

تأثیر سودوکاتالاز / سوپراکسید دیسموتاز در درمان ویتیلیگو: یک مطالعه‌ی مقدماتی

دکتر فرحناز فاطمی نائینی^۱، علیرضا واعظ شوشتری^۲، بهاره ابراهیمی^۳،
دکتر محمد علی نیلفروش زاده^۳، راضیه مولایی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سودوکاتالاز/سوپراکسید دیسموتاز (Pseudocatalase/superoxide dismutase یا PSD) یک ژل موضعی است که به خاطر داشتن اثرات درمانی، در درمان ویتیلیگو مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مطالعه به منظور بررسی اثر این ترکیب در ویتیلیگو طراحی شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی مقدماتی (پابلوت) تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما بود. ۴۶ ضایعه‌ی متقارن ویتیلیگو در اندام ۲۳ بیمار که به کلینیک‌های پوست اصفهان در سال ۱۳۸۹ مراجعه کرده بودند، به این مطالعه وارد شد. به بیماران، فرمول سودوکاتالاز/سوپراکسید دیسموتاز یا ژل دارونما برای ضایعات سمت چپ یا راست داده شد. مساحت ضایعه‌ی پوستی و درجه‌ی رنگدانه‌ی پیگمنتاسیون در ابتدا و ۲، ۴ و ۶ ماه بعد مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: هیچ تغییر معنی‌داری در مساحت ضایعه‌ی پوستی و دور فولیکولی (اطراف یا مجاور فولیکولی) در گروه‌های مورد مطالعه یافت نشد ($P = ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان‌دهنده‌ی عدم وجود تأثیرات درمانی معنی‌دار برای سودوکاتالاز/سوپراکسید دیسموتاز در درمان ویتیلیگو بود.

واژگان کلیدی: سودوکاتالاز/سوپراکسید دیسموتاز، تأثیر، ویتیلیگو

ارجاع: فاطمی نائینی فرحناز، واعظ شوشتری علیرضا، ابراهیمی بهاره، نیلفروش زاده محمد علی، مولایی راضیه. تأثیر سودوکاتالاز / سوپراکسید

دیسموتاز در درمان ویتیلیگو: یک مطالعه‌ی مقدماتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۹): ۲۳۱۴-۲۳۰۹

چندین روش پیگمانتاسیون مجدد شامل روش‌های غیر جراحی و جراحی برای ویتیلیگو پیشنهاد شده‌اند. درمان‌های غیر جراحی شامل فتوترپی، لیزر و داروهای موضعی مانند کورتیکواستروئیدها، آنتی‌اکسیدان‌ها، سیستم‌های ایمنی، پروستاگلندین E و مشتقات ویتامین D می‌باشند. درمان جراحی شامل استفاده از

مقدمه

ویتیلیگو یک بیماری شایع پوستی فقدان رنگدانه‌ای (دپیگمنت) است که ۰/۵ درصد جمعیت جهان را تحت تأثیر خود قرار داده است (۱). این بیماری به عنوان یک بیماری چندعاملی شناخته شده است. این عوامل عبارت از خود ایمنی بدن، عوامل بیوشیمیایی، اکسیدان- آنتی‌اکسیدان و عوامل عصبی هستند (۲).

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dr.bebrahimi@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: بهاره ابراهیمی

گرافتپوستیاتولوگ می باشد (۴-۱).

یکی از تئوری‌های اخیر در پاتوفیزیولوژی ویتیلیگو، استرس اکسیداتیو و تجمع پراکسید هیدروژن در لایه‌ی اپیدرمی ناحیه‌ی بدون رنگدانه می‌باشد. سطوح بالای پراکسید هیدروژن در اپیدرم برای ملانوسیت‌ها سمی است که باعث مهار تیروزینکیناز و همچنین غیر فعال شدن کاتالاز می‌شود که یک آنزیم پراکسیزومی در جهت تبدیل پراکسید هیدروژن به آب و اکسیژن می‌باشد. چنین عدم تعادلی بین آسیب اکسیداتیو و سیستم‌های آنزیمی آنتی اکسیدان، نقش مهمی در تخریب ملانوسیت‌ها دارد (۶-۵، ۲).

بعضی از محققان سعی کردند که کاتالاز آسیب دیده را با «سودوکاتالاز» جابه‌جا کنند که یک ترکیبی است که به وسیله‌ی اشعه‌ی ماورای بنفش یا نور طبیعی خورشید فعال شده است. تا کنون، مطالعات زیادی برای نشان دادن سودمندی این رژیم انجام شده است؛ با این وجود، برخی از این مطالعات نتوانسته‌اند این نتایج را اثبات کنند (۱۰-۷).

از آن جایی که مطالعات نتایج متفاوت و مغایری را در اثرگذاری کرم سودوکاتالاز در درمان ویتیلیگو نشان داده‌اند، این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی این فرمول شامل کوکومیس ملو سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در در درمان ویتیلیگو انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقدماتی همسان‌سازی شده، به صورت دو سو کور و کنترل شده با دارونما در بیماران سرپایی مراجعه کننده به کلینیک پوست در شهر اصفهان در سال ۱۳۸۹ انجام شد. معیارهای ورود به

مطالعه شامل داشتن ویتیلیگو در دو طرف بدن به مدت حداقل ۱۲ ماه و بدون هیچ موی سفید در پیگمنتاسیون و بدون رنگدانه‌ی پری فولیکولی بود. افرادی که در ۴ هفته‌ی آخر مبتلا به ویتیلیگو بی‌ثبات بودند و یا بیماری تیروئید و دیابت قندی داشتند و یا هر درمان موضعی یا سیستمیک دریافت کرده بودند، وارد مطالعه نشدند. با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ ، قدرت مطالعه (Study power) ۸۰ درصد و پیش‌بینی بهبود برای سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز به عنوان ۶۳ درصد در مقابل ۲۰ درصد به عنوان دارونما در هر گروه ۲۱ ضایعه انتخاب شد. این ۲۱ نفر بیمار به طور متوالی انتخاب شدند و هر بیمار به عنوان شاهد خود برگزیده شد. تأییدیه‌ی اخلاقی بر اساس اعلامیه‌ی هلسینکی (Helsinki statement) از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود و از تمامی افراد رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شد.

دو ضایعه‌ی مربعی شکل همسان در اندام‌ها، یکی در طرف راست و دیگری در طرف مخالف بدن تحت استعمال پلاسبو (دارونما) یا ژل سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز قرار گرفتند. بیماران به طور متناوب به وسیله‌ی یک داروساز گمارده شدند تا یا ژل سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز یا ژل دارونما دریافت کنند. ژل سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز و ژل دارونما هر دو به وسیله‌ی کارخانه‌ی سازنده تهیه شدند (لایف ساینس اینوستمنت، لندن، بریتانیا) که محتوی ۳/۲ کیلوگرم ژل بودند. ژل سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز و ژل دارونما به طور یکسان برای همه‌ی بیماران بسته‌بندی و کدگذاری شدند. بنابراین، بیماران، پزشکان مربوط و محققان همگی تا پایان مطالعه، در مورد انتساب گروه‌ها بی‌اطلاع بودند.

جانبی قابل توجه ثبت شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل شد. آنالیز با اندازه‌گیری‌های مکرر نیز برای ارزیابی تغییرات در میانگین درجه‌بندی ضایعه‌ی ناحیه‌ی ویتیلیگویی قبل و بعد از درمان انجام شد. $P < 0/05$ در تمامی آنالیزها به عنوان یک سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۲۳ بیمار (۲۰ زن و ۳ مرد) مبتلا به ضایعه‌ی ویتیلیگو در این کارآزمایی شرکت کردند. میانگین مساحت ویتیلیگو در آغاز مطالعه و تمامی معاینات مجدد پس از درمان با ژل سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز یا دارونما در جدول ۱ آمده است.

بر طبق تجزیه و تحلیل با Repeated measurement ANOVA، کاهش در میانگین مساحت ضایعات ویتیلیگو از لحاظ آماری در حین مدت مطالعه در هر دو گروه معنی‌دار نبود. همچنین، هیچ تفاوت معنی‌داری در درمان با سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز یا دارونما در آغاز و تمامی معاینات یافت نشد. هیچ گونه اثرات جانبی در گروه‌های مطالعه مشاهده نشد. نمره‌ی پیگمنتاسیون پری فولیکولی در هر گروه در آغاز مطالعه ۱ بود و هیچ تغییری در حین مطالعه بر روی آن رخ نداد.

بحث

این مطالعه‌ی مقدماتی (پیلوت) معنی‌دار نبودن پیگمنتاسیون مجدد ضایعات ویتیلیگو که با فرمول

در حین معاینه‌ی اولیه، یک سابقه‌ی مختصر از هر بیمار گرفته شد و درجه‌ی ضایعه‌ی ویتیلیگو به طور دستی بررسی شد. از بیماران خواسته شد تا درمان‌های موضعی (یک ژل برای هر طرف) را بر روی پوستی که به طور کامل تمیز بود، دو بار در روز استعمال کنند و با ماساژ اجازه دهند تا ژل به پوست نفوذ کند. همچنین، به بیماران توصیه شد حداقل برای مدت ۳۰ دقیقه بین ساعت ۱۱ صبح تا ۲ بعد از ظهر، بدون استفاده از آرایش یا کرم ضد آفتاب، در معرض نور خورشید قرار بگیرند. از آن‌ها خواسته شد که در صورت هر گونه عکس‌العمل حساسیت‌زا و شدید در ۲۴ ساعت اولیه‌ی استفاده، از استعمال ژل خودداری نمایند و آن را مصرف نکنند.

درمان ۶ ماه به طول انجامید و هر دو ماه یک بار بررسی مجدد به وسیله‌ی محققان انجام می‌شد. درجه‌ی ضایعه‌ی ناحیه‌ی ویتیلیگو بر شرح زیر تعیین شد: از بیمار خواسته شد که محل ضایعه را مشخص کند تا ناحیه‌ی مربوط تعیین گردد. سپس، این منطقه در برگه‌ی پیگیری برای تعیین یک منطقه‌ی یکسان در جلسه‌ی بررسی بعدی با محاسبه‌ی مساحت دقیق هر ضایعه‌ی ویتیلیگویی ثبت می‌شد. ناحیه‌ی ضایعه‌دار به وسیله‌ی ضرب کردن بلندترین طول هر ضایعه در بلندترین عرض آن محاسبه می‌شد. همچنین، نمره‌دهی میزان پیگمنتاسیون رنگدانه‌ی مجاور فولیکولی به شرح زیر بود:

(۱) نبود پیگمنتاسیون رنگدانه‌ی مجاور فولیکولی، (۲) پیگمنتاسیون رنگدانه‌ی مجاور فولیکولی کمتر از ۲۵ درصد، (۳) پیگمنتاسیون رنگدانه‌ی مجاور فولیکولی ۲۵ تا ۵۰ درصد و (۴) پیگمنتاسیون رنگدانه‌ی مجاور فولیکولی بالای ۵۰ درصد. به علاوه، تمامی عوارض

جدول ۱. میانگین درجه‌ی ضایعه‌ی ویتیلیگو (میانگین \pm انحراف معیار) در آغاز و تمامی معاینات بررسی درمان با سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز و دارونما

فواصل معاینات	سطح ضایعه‌ی ویتیلیگو (سانتی‌متر مکعب)	
	گروه درمان با دارونما	گروه درمان با سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز
آغاز مطالعه	۱۱۱۷ \pm ۱۶۱۴	۱۲۹۳ \pm ۲۱۲۰
دو ماه بعد از مطالعه	۱۰۹۰ \pm ۱۶۱۱	۱۲۴۶ \pm ۲۱۲۱
چهار ماه بعد از مطالعه	۱۰۵۱ \pm ۱۵۱۹	۱۲۴۱ \pm ۲۰۳۱
شش ماه بعد از مطالعه	۱۰۳۹ \pm ۱۵۱۸	۱۱۷۰ \pm ۱۸۶۱
P-value	۰/۱۵۱	۰/۱۶۲

ساینس اینوستمنت، لندن، بریتانیا) برای بیماران مبتلا به ویتیلیگو پیشنهاد شد. ادعا شد که این دارو می‌تواند برای برطرف کردن پراکسید هیدروژن از پوست مفید باشد و در نتیجه، از تخریب ملانوسیت‌ها جلوگیری کند (۱۱). با این وجود، نتایج مغایری در این مورد وجود دارد.

در یک مطالعه در ۳۰ بیمار مبتلا به ضایعه‌ی دو طرفه از اشعه‌ی ماورای بنفش به علاوه سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز در یکی از ضایعاتشان استفاده شد. در حالی که دارونما به اضافه اشعه‌ی ماورای بنفش در ضایعه‌ی متقارن استفاده می‌شد. نتایج هیچ تفاوت معنی‌داری بین ضایعات شاهد و مورد نشان نداد (۱۲).

در مطالعه‌ی دیگر سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز استفاده شده بود که از مقالات مروری Szczurko و همکاران (۱۲) تهیه شده بود. آن‌ها اثبات کردند که سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز قابلیت این را ندارد که پراکسید هیدروژن را از پوست در شرایط آزمایشگاهی یا بافت زنده کاهش دهد (۱۲). در مطالعه‌ی دیگر، با دو گروه شاهد و مورد که از باندهای باریک ماورای بنفش و باندهای

سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز درمان شده بودند را در مقابل دارونما نشان داد. عقیده بر این است که مرحله‌ی اولیه در تخریب ملانوسیت، استرس اکسیداتیو می‌باشد. برخی مطالعات، افزایش فعالیت کوکومیس ملو سوپراکسید دیسموتاز را گزارش کرده‌اند که دیسموتاز کننده‌ی آنیون به شکل O_2 و پراکسید هیدروژن در بیماران مبتلا به ویتیلیگو می‌باشد. در این مورد، کاتالاز بایستی پراکسید هیدروژن را تبدیل به H_2O و O_2 کند. با وجود داشتن سطوح بالای پراکسید هیدروژن که در بیماران مبتلا در برخی از مطالعات نشان داده شد، کوکومیس ملو سوپراکسید دیسموتاز افزایش پیدا می‌کند، اما سطح کاتالاز و فعالیت آن کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، سطح اکسید نیتریک که مهار کننده‌ی کاتابولیسیم پراکسید هیدروژن است، در بیماران افزایش پیدا می‌کند. تولید اکسید نیتریک به وسیله‌ی کاتالاز نیز مهار می‌شود. این وقایع منجر به یک چرخه‌ی دفاعی می‌شود و در نتیجه باعث تخریب ملانوسیت‌های بیشتر و بیشتر می‌گردد (۵-۶).

یک فرمول عصاره‌ی گیاهی از کوکومیس ملو، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز (Vitix®)، لایف

تعیین خاصیت کمی عینی تفاوت‌هایی در رنگدانه‌دار کردن رمان‌های بعدی می‌دهد. از طرفی دیگر، مزیت مطالعه‌ی حاضر، دارا بودن یک گروه شاهد درونی بود که مقایسه‌ی نتایج را دقیق‌تر می‌ساخت. در پایان، این مطالعه‌ی مقدماتی نشان داد که استفاده‌ی موضعی از سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز دوبرار در روز با ترکیب نور آفتاب در درمان ویتیلیگو مؤثر واقع نشد. انجام مطالعات بزرگ‌تر با اندازه‌گیری‌های پیگمنتاسیون مجدد عینی‌تر پیشنهاد می‌گردد.

باریک ماورای بنفش به علاوه‌ی کرم موضعی کاتالاز + سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز استفاده می‌کردند، هیچ برتری درمانی با سوپراکسید دیسموتاز/ سودوکاتالاز یافت نشد (۸).

یکی از اشکالات بالقوه‌ی این مطالعه، فقدان یک اندازه‌گیری عینی برای پیگمنتاسیون مجدد ضایعات ویتیلیگو بود. با این حال، سعی شد روشی خوب برای اندازه‌گیری مناسب پیگمنتاسیون و رنگدانه‌دار شدن مجدد انتخاب شود. استفاده از مورفومتری دیجیتال یا رنگ سنج دقیق‌تر و عینی‌تر، اجازه‌ی

References

1. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 160-9.
2. Miniati A, Weng Z, Zhang B, Stratigos AJ, Nicolaidou E, Theoharides TC. Neuro-immuno-endocrine processes in vitiligo pathogenesis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(1): 1-7.
3. Patel NS, Paghдал KV, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo. *Dermatol Surg* 2012; 38(3): 381-91.
4. Colucci R, Lotti T, Moretti S. Vitiligo: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(13): 1885-99.
5. Hazneci E, Karabulut AB, Ozturk C, Batcioglu K, Dogan G, Karaca S, et al. A comparative study of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities and nitrate levels in vitiligo patients. *Int J Dermatol* 2005; 44(8): 636-40.
6. Arican O, Kurutas EB. Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriatic* 2008; 17(1): 12-6.
7. Gawkrödger DJ. Pseudocatalase and narrowband ultraviolet B for vitiligo: clearing the picture. *Br J Dermatol* 2009; 161(4): 721-2.
8. Yuksel EP, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanlı AY. Comparison of the efficacy of narrow band ultraviolet B and narrow band ultraviolet B plus topical catalase-superoxide dismutase treatment in vitiligo patients. *Eur J Dermatol* 2009; 19(4): 341-4.
9. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2009; 161(4): 910-7.
10. Sanclemente G, Garcia JJ, Zuleta JJ, Diehl C, Correa C, Falabella R. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(11): 1359-64.
11. Schallreuter KU, Rokos H. Vitix--a new treatment for vitiligo? *Int J Dermatol* 2005; 44(11): 969-70.
12. Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 21.

The Effect of Pseudocatalase/Superoxide Dismutase in Treatment of Vitiligo: A Pilot Study

Farahnaz Fatemi-Naeini MD¹, Alireza Vaez-Shooshtari², Bahareh Ebrahimi²,
Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD³, Razieh Molaei²

Original Article

Abstract

Background: Pseudocatalase/superoxide dismutase (PSD) is a topical gel considered having therapeutic effects in vitiligo. This study was designed to evaluate the efficacy of this combination in vitiligo.

Methods: This was a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial on 46 symmetrical vitiligo lesions of limbs in 23 patients referring to dermatology clinics in Isfahan, Iran, in 2010. Patients were received this formula or placebo gels for the right and left lesions. Lesion area and degree of pigmentation were assessed at baseline and 2, 4, and 6 months later.

Findings: There were no significant changes in lesion area and perifollicular pigmentation in each group ($P = 0.05$).

Conclusion: The results indicated no significant therapeutic effect for pseudocatalase/superoxide dismutase in vitiligo.

Keywords: Pseudocatalase/superoxide dismutase, Efficacy, Vitiligo

Citation: Fatemi-Naeini F, Vaez-Shooshtari A, Ebrahimi B, Nilforoushzadeh MA, Molaei R. **The Effect of Pseudocatalase/Superoxide Dismutase in Treatment of Vitiligo: A Pilot Study.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(269): 2309-14

1- Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Bahareh Ebrahimi, Email: dr.bebrahimi@yahoo.com