

## مقایسه‌ی بهبودی مبتلایان به Vitiligo فعال در درمان با PUVa Therapy موضعی به تنهایی، PUVA Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین D خوراکی و PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B<sub>۱۲</sub> خوراکی

فریبا ایرجی<sup>۱</sup>، الهه هفت برادران<sup>۲</sup>، سمیه دواشی<sup>۳</sup>، آزاده ذوالفقاری باغبادرانی<sup>۴</sup>، صفورا بکایی جزئی<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** Vitiligo نوعی اختلال اکتسابی چند عاملی محسوب می‌شود که درمان‌های متفاوتی برای آن مطرح شده است و این درمان‌ها همگی عوارض ناخواسته و نامطلوبی را در پی دارند. Vitiligo یک بیماری خودایمن است و با بیماری‌های خودایمنی دیگری مانند هیپوتیروئیدی، هیپرتیروئیدی، آرتریت روماتوئید، دیابت ملیتوس و ... همراهی دارد که در آن‌ها کمبود ویتامین D و B<sub>۱۲</sub> مطرح می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی میزان پاسخ به درمان و بهبودی در بیماران دریافت‌کننده‌ی ویتامین D و B<sub>۱۲</sub> خوراکی انجام شد.

**روش‌ها:** ۶۰ بیمار مبتلا به Vitiligo فعال به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. گروه اول به مدت ۶ ماه PUVa therapy موضعی دریافت کردند. گروه دوم در ۲ ماه ابتدایی PUVa therapy همراه با قطره‌ی خوراکی ویتامین D<sub>۲</sub> روزی ۱ سی‌سی و ۴ ماه بعد فقط PUVa therapy دریافت نمودند. در گروه سوم در ۲ ماه ابتدایی، PUVa therapy همراه با قطره‌ی ویتامین D<sub>۲</sub> و قرص‌های زیرزبانی ویتامین B<sub>۱۲</sub> روزانه یک عدد و ۴ ماه بعد فقط PUVa therapy انجام گرفت. میزان بهبودی و عوارض جانبی در ماه سوم و ششم درمان با استفاده از شاخص VAS (Vitaligo Area Scoring Index) ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** متوسط تغییرات مساحت ضایعه و وسعت در هر یک از سه گروه مورد بررسی در زمان‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت. خارش و اریتم در چند بیمار مشاهده گردید.

**نتیجه‌گیری:** میزان کاهش وسعت و مساحت ضایعات در گروه مصرف ویتامین D نسبت به گروه شاهد بیشتر بود که این نتیجه، مطرح‌کننده‌ی نقش ویتامین D در پیشگیری از پیشرفت بیماری Vitiligo فعال می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** Vitiligo، ویتامین D، ویتامین B<sub>۱۲</sub>، درمان

**ارجاع:** ایرجی فریبا، هفت برادران الهه، دواشی سمیه، ذوالفقاری باغبادرانی آزاده، بکایی جزئی صفورا. مقایسه‌ی بهبودی مبتلایان به Vitiligo فعال در درمان با PUVa therapy موضعی به تنهایی، PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین D خوراکی و PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B<sub>۱۲</sub> خوراکی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۶): ۱۷۰۵-۱۶۹۹

### مقدمه

Vitiligo نوعی اختلال اکتسابی چند عاملی است (۱) که خود را با ماکول‌ها و قطعات (Patch) دپیگمانته و سفید رنگ پوست نشان می‌دهد و از فقدان یا کاهش سلول‌های ملانوسیت فونکشنال اپیدرم و

گاهی فولیکول‌های مو ناشی می‌شود (۲). Vitiligo حدود ۵-۲ درصد جمعیت معمول جهان را درگیر می‌کند و ممکن است در هر زمانی از زندگی، اندکی بعد از تولد تا اواخر عمر ظاهر شود، اما میانگین سن بروز بیماری به طور تقریبی در

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

در PUVA therapy موضعی بر خلاف PUVA therapy خوراکی، بیمار دز جمعی کمتری از اشعه دریافت می‌کند و علاوه بر آن، فاقد توکسیسیته سیستمیک و چشمی و عوارض گوارشی است، اما عوارضی همچون اریتم در محل ضایعات، واکنش فتوتوکسیک، بروز تاول، خارش و هیپرپیگمانتاسیون اطراف ضایعه برای آن ذکر شده است. گرچه نتایج مطالعات، متوسط ریپگمانتاسیون را پس از دریافت PUVA therapy بیشتر از ۵۰ درصد تخمین زده‌اند، اما میزان بهبودی بسته به شاخص‌هایی مانند سن بیمار، نوع Vitiligo، فتوتیپ پوست، محل ضایعات و... بسیار متفاوت است (۱۵).

به طور کلی، روش‌های ارزیابی ضایعات بسیار متفاوت هستند و در واقع، روش استاندارد واحدی وجود ندارد. روش‌های ذهنی درصد بهبودی را از طریق معاینه‌های بالینی و مقایسه‌ی فتوگراف‌های سریال تهیه شده از ضایعات در زمان‌های مختلف درمان ارائه می‌دهند. شاخص Vitiligo Area Scoring Index (VASI) یک روش نیمه عینی و اسپکتروفوتومتری، کالریتری و آنالیز تصاویر توسط بعضی نرم‌افزارها از جمله روش‌های عینی هستند. VASI که به لحاظ مفهوم از شاخص Psoriasis Area and Severity Index (PASI) اقتباس شده است، یک روش استاندارد، حساس و کمی محسوب می‌شود که درصد دیپگمانتاسیون یا ریپگمانتاسیون و وسعت ضایعه را اندازه‌گیری می‌کند. در این شاخص، بدن به پنج منطقه شامل دست‌ها، پاها، اندام فوقانی (شامل آگزیلا هم می‌شود)، اندام تحتانی (شامل ناحیه‌ی اینگوئینال باسن‌ها هم می‌شود) و تنه تقسیم می‌شود. ناحیه‌ی سر و گردن در ارزیابی کلی قرار نمی‌گیرند (۱۸-۱۶).

با توجه به این که Vitiligo یک بیماری خودایمنی محسوب می‌شود و با بیماری‌های خودایمنی دیگری مانند هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی، سندرم Sjogren، مالتیپل اسکلروزیس، آرتریت روماتوئید و دیابت ملیتوس همراهی دارد (۱۹) و در این بیماری‌ها کمبود ویتامین D و مقاومت به آن و همچنین، کمبود ویتامین B مطرح می‌باشد (۲۲-۲۰) و با عنایت به عوارض نامطلوب درمان‌های مطرح برای Vitiligo (۱۵) و این که درمان Vitiligo هنوز یک موضوع تحقیقاتی می‌باشد؛ چرا که درمان‌های فعلی کارایی ضعیفی داشته‌اند (۲۳) و نیز در برخی مطالعات گذشته، اثر آنالوگ‌های ویتامین D موضعی در افزایش پیگمانتاسیون در بیماری‌های دیگر مانند پسوریازیس مشاهده شده است (۲۴)؛ مطالعه‌ی حاضر به منظور ارزیابی میزان پاسخ به درمان و بهبودی در بیماران دریافت‌کننده‌ی ویتامین‌های D و B<sub>۱۲</sub> خوراکی انجام گرفت.

### روش‌ها

در این مطالعه‌ی بالینی تصادفی، ۶۰ نفر از مبتلایان به Vitiligo

سن ۲۰ سالگی اتفاق می‌افتد (۱). بدون هیچ تفاوت نژادی، منطقه‌ای و جنسیتی (۳)، Vitiligo علاوه بر تأثیر ظاهری، از نظر روانی نیز اثرات نامطلوبی دارد (۴).

بیشتر بیماران آغاز بیماری خود را به حوادث استرس‌زایی همچون تصادف رانندگی، از دست دادن شغل، تغییرات هورمونی مانند بارداری، مرگ یکی از اعضای خانواده، آفتاب سوختگی شدید، تماس با بوتیل فنول در خانه یا محیط کار و سوختگی یا بیماری شدید نسبت می‌دهند (۷-۵).

در مورد مکانیسم ایجاد بیماری، سه تئوری اصلی وجود دارد. تئوری اول اظهار می‌دارد که پایانه‌های عصبی در پوست ماده‌ای شیمیایی ترشح می‌کنند که برای ملانوسیت‌ها سمی است. تئوری دوم معتقد است که ملانوسیت‌ها به طور ساده و خودبه‌خودی تخریب می‌شوند و تئوری سوم بیماری را خودایمنی می‌داند که بنا بر آن، سیستم ایمنی ملانوسیت‌ها را مورد هدف قرار می‌دهد و آنتی‌بادی‌هایی علیه آن‌ها تولید می‌کند که در خون ۵۰ درصد بیماران با شدت بیماری خفیف و در ۹۳ درصد بیماران با دیپگمانتاسیون شدید قابل تشخیص است (۸). عامل دیگر ایجاد بیماری Vitiligo، ژنتیک است. گرچه بیشتر موارد بیماری به صورت اسپورادیک (انفرادی) اتفاق می‌افتد، اما حدود ۲۰ درصد بیماران دارای یک یا چند فامیل درجه‌ی یک مبتلا به Vitiligo هستند (۹).

شایع‌ترین تظاهر بیماری، ماکول‌ها و قطعات آملانوتیک به رنگ شیری یا سفید گچی است که با پوست طبیعی احاطه شده است و بیشتر نواحی باز بدن مانند دست و صورت را درگیر می‌کند (۱۰). با توجه به اتیولوژی‌های مختلفی که برای Vitiligo مطرح است، درمان‌های متفاوتی همچون PUVA therapy موضعی، NB-UVB (Narrowband UVB)، کورتیکواستروئید موضعی و خوراکی، لوامیزول خوراکی و متعادل‌کننده‌های سیستم ایمنی موضعی مانند پیمکرولیموس برای آن به کار می‌رود (۱۱). درمان ترکیبی از جمله کورتیکواستروئید به همراه ۵-FU می‌تواند میزان بهبودی را افزایش دهد (۱۲). با توجه به کارآمد بودن شیوه‌ی NB-UVB که درمان انتخابی محسوب می‌شود، درمان خط دوم در Vitiligo‌ی ژنرالیزه بالغین، پوواترپی (PUVA therapy) است؛ اگرچه این درمان تا چند سال پیش به عنوان درمان استاندارد طلایی در نظر گرفته می‌شد (۱۴-۱۳). مطالعات میکروسکوپ نوری حاکی از آن است که PUVA therapy، منجر به هیپرتروفی و پرولیفراسیون ملانوسیت‌های فولیکولار غلاف خارجی فولیکول مو و ملانوسیت‌های حواشی ضایعات Vitiligo می‌شود و در نتیجه‌ی آن، این ملانوسیت‌های فعال شده به اپیدرم نواحی دیپگمانته مهاجرت می‌کند و باعث افزایش پیگمانتاسیون می‌شود (۱۱).

ضایعات قبل و بعد از دریافت درمان و همچنین، در هر گروه نسبت به دو گروه دیگر با استفاده از قانون ۹، VASI و فتوگرافی توسط دو پزشک غیر آگاه از طرح مورد ارزیابی قرار گرفت. VASI برای کل بدن شامل برآیند VASI‌های هر منطقه است.

$$VASI = [\text{Hand units}] \times \text{Residual depigmentation}$$

برای هر منطقه (۰-۱۰۰ = محدوده‌ی ممکن)، یک Hand unit شامل ۱ درصد از سطح بدن است که معادل تمام کف دست و کف سطح انگشتان می‌باشد و در واقع، راهنمایی برای تخمین درصد درگیری Vitiligo در هرمنطقه را نشان می‌دهد. وسعت Residual depigmentation با درصدهای ۰، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۰۰ بیان می‌گردد. عدد ۱۰۰ نشانه‌ی عدم وجود هر گونه پیگمانتاسیون است. در درصد ۹۰، لکه‌های پیگمانتاسیون وجود دارند. در درصد ۷۵، میزان دیپگمانتاسیون از پیگمانتاسیون بیشتر است. در درصد ۵۰، میزان دیپگمانتاسیون با پیگمانتاسیون برابر می‌باشد. در درصد ۲۵، میزان پیگمانتاسیون از دیپگمانتاسیون بیشتر است. در درصد ۱۰ نیز لکه‌های دیپگمانته وجود دارد و در درصد ۰ هیچ گونه دیپگمانتاسیونی وجود ندارد (۲۰-۱۹، ۲). معیارهای ارزیابی درمان Vitiligo بر اساس VASI در ادامه آمده است.

VASI score > -۵۰ Very Much worse

VASI score -۲۵ تا -۵۰ = Much worse

VASI score -۱۰ تا -۲۵ = Worse

Change in VASI score grade

VASI score = -۱۰ تا ۰ Minimally worse

VASI score ۰ تا +۱۰ = Minimally improved

VASI score +۱۰ تا ۲۵ = Improved

VASI score +۲۵ تا ۵۰ = Much improved

VASI score > +۵۰ Very much improve

داده‌های توصیفی با استفاده از جداول و نمودار و داده‌های تحلیلی با استفاده از آزمون ANOVA و آنالیز کواریانس در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

**تعیین و مقایسه‌ی میانگین تغییر مساحت ضایعه در سه گروه مورد بررسی در ماه‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران:** یافته‌های مربوط به تعیین و مقایسه‌ی میانگین مساحت ضایعه در بیماران هر سه گروه نشان داد که در هر بار مراجعه‌ی بیماران، میانگین تغییر مساحت ضایعه در سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ). در مقایسه‌ی میان میانگین گروه‌های مورد مشاهده شد که تنها میان گروه

مراجعه کننده به مرکز تحقیقات پوست و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۴ انتخاب شدند. معیارهای ورود نمونه‌ها به مطالعه شامل داشتن Vitiligo‌ی فعال، سن ۱۲ تا ۶۰ سال، عدم بارداری یا شیردهی، عدم ابتلا به Vitiligo‌ی آکرال، عدم سابقه‌ی نفرولیتیز (سنگ کلیه) شدید و حساسیت مفرط به ویتامین‌های D یا B<sub>۱۲</sub>، وسعت درگیری بیماری طبق قانون ۹ کمتر از ۲۰ درصد باشد و عدم ممنوعیت مصرف متوکسالن بود. در صورت عدم تمایل یا عدم توانایی در همکاری و باردار شدن بیمار در حین طرح، نمونه از مطالعه خارج شد. نمونه‌گیری به روش ساده انجام گرفت.

پس از شرح فواید و مضرات و اهداف مطالعه، از تمام بیماران رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید. سپس بیماران به صورت تصادفی به سه گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. در گروه اول، بیماران به مدت ۶ ماه تحت درمان با PUVa therapy موضعی قرار گرفتند. در گروه دوم، بیماران در ۲ ماه ابتدایی هم‌زمان با دریافت درمان اصلی PUVa therapy موضعی، قطره‌ی خوراکی ویتامین D<sub>۳</sub> با دز ۱۰۰۰ واحد در ۱ سی‌سی (شرکت Vitabiotics، ایران) روزی ۱ سی‌سی دریافت کردند و در ۴ ماه بعد فقط درمان با PUVa therapy موضعی را انجام دادند. در گروه سوم، بیماران در ۲ ماه ابتدایی هم‌زمان با دریافت درمان اصلی PUVa therapy موضعی، قطره‌ی خوراکی ویتامین D<sub>۳</sub> و همچنین، قرص‌های زیرزبانی ویتامین B<sub>۱۲</sub> با دز ۱۰۰۰ میکروگرم (Bioclinic Naturals، کانادا) را روزانه یک عدد دریافت کردند و در ۴ ماه بعد فقط درمان با PUVa therapy موضعی را ادامه دادند. PUVa therapy موضعی با استعمال یک لایه‌ی نازک از پماد متوکسالن ۰/۱ درصد روی ضایعات انجام گردید و پس از یک فاصله‌ی زمانی ۳۰ دقیقه‌ای، ضایعات در معرض اشعه‌ی یونیزان Ultraviolet A (UVA) با شدت بالا قرار گرفتند. دز اولیه‌ی اشعه‌ی UVA، بین ۰/۱۲ تا ۰/۲۵ ژول بر سانتی‌متر مربع می‌باشد و پس از آن با توجه به فتوتیپ پوست بیمار، در هر هفته به میزان ۰/۱۲ ژول بر سانتی‌متر مربع افزایش می‌یابد. پس از ظاهر شدن اریتم متوسط و بدون علامت در ضایعات، دز اشعه در سطح کافی نگهداشته می‌شود تا اریتم حفظ گردد و سپس کرم‌های ضد آفتاب Broadpectrum روی ضایعات مالیده می‌شود. این کار دو بار در هفته برای بیمار انجام گرفت. در ابتدای مطالعه از همه‌ی بیماران فتوگرافی دیجیتالی از تمام ضایعات به عمل آمد و این کار ماه سوم و ماه ششم تکرار شد.

اطلاعات بیماران شامل اطلاعات دموگرافیک، میزان بهبودی، ضایعات و عوارض جانبی درمان (اریتم در محل ضایعات، بروز تاول و خارش) در پرسش‌نامه ثبت گردید. میزان بهبودی (دیپگمانتاسیون) ضایعات با اندازه‌گیری و مقایسه‌ی وسعت درگیری و وسعت

صورت معنی‌داری بیشتر بود. در سایر زمان‌ها میان سه گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ).

مقایسه‌ی توزیع فراوانی عارضه‌ی اریتم در بیماران سه گروه مورد مطالعه با توجه به ماه‌های مراجعه‌ی بیماران حاکی از آن بود که در تمام زمان‌های مراجعه‌ی بیماران، بین سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/050$ )؛ به گونه‌ای که در تمام زمان‌های فوق، بیشترین فراوانی بروز اریتم در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B<sub>12</sub> خوراکی نسبت به دو گروه دیگر مشاهده شد. پس از آن، فراوانی بروز عارضه‌ی اریتم در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی نسبت به گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به طور معنی‌داری بیشتر بود.

مقایسه‌ی توزیع فراوانی عارضه‌ی تاول در بیماران سه گروه با توجه به ماه‌های مراجعه‌ی آنان نشان داد که در ماه‌های اول تا سوم و در ماه ششم و هفتم مراجعه، فراوانی بروز این عارضه در میان بیماران سه گروه صفر بود. بر همین اساس، در این ماه‌ها تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت. فراوانی بروز عارضه‌ی تاول در ماه‌های چهارم و پنجم مراجعه‌ی بیماران نیز در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/050$ ). قابل توجه است که بروز عارضه‌ی تاول در این دو ماه در دو گروه Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی و مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با پوراپاری موضعی همچنان صفر بود و تنها در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B<sub>12</sub> خوراکی در ماه چهارم یک مورد (۵ درصد) و در ماه پنجم دو مورد (۱۰ درصد) ابتلا به تاول مشاهده شد.

### بحث

Vitiligo نوعی بیماری پوستی اکتسابی با لکه‌های سفید بر روی پوست که ناشی از اختلال عملکرد ملانوسیت‌ها می‌باشد، مشخص می‌شود. لکه‌های Vitiligo در هر نقطه‌ای بر روی پوست ظاهر می‌گردد، اما مکان‌های معمول درگیری اغلب اطراف سوراخ‌های بدن، ژنیتالیا و مناطق باز بدن مانند صورت و دست‌ها است. بر اساس مطالعه‌ی مروری Matin، دوره‌های محدود کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی در درمان Vitiligo محدود، درمان ایمن و مؤثری محسوب می‌شود و اغلب انتخاب اول این اختلال به شمار می‌رود. نور درمانی به شیوه‌ی UVB به عنوان درمان مؤثر و ایمنی در Vitiligoی ژنرالیزه‌ی متوسط تا شدید و انتخاب اول درمانی در این مورد است (۲۵).

تحقیقات متعددی نقش ویتامین B<sub>12</sub>، فولیک اسید و متابولیسم

مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی و گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی همراه ویتامین D خوراکی تفاوت معنی‌داری در تغییرات مساحت ضایعه وجود داشت ( $P < 0/050$ )؛ به طوری که میانگین تغییرات مساحت ضایعه در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به طور معنی‌داری کمتر از گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی بود. در تمام زمان‌ها میان سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ). لازم به ذکر است که متوسط تغییرات مساحت ضایعه نیز در هر یک از سه گروه مورد بررسی در زمان‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/050$ ).

### تعیین و مقایسه‌ی میانگین تغییر وسعت درگیری در سه گروه

**مورد بررسی در ماه‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران:** داده‌های مربوط به تعیین و مقایسه‌ی میانگین وسعت درگیری در بیماران هر سه گروه با توجه به ماه‌های مراجعه‌ی بیماران حاکی از آن بود که در هر بار مراجعه‌ی بیماران، میانگین تغییر وسعت درگیری در سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/050$ ). تنها میان گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی و گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی تفاوت معنی‌داری در میانگین تغییرات وسعت درگیری مشاهده شد ( $P < 0/050$ )؛ به طوری که میانگین تغییرات وسعت درگیری در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی بود. در تمام زمان‌های مراجعه میان سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/050$ ). قابل ذکر است که تفاوت معنی‌داری بین متوسط تغییرات وسعت درگیری در هر یک از سه گروه مورد بررسی در زمان‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران نبود ( $P > 0/050$ ). همچنین، باید اشاره کرد که سن بیماران عامل تأثیرگذاری در کنار روش درمان در تغییر وسعت درگیری بود ( $P = 0/024$ )؛ در حالی که جنسیت بیماران اثر معنی‌داری را نشان نداد ( $P > 0/050$ ).

یافته‌های مربوط به تعیین و مقایسه‌ی توزیع فراوانی عارضه‌ی خارش در بیماران سه گروه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در ماه اول، دوم، چهارم و پنجم مراجعه‌ی بیماران وجود داشت ( $P < 0/050$ )؛ به طوری که در تمام زمان‌های فوق، فراوانی بروز خارش در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین‌های D و B<sub>12</sub> خوراکی نسبت به دو گروه دیگر به

است باعث بلوغ و تمایز ملانوسیت‌ها و تنظیم افزایش یافته‌ی ملانوزن با اتصال به گیرنده‌هایی از جمله اندوتلین و c-kit شود (۲۹). اما تاکنون هیچ مطالعه‌ی علمی ارتباط مکمل‌های ویتامین D و بیماری Vitiligo را بررسی نکرده است.

در مورد ویتامین B<sub>۱۲</sub> و فولیک اسید تخمین زده می‌شود که این دو ماده نقش مؤثری در راه سنتز ملانین ایفا می‌کنند. از جمله این که بخش پتریدین و متیلن تتراهیدروفولات NN و ایجاد متیونات که وابسته به ویتامین B<sub>۱۲</sub> می‌باشد، می‌تواند در فرایند دیپگماتاسیون و یا کمرنگ شدن پوست نقش داشته باشد (۳۰).

در مطالعه‌ی Khurum و همکاران، ۱۵۰ بیمار مبتلا به Vitiligo با گروه شاهد مشابه از نظر سطح ویتامین D مقایسه شدند. نتایج پژوهش آنان تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد، اما سطح ویتامین D در مردان، بیماران دارای سنین کمتر و بیماران درمان نشده با اشعه‌ی UV پایین‌تر بود (۳۱). در تحقیق Silverberg و همکاران، بیماران مبتلا به Vitiligo و لگاریس با بیماری‌های خودایمنی همراه، سطح پایین‌تری از ویتامین D را گزارش نمودند. بنابراین، غربالگری ویتامین D در مبتلایان به Vitiligo به منظور پیشگیری از بیماری‌های خودایمنی ضروری به نظر می‌رسد (۲۲).

در این مطالعه میزان کاهش وسعت و مساحت ضایعات در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین D نسبت به گروه شاهد بیشتر بود و از طرف دیگر، بازگشت بیماری گزارش نشد که می‌تواند مطرح‌کننده‌ی نقش ویتامین D در پیشگیری از پیشرفت بیماری Vitiligo فعال باشد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه‌ی دانشجویی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۳۹۰۳ می‌باشد و با همکاری مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و شرکت ویتا آریا اجرا گردید.

هموسیستئین را در Vitiligo بررسی کرده‌اند. در مطالعه‌ی Karadag و همکاران، تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین B<sub>۱۲</sub> در بیماران مبتلا به Vitiligo نسبت به گروه شاهد وجود داشت، اما سطح فولیک اسید تفاوتی را نشان نداد. با توجه به شواهد، یک احتمال پاتوژنیک مشترک بین Vitiligo و کمبود ویتامین B<sub>۱۲</sub> وجود دارد (۲۶). در پژوهش Don و همکاران، ۹ بیمار مبتلا به Vitiligo فعال در حال پیشرفت به مدت ۲-۳ بار در هفته تحت درمان Broadband UVB قرار گرفتند و همراه با آن، قرص ویتامین C با دز ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، ویتامین B<sub>۱۲</sub> با دز ۱۰۰۰ میکروگرم دو بار در روز و فولیک اسید ۵ میلی‌گرم دو بار در روز مصرف کردند و توسط روش فتوگرافی و بررسی شاخص سطح بدن ارزیابی شدند. نتایج مطالعه‌ی آنان نشان داد که پیشرفت بیماری در تمام بیماران متوقف شد و ریپگماتاسیون بیش از ۵۰ درصد رخ داد (۲۷). نقش واقعی ویتامین‌ها هنوز مورد ابهام است، اما نتایج مطالعات نشان داده است که بیماران مبتلا به Vitiligo با کمبود سطح ویتامین پس از درمان، ریپگماتاسیون بهتری را نشان می‌دهند. در پژوهش Don و همکاران سطح ویتامین قبل از درمان اندازه‌گیری نشده بود (۲۷).

در مطالعه‌ی Gorman و همکاران، نقش ویتامین D در کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های پسروریازیس و Vitiligo با مهار پرولیفراسیون و القای تمایز کراتینوسیت‌ها در ضایعه مشخص گردید و راه دیگر نقش ویتامین D موضعی، کاهش التهاب پوستی با تنظیم سلول‌های ایمنی در پوست و غدد لنفاوی پوست می‌باشد (۲۸). در پژوهش Juzeniene و همکاران مطرح شد که ترکیب ویتامین D موضعی به تنهایی یا در ترکیب با شیوه‌ی UVB در درمان Vitiligo مؤثر است. درمان ویتامین D موضعی به تنهایی در درمان Vitiligo تأثیری ندارد و اطلاعات متناقضی در مورد اثربخشی درمان ترکیبی آنالوگ‌های ویتامین D با نور درمانی وجود دارد. ویتامین D ممکن

### References

- Bologna JL, Orlow SJ. Melanocyte biology. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. Philadelphia, PA: Saunders; 2012. p. 913.
- Alghamdi KM, Kumar A, Taieb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(12): 1463-71.
- Huggins RH, Schwartz RA, Janniger C. Vitiligo. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriatic 2005; 14(4): 137-5.
- Bonotis K, Pantelis K, Karaoulanis S, Katsimaglis C, Papaliaga M, Zafiriou E, et al. Investigation of factors associated with health-related quality of life and psychological distress in vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1): 45-9.
- Manga P, Elbuluk N, Orlow SJ. Recent advances in understanding vitiligo. F1000Res 2016; 5.
- Namazi MR. Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected? Pigment Cell Res 2007; 20(5): 360-3.
- Silverberg JI, Silverberg NB. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease. Cutis 2015; 95(5): 255-62.
- Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. Autoimmun Rev 2007; 6(3): 138-42.
- Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. Pigment Cell Res 2007; 20(4): 271-8.

10. Grimes PE. New insights and new therapies in vitiligo. *JAMA* 2005; 293(6): 730-5.
11. Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003263.
12. Shahmoradi Z, Mokhtari F, Faghihi G, Adibi N. Comparing the efficacy of topical clobetasol 0.05% plus 5FU 5% cream vs. topical clobetasol 0.05% alone in treatment of vitiligo. *J Res Med Sci* 2012; 17(Spec 1): S17-S23.
13. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(3): 167-81.
14. Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York, NY: Plenum Medical Book Company; 1983. p. 163-310.
15. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. New insights on therapy with vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo. *Med Res Rev* 2009; 29(3): 514-46.
16. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27(5): 261-77.
17. Koh MJ, Mok ZR, Chong WS. Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol* 2015; 32(2): 192-7.
18. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2): 274-8.
19. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract* 2011; 2011: 750342.
20. Sahni K, Parsad D, Kanwar AJ, Mehta SD. Autologous noncultured melanocyte transplantation for stable vitiligo: can suspending autologous melanocytes in the patients' own serum improve repigmentation and patient satisfaction? *Dermatol Surg* 2011; 37(2): 176-82.
21. 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.
22. Silverberg JL, 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 Acad Dermatol* 2010; 62(6): 937-41.
23. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(1): 222-34.
24. Parsad D, Kanwar AJ. Topical vitamin D analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22(4): 487-8.
25. Matin R. Vitiligo in adults and children. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011.
26. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(1): 62-4.
27. Don P, Iuga A, Dacko A, Hardick K. Treatment of vitiligo with broadband ultraviolet B and vitamins. *Int J Dermatol* 2006; 45(1): 63-5.
28. Gorman S, Judge MA, Hart PH. Immune-modifying properties of topical vitamin D: Focus on dendritic cells and T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2): 247-9.
29. Juzeniene A, Grigalavicius M, Juraleviciute M, Grant WB. Phototherapy and vitamin D. *Clin Dermatol* 2016; 34(5): 548-55.
30. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(5): 369-72.
31. Khurram H, Alghamdi KM. The relationship between the serum level of vitamin D and vitiligo: A controlled study on 300 subjects. *J Cutan Med Surg* 2016; 20(2): 139-45.

## Comparing the Improvement of Unstable Vitiligo in Patients Treated by Topical PUVA-Therapy Alone, Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D, and Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D and Vitamin B<sub>12</sub>

Fariba Iraj<sup>1</sup>, Elaheh Haftbaradaran<sup>2</sup>, Somayeh Davashi<sup>3</sup>, Azadeh Zolfaghari-Baghbaderani<sup>4</sup>, Safoora Bokaii-Jazi<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Vitiligo is an acquired multifactorial disorder. Different treatments are used for it and all of them have adverse side-effects. Vitiligo is an autoimmune disease associated with other autoimmune diseases such as hypothyroidism, hyperthyroidism, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, and so on. In these diseases, deficiency of vitamin D and B<sub>12</sub> are proposed. So in this study, treatment response and remission in patients taking oral vitamin D and B<sub>12</sub> was administered.

**Methods:** 60 patients with active vitiligo were randomly divided into three groups. Group I received topical PUVA for 6 months; group II received topical PUVA and 1 cc oral drops of vitamin D<sub>3</sub> daily for 2 months, and then topical PUVA alone for following 4 months; and group III received topical PUVA and 1 cc oral drops of vitamin D<sub>3</sub> daily and sublingual tablets of vitamin B<sub>12</sub> daily for 2 months, and then treated with topical PUVA for following 4 months. Cure rate and side effects were evaluated using Vitiligo Area Scoring Index (VASI) at the third and sixth months.

**Findings:** In each of the three treated groups at different times, the average changes in the area and extent of the lesion were not significantly different. Pruritus and erythema occurred in some patients.

**Conclusion:** In this study, the reduction in the extent and area of lesions in the group receiving vitamin D compared to the control group were higher that indicated the role of vitamin D in preventing progression of active vitiligo.

**Keywords:** Vitiligo, Vitamin D, Vitamin B<sub>12</sub>, Treatment

**Citation:** Iraj F, Haftbaradaran E, Davashi S, Zolfaghari-Baghbaderani A, Bokaii-Jazi S. Comparing the Improvement of Unstable Vitiligo in Patients Treated by Topical PUVA-Therapy Alone, Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D, and Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D and Vitamin B<sub>12</sub>. J Isfahan Med Sch 2017; 34(416): 1699-705.

1- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Student of Medicine, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

5- Student of Pharmacy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Elaheh Haftbaradaran, Email: elahe\_md2003@yahoo.com