta untuk menilai jumlah paparan sinar matahari harian menggunakan S1WSER. Progresivitas penyakit didapatkan dari perbedaan antara nilai *Self Assessed Vitiligo Area Severity Index* (SAVASI) berdasar kondisi kulit sebelum memulai fototerapi dan kondisi lesi kulit saat ini (Δ SAVASI). Keparahan penyakit didapatkan dari skor *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) yang dinilai oleh dokter. **Hasil:** Jumlah area tubuh yang terpapar oleh sinar matahari atau *Total Body Areas Exposed by Sunlight* (TBAES) dan total skor S1WSER lebih tinggi pada kelompok pasien vitiligo, yang menunjukkan perbaikan setelah fototerapi NBUVB dibandingkan kelompok yang tidak mengalami perbaikan ($p < 0.05$). Korelasi negatif ditemukan antara TBAES dan Δ SAVASI ($p < 0.05$, $r = -0.457$), meskipun demikian total skor S1WSER dan jumlah waktu terpapar sinar matahari *Total Time Exposed by Sunlight* (TTES) tidak berkorelasi dengan Δ SAVASI ($p > 0.05$). Tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara skor VASI dan skor total S1WSER, TBAES, atau TTES ($p > 0.05$). **Simpulan:** Sinar matahari memperlambat progresivitas penyakit vitiligo. Derajat keparahan vitiligo tidak berkorelasi dengan jumlah dan waktu paparan sinar matahari.

Kata kunci: vitiligo, sinar matahari, *simple 1-week sun exposure recall*, VASI, SAVASI.

ABSTRACT

Background: The role of sunlight exposure in vitiligo hasn't been established. Ultraviolet light therapy is one of the most effective treatment for vitiligo. However, the increase of reactive oxygen species (ROS) level induced by sun exposure may induce tyrosinase damage and T-cell sensitization. Previously, the simple 1-week sun exposure recall (S1WSER) is a questionnaire that has been developed to predict circulating 25-hydroxyvitamin D in Caucasian subject by calculating their daily sun exposure. **Purpose:** To comprehend the role of sun exposure in disease severity and progressivity in vitiligo. **Methods:** Twenty-two vitiligo patients who undergo whole body narrow band ultraviolet-B (NBUVB) were assessed in their daily sunlight exposure using S1WSER. The disease progressivity score was obtained from the difference between Self Assessed Vitiligo Area Severity Index score (SAVASI) based on skin lesions before starting phototherapy and current skin condition (Δ SAVASI). Disease severity was attained using Vitiligo Area Scoring Index (VASI). **Results:** The amount of body area exposed by sunlight (TBAES) and total score of S1WSER were higher in the group of patients showed improvement after NBUVB phototherapy than those who didn't ($p < 0.05$). There was a negative correlation between TBAES and Δ SAVASI ($p < 0.05$, $r = -0.457$), nevertheless total score of S1WSER and the amount of time exposed by sunlight (TTES) didn't significantly correlated with Δ SAVASI ($p > 0.05$). There was no correlation between VASI and total score of S1WSER, TBAES, or TTES ($p > 0.05$). **Conclusion:** Sun exposure detain the disease progressivity in vitiligo. The severity of vitiligo is not correlated with the amount of area and time exposed by sunlight.

Key words: vitiligo, sun exposure, simple 1-week sun exposure recall, VASI, SAVASI.

Alamat Korespondensi: Tuntas Rayinda, Departemen Dermatologi & Venereologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Gd. Radiopetro, lt. 3, Sekip, Yogyakarta, Kodepos 55281, Telp/faksimili +62 (274) 560700, Email: tuntasrayinda@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Vitiligo merupakan penyakit kulit depigmentasi yang ditandai dengan makula dan bercak putih berbatas tegas yang memiliki dampak sosial dan psikologis yang besar bagi penderita.¹ Penyakit ini merupakan salah satu kelainan kulit yang paling sering dijumpai, dan terdapat pada 1-2% populasi di seluruh dunia.^{2,3} Penyakit ini merupakan salah satu dari sepuluh penyakit terbanyak yang dijumpai di Poli Eritroskuamosa dan Fototerapi Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito, Yogyakarta. Selama tahun 2016, terdapat 65 pasien vitiligo yang menjalani perawatan rutin di poliklinik RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Vitiligo disebabkan oleh kerusakan melanosit yang melibatkan proses yang kompleks dari faktor genetik hingga imunitas humoral dan seluler. Beberapa hipotesis yang mencoba menjelaskan dasar penyakit vitiligo telah diketahui, mulai dari hipotesis autoimun, hipotesis neural, *self-destruct hypothesis*, hingga hipotesis biokimiawi yang mengemukakan tingginya kadar *reactive oxygen species* (ROS) sebagai penyebab kerusakan melanosit.^{4,5}

Peran sinar matahari dalam vitiligo belum sepenuhnya dipahami, sehingga sering menimbulkan pertanyaan bagi pasien maupun klinisi apakah sinar matahari perlu dihindari oleh pasien vitiligo. Penggunaan terapi sinar, khususnya ultraviolet, merupakan salah satu terapi yang efektif diantara terapi untuk vitiligo. Akan tetapi, teori lain mengatakan bahwa peningkatan ROS yang salah satunya dapat diinduksi oleh paparan sinar matahari dapat menyebabkan kerusakan tirosinase dan sensitisasi sel T.^{6,7}

Simple 1-week sun exposure recall (SIWSER) telah dipergunakan untuk memprediksi 25-hidroksivitamin D pada ras Kaukasia dengan menghitung jumlah paparan sinar matahari harian selama satu minggu. Kuesioner ini dapat digunakan untuk memprediksi kasar jumlah paparan sinar matahari berdasarkan lama pajanan dan area yang terekspos sinar matahari.⁸ Penelitian ini merupakan penelitian yang pertama kali dilakukan untuk memahami hubungan jumlah paparan sinar matahari berdasar SIWSER dengan derajat keparahan dan progresivitas penyakit vitiligo.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi peran sinar matahari pada derajat keparahan dan progresivitas penyakit vitiligo. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian lebih jauh mengenai hubungan paparan sinar matahari pada patomekanisme vitiligo, selain itu dengan mengetahui peran sinar matahari pada penyakit vitiligo, klinisi dapat memberikan edukasi

yang tepat kepada pasien mengenai efek sinar matahari pada pasien vitiligo.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan dengan desain potong lintang. Penelitian ini dilakukan selama bulan Maret – April 2017 di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta dan Departemen Dermatologi dan Venerologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (FK UGM). Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini akan diminta untuk mengisi kuesioner SIWSER dan *Self Assessed Vitiligo Area Severity Index* (SAVASI), serta dilakukan pemeriksaan fisik untuk menilai skor *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI). Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Kriteria inklusi adalah pasien vitiligo berusia 40-60 tahun yang menjalani fototerapi *narrow band ultraviolet-B* (NB-UVB) di Departemen Dermatologi dan Venerologi FK UGM selama minimal 6 bulan fototerapi dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita yang memiliki penyakit sistemik dan pasien yang menolak mengikuti penelitian ini.

Penelitian ini menggunakan SIWSER untuk mengukur jumlah paparan sinar matahari harian pada seorang individu. Kuesioner tersebut telah dipergunakan untuk memprediksi 25-hidroksivitamin D pada ras Kaukasia dengan menghitung jumlah paparan sinar matahari harian. Kuesioner ini memiliki dua bagian, yakni pengukuran *Total Time Exposed by Sunlight* (TTES) dan *Total Body Areas Exposed by Sunlight* (TBAES) dalam satu minggu. Responden diminta untuk mengisi kuesioner tersebut secara mandiri. Pada bagian jumlah waktu lama terpapar matahari, diberikan skor 0-2 pada setiap hari dalam satu minggu, sehingga rentang skor yang didapatkan adalah 0-14. Pada bagian jumlah area kulit yang terpapar, diberikan skor 1-4 untuk setiap area tubuh yang berbeda, dan dilakukan penilaian pada setiap hari dalam satu minggu, sehingga rentang skor yang dapat didapatkan adalah 7-28.⁸

Keparahan penyakit didapatkan dari skor VASI yang dinilai oleh dokter spesialis kulit dan kelamin. Penilaian skor VASI dihitung dengan menilai luas vitiligo dan depigmentasi residual. Ukuran telapak tangan digunakan sebagai acuan untuk menilai luas vitiligo, dimana satu ukuran telapak tangan setara dengan 1% luas permukaan tubuh. Regio tubuh yang dinilai dibagi menjadi tangan, ekstremitas atas,

trunkus, ekstremitas bawah dan tungkai. Depigmentasi residual dinilai dengan menilai presentase pigmentasi pada daerah lesi vitiligo dengan nilai 0 -100%.⁹

Progresivitas penyakit didapatkan dari perbedaan antara nilai SAVASI berdasar kondisi kulit sebelum memulai fototerapi dan kondisi lesi kulit pada saat dilakukan penelitian (Δ SAVASI). Penilaian skor SAVASI memiliki prinsip yang sama dengan VASI. Luas vitiligo dan depigmentasi residual dinilai sendiri oleh pasien, dengan menggunakan kuesioner yang berisi gambar tubuh dan skala depigmentasi residual sebagai panduan. Pada penilaian skor SAVASI regio tubuh yang dinilai sama dengan skor VASI ditambah dengan wajah-leher dan genital.¹⁰

Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui korelasi jumlah paparan sinar matahari dengan tingkat keparahan penyakit vitiligo berdasarkan skor VASI dan progresivitas penyakit berdasarkan selisih nilai SAVASI sebelum memulai fototerapi dan pada saat dilakukan penelitian (Δ SAVASI). Uji statistik

komparatif juga dilakukan untuk membandingkan jumlah skor S1WSER pada kelompok yang mengalami perbaikan maupun perburukan setelah menjalani fototerapi NBUVB. Data dianalisis dengan menggunakan *Statistical Package for The Social Sciences (SPSS) version 23 for Windows*.

HASIL

Sebanyak 22 pasien vitiligo yang mendapatkan terapi NBUVB terlibat dalam penelitian ini, 11 orang (50%) berjenis kelamin laki-laki dan 11 orang lainnya perempuan. Rentang usia pasien yang terlibat dalam penelitian ini adalah 40-60 tahun, dengan median 51 tahun. Seluruh responden telah menjalani fototerapi selama 15-96 bulan, dengan frekuensi 2-3x seminggu dengan dosis 500 mJ/cm² per kali sesi terapi. Dosis kumulatif fototerapi NBUVB berkisar antara 52.000 – 576.000 mJ/cm². Berdasarkan perhitungan selisih skor SAVASI sebelum memulai fototerapi dan setelah menjalani fototerapi, 8 pasien mengalami perbaikan dan 14 orang mengalami perburukan lesi (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik pasien vitiligo di unit fototerapi RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

	Karakteristik	Jumlah	Persentase
Jenis kelamin	Laki-laki	11	50%
	Perempuan	11	50%
Usia	40-50 tahun	11	50%
	51-60 tahun	11	50%
Jadwal fototerapi	2x/minggu	16	72,73%
	3x/minggu	6	27,27%
Modalitas terapi	Terapi tunggal	5	22,73%
	Kombinasi >1 modalitas	17	77,27%
Jenis terapi (dalam terapi kombinasi)	Zink	9	40,9%
	Tinktura bergamoth 12,5%	7	31,81%
	Vitamin D3	4	18,18%
	Takrolimus	1	4,54%
	Azatriopin	1	4,54%
Lama fototerapi NBUVB (bulan)	≤24 bulan	9	40,9%
	>24 bulan	13	59,1%
Dosis kumulatif NBUVB (mJ/cm ²)	<100.000 mJ/cm ²	8	36,37%
	100.000-200.000 mJ/cm ²	10	45,45%
	>200.000 mJ/cm ²	4	18,18%

Keterangan: NBUVB= *narrow band ultra violet -B*

Tabel 2. Hasil analisis statistik hubungan paparan sinar matahari dengan tingkat keparahan vitiligo

No.	Parameter S1WSER	VASI	
		<i>r</i>	<i>p</i>
1.	TBAES	-0,196	0,383
2.	TTES	0,364	0,096
3.	Skor total S1WSER	0,061	0,787

Keterangan: S1WSER= *simple 1week sun exposure recall*; VASI= *vitiligo area scoring index*
TBAES= *total body areas exposed by sunlight*; TTES= *total time exposed by sunlight*

Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara skor VASI dan skor total S1WSER, TBAES, atau TTES ($p > 0.05$) seperti yang tampak pada Tabel 2.

Korelasi negatif ditemukan antara TBAES dan Δ SAVASI ($p < 0.05$, $r = -0.457$), meskipun demikian total skor S1WSER dan TTES tidak berkorelasi dengan Δ SAVASI ($p > 0.05$) seperti yang tampak pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil analisis statistik hubungan paparan sinar matahari dengan progresivitas penyakit vitiligo

No.	Parameter S1WSER	Δ SAVASI	
		<i>r</i>	<i>p</i>
1.	TBAES	-0,457	0,033
2.	TTES	0,063	0,780
3.	Skor total S1WSER	-0,321	0,145

Keterangan: S1WSER= *simple 1 week sun exposure recall*; SAVASI= *Self Assessed Vitiligo Area Severity Index*; TBAES= *total body areas exposed by sunlight*; TTES= *total time exposed by sunlight*

Jumlah area tubuh yang terpapar oleh sinar matahari (*total body areas exposed by sunlight*/TBAES) dan total skor S1WSER lebih tinggi pada kelompok pasien vitiligo yang menunjukkan

perbaikan setelah foterapi NBUVB dibandingkan kelompok yang tidak mengalami perbaikan ($p < 0.05$) seperti yang terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Perbandingan rerata skor pasien vitiligo pada kelompok yang mengalami perbaikan dan kelompok yang mengalami perburukan setelah menjalani fototerapi

No	Parameter S1WSER	Kelompok		<i>p</i>
		Membah (n=8)	Memburuk (n=14)	
1	TBAES	15,38	9,29	0,026
2	TTES	12,38	11,00	0,563
3	Skor total	15,19	9,39	0,040

Keterangan: S1WSER= *simple 1week sun exposure recall*, TBAES= *total body areas exposed by sunlight*, TTES= *total time exposed by sunlight*

PEMBAHASAN

Sinar matahari merupakan salah satu faktor eksternal penting yang memengaruhi fungsi biologis kulit. Sinar ultraviolet (UV) yang mencapai permukaan bumi merupakan kombinasi ultraviolet B (UVB) (290-320 nm) dan ultraviolet A (UVA) (320-400 nm). Sinar UVB memiliki energi lebih besar dibandingkan sinar UVA dan memiliki efek produksi peptida antimikrobal dan previtamin D. Sinar UVA menembus kulit lebih dalam dari sinar UVB hingga mencapai dermis dalam.^{11,12}

Penggunaan terapi sinar, khususnya ultraviolet, merupakan salah satu terapi yang efektif di antara terapi untuk vitiligo. Terapi dengan NBUVB telah digunakan sebagai pilihan utama dalam terapi vitiligo dan terbukti aman digunakan dalam jangka waktu yang cukup lama.¹³ Pada penelitian ini, sebanyak 8 dari 22 pasien vitiligo yang menjalani fototerapi dengan NVUVB mengalami perbaikan berdasarkan asesmen mandiri dengan SAVASI.

Di sisi yang berlawanan, teori lain mengatakan bahwa interaksi foton sinar UV dengan atom oksigen mengakibatkan pembentukan ROS seperti radikal

bebas superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil yang sangat reaktif. Radikal bebas menyerang molekul makro seperti protein, lemak, *ribonucleic acid* (RNA), dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dengan mengubah struktur dan mengganggu fungsinya. Paparan sinar UVA dan UVB dalam jangka panjang dapat mengakibatkan pembentukan ROS, kerusakan DNA, pigmentasi, *photoimmunosuppression*, *photoaging*, dan *photocarcinogenesis*, sedangkan enzim protektif seperti *superoxide dismutase*, *catalase*, dan *glutathione peroxidase* telah diketahui dapat menurunkan kadar ROS pada sel.¹¹

Salah satu hipotesis pada patogenesis vitiligo adalah hipotesis biokimiawi yang mengemukakan tingginya kadar ROS sebagai penyebab kerusakan melanosit. Paparan sinar matahari yang terjadi berkepanjangan akan memicu peningkatan ROS yang turut serta dalam perburukan lesi vitiligo, akan tetapi hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara jumlah area yang terpapar sinar matahari dengan progresifitas penyakit ($p < 0.05$, $r = -0.457$). Kelompok yang mengalami perbaikan setelah menjalani fototerapi memiliki skor S1WSER yang

lebih tinggi daripada kelompok yang tidak mengalami perbaikan ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan adanya efek amelioratif dari sinar matahari terhadap progresivitas penyakit vitiligo, selain itu pada kelompok yang mengalami perbaikan lesi mempunyai skor total serta jumlah waktu terpapar sinar matahari yang lebih lama, meskipun secara statistik tidak signifikan.

Mekanisme efek protektif sinar matahari pada vitiligo salah satunya dapat dijelaskan melalui induksi peningkatan vitamin D pada tubuh yang mempunyai peranan besar dalam penyakit autoimun seperti vitiligo. Selama pajanan sinar matahari, 7-dehidrokolesterol pada kulit akan mengabsorpsi radiasi ultraviolet B dan dikonversi menjadi previtamin D3 yang selanjutnya akan menjadi vitamin D3.¹⁴ Vitamin D3 mempunyai peranan yang penting dalam pigmentasi kulit dan kadarnya yang rendah dapat diobservasi pada pasien-pasien vitiligo dan penyakit autoimun yang lain.¹⁵⁻¹⁷ Vitamin D juga dapat meningkatkan melanogenesis dan jumlah tirosinase pada melanosit manusia dengan efek antiapoptosisnya, serta menurunkan berbagai macam ekspresi sitokin yang terlibat dalam patogenesis vitiligo.

Pengukuran jumlah paparan sinar matahari dengan menggunakan S1WSER telah digunakan untuk mengukur kadar serum dari 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] pada populasi Kaukasia di Italia. Pada penelitian tersebut, didapatkan korelasi yang kuat antara skor S1WSER dengan kadar serum vitamin D selama musim panas, namun tidak pada musim dingin, karena letak tempat penelitian pada garis lintang $>40^{\circ}\text{N}$ yang membuat paparan sinar matahari pada musim dingin sangat kurang.⁸ Meskipun kuesioner ini belum pernah digunakan sebelumnya pada populasi Asia di area tropis, namun lokasi penelitian ini yang terletak pada garis ekuator (lintang 0°) memungkinkan pasien untuk mendapatkan paparan cahaya matahari sepanjang tahun.

Silverberg dan kawan-kawan. mengemukakan bahwa tempat tinggal pasien merupakan salah satu faktor risiko yang berpengaruh terhadap tingkat keparahan vitiligo. Pasien vitiligo yang berasal dari luar Negara Amerika Serikat dan tinggal lebih dekat dengan garis ekuator memiliki tingkat keparahan penyakit yang lebih rendah. Kondisi ini terjadi karena adanya pengaruh awan, kabut, ketinggian dari permukaan laut, dan garis bujur suatu daerah pada paparan sinar UV yang memengaruhi kadar vitamin D.¹⁸

Hasil penelitian menunjukkan korelasi negatif antara jumlah paparan sinar matahari, terhadap derajat keparahan vitiligo yang diukur dengan skor VASI,

meskipun secara statistik tidak signifikan ($r < 0,6$, $p > 0,05$). Patofisiologi vitiligo yang kompleks, yang melibatkan faktor genetik dan sistem imun, serta faktor internal maupun eksternal turut memengaruhi luas permukaan kulit yang terlibat. Faktor risiko lain yang berhubungan dengan luas permukaan tubuh yang terlibat dalam vitiligo adalah dermatitis atopik dan kadar vitamin D dalam serum.^{19,20}

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode potong lintang, yang memiliki keterbatasan terutama dalam pengontrolan variabel pengganggu. Hasil penelitian ini dapat dijadikan landasan awal untuk melakukan penelitian selanjutnya mengenai efek sinar matahari terhadap vitiligo, dengan desain penelitian yang memungkinkan untuk pengaturan variabel yang lebih baik.

Sinar matahari dapat memperlambat progresivitas penyakit vitiligo. Meskipun demikian derajat keparahan vitiligo tidak berkorelasi dengan jumlah dan lama paparan sinar matahari. Jumlah area yang terpapar oleh sinar matahari lebih berpengaruh dibandingkan dengan lama waktu paparan sinar matahari pada penyakit vitiligo.

KEPUSTAKAAN

1. Sandoval-cruz M, García-carrasco M, Sánchez-porras R, Mendoza-pinto C, Jiménez-hernández M, Munguía-realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev* 2011; 10(12):762-5.
2. Majid I. Vitiligo management: an update. *Br J Med Pract* 2010; 3(3):a332.
3. Silverberg NB. The epidemiology of vitiligo. *Curr Derm Rep* 2015; 4(1):36-43.
4. Colucci R, Dragoni F, Moretti S. Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases. *Oxidative Med Cell Longevity* 2015; 2015:631927.
5. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2015; 15(4):335-43.
6. Mujtaba SF, Dwivedi A, Krishna M, Mudiam R, Ali D, Yadav N, et al. Production of ROS by photosensitized anthracene under sunlight and UV-R at ambient environmental intensities. *Photochem Photobiol* 2011; 87(5):1067-76.
7. Eskandani M, Golchai J, Pirooznia N, Hasannia S. Oxidative stress level and tyrosinase activity in vitiligo patients. *Indian J Dermatol* 2010; 55(1):15-19.
8. Hanwell HEC, Vieth R, Cole DEC, Scillitani A,

- Modoni S, Frusciante V, et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in caucasian hospital workers in southern Italy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2):334-7.
9. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract* 2011; 2011:750342.
 10. Komen L, Kraaij GE Van Der, Veen JPW Van Der, Rie MA De, Wolkerstorfer A. The validity, reliability and acceptability of the SAVASI; a new self-assessment score in vitiligo. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2015; 29(11):2145-51.
 11. Orazio JD, Jarrett S, Amaro-ortiz A, Scott T. UV Radiation and the skin. *Int J Mol Sci* 2013; 14(6):12222-48.
 12. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010; 49(9):978-86.
 13. Kumar YHK, Rao GRR, Gopat K, Shanti G, Rao K. Evaluation of narrow-band UVB phototherapy in 150 patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol* 2010; 75(2):162-6.
 14. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3(2):118-26.
 15. Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktaş H, Ekiz Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33(4):300-2.
 16. Alghamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79(6):750-7.
 17. Sehrawat M, Arora TC, Chauhan A, Kar HK, Poonia A, Jairath V. Correlation of vitamin D levels with pigmentation in vitiligo patients treated with NB-UVB therapy. *ISRN Dermatol* 2014; 2014:493213.
 18. Silverberg J, Reja M, Silverberg N. Regional Variation of and Association of US birthplace with vitiligo extent. *J Am Acad Dermatology* 2017; 150(12):1298-305.
 19. Silverberg J, Silverberg NB. Association between vitiligo and atopic disorders: a pilot Study. *J Am Acad Dermatology* 2016; 149(8):983-6.
 20. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Dermatology* 2009; 62(6):937-41.