

## بررسی رابطه سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 با ویتیلیگو

دکتر فریبا قلمکارپور، دکتر آمنه علائین، دکتر حمیده مروج فرشی\*

\* مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** ویتیلیگو یک بیماری اکتسابی با علت نامعلوم است که با نواحی فاقد پیگمان پوستی خود را نشان می‌دهد. مکانیسم دقیق این بیماری نامشخص است. عده‌ای پیشنهاد کرده‌اند که سطح سرمی پاپین اسید فولیک و ویتامین B12 ممکن است در ایجاد این بیماری نقش داشته باشد. مطالعه ما جهت بررسی رابطه سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 با ویتیلیگو طراحی شده است. **روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی، ۵۰ بیمار با میانگین سنی  $25/3 \pm 12$  سال و ۵۰ شاهد با میانگین سنی  $31 \pm 12/4$  سال بررسی شدند. از روش رادیوایمونواسی برای تعیین سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 استفاده شد. بیماران با کم‌خونی بدخیم و سابقه درمان با مکمل‌های اسید فولیک و ویتامین B12 از این مطالعه حذف شدند. **یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 در بیماران به ترتیب  $7/9 \pm 3/5$  نانوگرم در میلی‌لیتر و  $320/5 \pm 183/6$  پیکوگرم در میلی‌لیتر و در گروه شاهد به ترتیب برابر  $6/8 \pm 3/9$  نانوگرم در میلی‌لیتر و  $301/4 \pm 13$  پیکوگرم در میلی‌لیتر گزارش شد (NS).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد هیچ ارتباطی بین سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 با ویتیلیگو وجود نداشته باشد.

**واژگان کلیدی:** ویتیلیگو، اسید فولیک، ویتامین B12

### مقدمه

ویتیلیگو فقدان اکتسابی و ایدیوپاتیک پیگمان پوست است که به صورت ماکول‌های دپیگمانته با حدود واضح در مناطق در معرض نور آفتاب و هیپرپیگمانته ظاهر می‌شود و ناشی از فقدان ملانوسیت‌ها و ملانین در اپیدرم است (۱). شیوع آن در حدود ۰/۳۸ تا ۱/۳ درصد گزارش شده است و در هر سنی می‌تواند تظاهر یابد، ولی در ۵۰ درصد موارد قبل از ۲۰ سالگی شروع می‌شود (۱). تعداد زنان مراجعه کننده به مراکز درمانی بیش از مردان است، حال آنکه به نظر نمی‌رسد بیماری وابسته به جنس باشد. درگیری خانوادگی شایع است و در ۶-۳۸ درصد بیماران، افراد فامیل مبتلا هستند، ولی بیماری یک وراثت ساده مندلی ندارد و بیشتر به الگوی صفت پلی‌ژنیک

انتقال می‌یابد. گرچه در ظاهر بیماری خطرناکی نیست ولی اثرات آن در اعتماد به نفس و روابط اجتماعی بیماران، به خصوص در افراد با پوست تیره، اثرات مخربی دارد (۱). اشکال بالینی مختلفی در ویتیلیگو شناخته شده است که بر اساس وسعت و انتشار نواحی فاقد پیگمان به انواع سگمنتال، فوکال، قرینه، تریکروم، التهابی، عمومی (Universal) و acrofacial تقسیم می‌شود.

فرضیه‌های مختلفی در مورد سبب‌شناسی آن بیان شده است، ولی آنچه که طی دهه اخیر به آن توجه شده است در ارتباط با نقش اسید فولیک و ویتامین B12 در مسیر سنتز ملانین و کمبود و اختلال بیوسنتز آنها در پیدایش بیماری است. با این وجود مطالعات کمی در مورد سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 و نقش کمبود آن در پاتوژنز بیماری (۲-۴) و یا کارآزمایی بالینی در مورد تاثیر درمانی تجویز آنها به صورت جایگزین و به عنوان ادجوانت انجام شده است (۴، ۵). این

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پوست، دکتر فریبا قلمکارپور

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۹/۲۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۵/۲۵

مطالعه نیز با هدف تعیین رابطه سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 با ویتیلیگو انجام گرفت.

## مواد و روشها

در این مطالعه، ۵۰ بیمار مبتلا به ویتیلیگو (۲۳ مرد و ۲۷ زن) و ۵۰ فرد فاقد این بیماری (۲۶ زن و ۲۴ مرد) در درمانگاه‌های وابسته به مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی شدند. میانگین سنی بیماران  $25/3 \pm 12$  سال (محدوده ۷۰-۸ سال) بود. از نظر بالینی ۱۹ بیمار مبتلا به ویتیلیگو از نوع acrofacial، ۱۷ نفر از نوع قرینه، ۸ نفر از نوع عمومی و ۶ نفر از نوع فوکال بودند. میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری  $6/8 \pm 6/9$  سال (محدوده ۳۵-۱ سال) بود. در افراد فاقد ویتیلیگو که از نظر جنسی با بیماران همسان شده بودند، میانگین سنی  $31 \pm 12/4$  سال (محدوده ۷۸-۱۷ سال) بود. هیچ کدام از این افراد پیشینه مصرف اسید فولیک و ویتامین B12 و ابتلا به آنمی پرنیسپوز نداشتند.

در آزمایشگاه پاتوبیولوژی مرکزی با استفاده از روش رادیوایمونواسی با کیت استاندارد، سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 در دو گروه مبتلا به ویتیلیگو و شاهد اندازه‌گیری شد. سطح سرمی طبیعی برای اسید فولیک ۱۷-۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر و برای ویتامین B12 ۹۷۰-۱۶۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. داده‌ها با استفاده از آماره‌های کای‌دو و t-test تحلیل شد.  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

هیچ موردی از ابتلای به انواع سگمنتال، تری‌کروم و التهابی مشاهده نشد. بیماران قبل از تعیین سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 تحت درمان‌های موضعی با کورتیکواستروئید و PUVA قرار گرفته بودند. در هیچ کدام تاریخچه مصرف خوراکی و تزریقی اسید فولیک و ویتامین B12 وجود نداشت. اختلافی بین زن و مرد از نظر سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 وجود نداشت.

میانگین سطح سرمی اسید فولیک در بیماران مبتلا به ویتیلیگو  $7/9 \pm 3/5$  و در گروه فاقد ویتیلیگو  $6/8 \pm 3/9$  نانوگرم در میلی‌لیتر بود (NS).

میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به ویتیلیگو  $320/5 \pm 183/6$  و در گروه فاقد ویتیلیگو  $301/4 \pm 113$  پیکوگرم در میلی‌لیتر بود (NS).

در گروه بیماران مبتلا به ویتیلیگو، اختلاف معنی‌داری در سطح سرمی اسید فولیک بین انواع بالینی بیماری شامل قرینه، عمومی و acrofacial وجود نداشت و فقط در بیماران مبتلا به ویتیلیگو از نوع فوکال سطح سرمی ویتامین B12 بیشتر از سایر انواع بیماری بود ( $P = 0/02$ ) (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین  $\pm$  انحراف معیار سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 در انواع بالینی ویتیلیگو

اسید فولیک (ng/ml)	ویتامین B12 (pg/ml)	
$8/9 \pm 2/4$	$522 \pm 321$	فوکال
$7/6 \pm 2/3$	$300 \pm 147$	قرینه
$9/1 \pm 5/5$	$288 \pm 123$	عمومی
$7/4 \pm 2/6$	$285 \pm 139$	Acrofacial

## بحث

با اینکه ویتیلیگو یک بیماری شایع است، ولی سبب‌شناسی آن همچنان ناشناخته مانده است. به علت همراهی آن با سایر بیماری‌های خودایمنی نظیر تیروئیدیت هاشیموتو، گریوز، دیابت نوع ۱، آدیسون و هیپوپاراتیروئیدسم به عنوان یک بیماری خودایمنی در نظر گرفته می‌شود. سایر علل مطرح شده شامل اتوتوکسیسیته، نوروهومونال، اختلال عملکرد گیرنده ملاتونین، اختلال مهاجرت و تکثیر ملانوسیت‌ها، استرس، عفونت و جهش ژنتیکی می‌باشد (۱).

مطالعات زیادی به همراهی ویتیلیگو و آنمی پرنیسپوز اشاره داشته است (۹،۸). البته در مطالعه ما هیچ موردی از آنمی پرنیسپوز مشاهده نشد که این نتیجه با یافته‌های بدست آمده توسط Song و همکارانش مطابقت دارد. وی در ۱۰۸۸ بیمار کره‌ای مبتلا به ویتیلیگو هیچ موردی از آنمی پرنیسپوز را مشاهده نکرد (۱۰).

با توجه به نقش اسید فولیک و ویتامین B12 در مسیر سنتز ملانین، در این مطالعه ارتباط سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 با ویتیلیگو بررسی شد. اسید فولیک دارای ۳ جزء ساختمانی است: پتریدین، پارآمینوبنزوئیک اسید و گلوتامیک اسید. پارآمینوبنزوئیک اسید در دوزهای بالا باعث تیره شدن موها شده است (۱۱). از پتریدین، 6BH4 (۶-تتراهیدروبیوپترین) حاصل می‌شود که یک دهنده الکترون به فنیل‌آلانین جهت تبدیل به تیروزین در مسیر سنتز ملانین است. از طرفی نقصان این ماده و آنزیم‌های مسیر متابولسیم آن منجر به کاهش فعالیت فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز و

البته در مورد اثرات درمانی تجویز اسید فولیک و ویتامین B12 نیز مطالعاتی انجام شده که با نتایج ضد و نقیضی همراه بوده است. Montes و Olsson در ۲ مطالعه جداگانه با تجویز اسید فولیک و ویتامین B12 به اثرات درمانی قابل توجهی دست یافتند و Tjioe و همکارانش نیز با افزودن اسید فولیک و ویتامین B12 به پروتکل درمانی UVB و نور آفتاب تاثیر بیشتری را در درمان بیماران مشاهده کردند (۵). حال آنکه Kim و همکارانش با تجویز اسید فولیک و ویتامین B12، اثرات درمانی قابل توجهی را مشاهده نکردند (۴). Westerhof و همکارانش نیز نقش UVB را در ایجاد پیگمانتاسیون، بیش از اسید فولیک و ویتامین B12 گزارش کردند (۶).

در بین انواع بالینی ویتیلیگو، بیشترین فراوانی از نوع acrofacial (۱۹ نفر) و سپس نوع قرینه بود (۱۷ نفر). حال آنکه در متون، نوع قرینه به عنوان شایع‌ترین نوع ویتیلیگو ذکر شده است (۱). البته اشاره شده که نوع acrofacial اغلب همراه با نوع قرینه دیده می‌شود (۱) و شاید در بیماران ما در آینده ضایعات جدیدی در سایر قسمت‌های بدن ایجاد شده و به نوع قرینه تبدیل شود. در مطالعه ما ۸ بیمار، ویتیلیگو از نوع عمومی (universal) داشتند، حال آنکه شیوع آن نادر است. شاید به این دلیل که بیماران ما به علت شرایط اقتصادی اجتماعی خاص پی‌گیر درمان نمی‌باشند؛ در نتیجه بیماری پیشرفت نموده و به نوع عمومی (universal) تبدیل می‌شود. فقدان نوع سگمنتال در بیماران ما شاید به این دلیل باشد که انواع لوکالیزه و محدود آن توسط بیمار جدی تلقی نشده و جهت پی‌گیری و درمان مراجعه نمی‌کنند.

تیروزیناز و کاهش سنتز ملانین می‌شود و مواد سیتوتوکسیک حاصل از آن باعث مرگ ملانوسیت می‌شود.

ویتامین B12 نیز جهت احیای اسید فولیک به تتراهیدروفولیک اسید نیاز است (۴). شاید تصور از همین واکنش‌ها باعث شده است تا گروهی در مطالعات خود در پی اثبات رابطه کاهش اسید فولیک و ویتامین B12 با ویتیلیگو بوده‌اند.

Montes و همکارانش سطوح کاهش‌یافته اسید فولیک را در ۱۱ نفر و ویتامین B12 را در ۵ نفر از ۱۵ بیمار خود گزارش کردند (۲). با این وجود در مطالعات دیگر معلوم شد که مکانیسم‌های جبرانی در سطح سلول از جمله ساخت 6BH4 به صورت *de novo* و کاهش اثر مهار 6BH4 بر روی تیروزیناز باعث از سرگیری مجدد مسیر سنتز ملانین شده و کمبود اسید فولیک نمی‌تواند عامل اتیولوژیک محکمی برای ویتیلیگو باشد (۷). به طوری که Johlin و Olsson در ۵۳ بیمار از ۱۰۰ بیمار خود سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 طبیعی داشتند (۳). Kim و همکارانش نیز تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 بین ۱۰۰ بیمار مبتلا به ویتیلیگو و گروه شاهد نیافتند (۴). Tjioe نیز در ۱۰۰ بیمار تفاوتی بین دوگروه مبتلا به ویتیلیگو و سالم از نظر سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 نیافت (۵). در مطالعه ما، سطح سرمی اسید فولیک و B12 در بیماران مبتلا به ویتیلیگو تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت که در تایید نتایج بسیاری از مطالعات است.

## REFERENCES

1. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med* 2001;3(20):1-22.
2. Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo : A nutritional approach. *Cutis* 1992;50:39-42.
3. Julin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol* 1997;77:460-62.
4. Kim SM, Kim YK, Hann SK. Serum level of folic acid and vitamin B12 in Korean patients with vitiligo. *Yonsei Med J* 1999;40:195-98.
5. Tjioe M, Geritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta derm venereal* 2002;82:369-72.
6. Westerhof W, Nieuweboer-krobotova L. Treatment of vitiligo with UVB radiation vs topical psoralen plus UVA. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-28.
7. S challreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Peters EM, Marles LK, et al. Epidermal H(2)O(2) accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH4) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH4-dependent processes? *J Invest Dermatol* 2001;116:167-74.

8. Gulden KD. Pernicious anemia, vitiligo, and infertility. *J Am Board Fam Pract* 1990;3:217-20.
9. Dawber RPR. Clinical association of vitiligo. *Postgrad Med J* 1970;46:276-77.
10. Song MS, Hann SK, Ahn PS, Im S, Park YK. Clinical study of vitiligo: comparative study of type A and type B vitiligo. *Ann Dermatol* 1994;6:22-30.
11. Zarafonetis CJ. Darkening of gray hairs during para-aminobenzoic acid therapy. *J Invest Dermatol* 1950;34:399-401.