

Vitiligolu Hastalarda Serum Vitamin B₁₂ ve Folik Asit Düzeyleri

SERUM LEVELS OF VITAMIN B₁₂ AND FOLIC ACID IN PATIENTS WITH VITILIGO

Özer ARICAN*, Kadriye KOÇ*, Ramazan KUTLUK*, Lütfiye ERSOY**

* Uz.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Kliniği,

** Doç.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Kliniği, Şefi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Vitiligo etyolojisi hâlen karanlık olan ve depigmentasyonla seyreden dermatolojik hastalıklardan biridir. Bu çalışmada hastalığın etyolojisinde ya da klinik seyrinde vitamin B₁₂ ve folik asitin serumdaki düzeylerinin düşüklüğünün rol alıp almadığını araştırdık.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Sağlık Bakanlığı İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Kliniği (1998-2000).

Materyal ve Metod: Yaşları 2-71 arasında değişen, 57'si kadın ve 51'i erkekten oluşan 108 vitiligo hastasının ve benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösteren 103 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Vitiligolu hastaların serum vitamin B₁₂ düzeyleri ortalaması 323.03±156.07 pg/ml bulundu ve bu değer kontrol grubunun ortalamasından (446.60±360.01 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (p=0.001). Hastalığın süresi, tipi ve aktivasyonu ile bir korelasyon tespit edilemedi. Serum folik asit değerleri ortalaması 8.684±4.215 ng/ml olarak bulunmuş olup kontrol grubunun ortalaması (8.242±3.885 ng/ml) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.429).

Sonuç: Birbirlerinin metabolizmaları üzerinde ve aynı zamanda tirozin ile melanin sentezinde etkileri olan bu iki vitaminin hücre içi düzeylerinin pigmentasyona etkileri araştırılmaya devam edilmelidir. Serum vitamin B₁₂ düzeylerini çok düşük bulmamızdan dolayı da kesin kanıtlar elde edilinceye kadar bu vitaminler vitiligoda tedaviye eklenebilir.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo, Vitamin B₁₂, Folik asit

T Klin Dermatoloji 2003, 13:4-10

Summary

Background and Objective: Vitiligo is one of the dermatological diseases with an unknown etiology and leads to depigmentation of the skin. In this study, we searched to determine whether there is a role of the lower levels of serum vitamin B₁₂ and folic acid in the etiology or the clinical progression of the disease.

Place of the Study: Ministry of Health, Istanbul Haseki Education and Research Hospital, Dermatology and Venereology Clinic (1998-2000).

Materials and Methods: The levels of serum vitamin B₁₂ and folic acid were studied in 108 patients with vitiligo, (51 male, 57 female) whose ages ranged from 2 to 71 and 103 healthy control group with the same age and sex distribution.

Results: The mean serum levels of vitamin B₁₂ was 323.03±156.07 pg/ml in the patients with vitiligo. When this mean was compared with control group (446.60±360.01 pg/ml) statistically, a significant difference was found (p=0.001). No correlation could be obtained with regard to type, activation and progress of the disease. The mean serum levels of folic acid was found as 8.684±4.215 ng/ml and there was no significant difference with control group (8.242±3.885 ng/ml) (p=0.429).

Conclusion: These two vitamins which affect each others metabolisms and also effect the synthesis of tyrosine and melanin, should be continued to be searched for their effects on pigmentation. These vitamins can be added to the treatment of vitiligo, since we found low vitamin B₁₂ serum levels, until exact proofs would be obtained.

Key Words: Vitiligo, Vitamin B₁₂, Folic acid

T Klin J Dermatol 2003, 13:4-10

Kısaltmalar: SFA: Serum Folik Asit, FA: Folik Asit, SVB₁₂: Serum Vitamin B₁₂, VB₁₂: Vitamin B₁₂, 6-BH₄: 6-Tetrahidrobiopterin, 7-BH₄: 7-Tetrahidrobiopterin

Vitiligo; edinsel ya da kalıtsal olabilen, tüm dünyada sık görülen, ilerleyici ve her yaş grubu-

nu etkileyebilen bir pigment bozukluğu hastalığıdır. Klinik olarak; iyi sınırlı, değişik büyüklük ve lokalizasyonlarda, süt beyazı renginde, genellikle simetrik, bazen unilateral ve dermatomal dağılım da gösterebilen maküllerle karakterizedir (1-3).

Vitiligonun insidansı %0.14-8.8 arasında değişen oranlarda bildirilmekle birlikte, genel olarak toplumda %1-2 arasında görüldüğü kabul edilmektedir (3). Ülkemizde ise dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %0.15-0.323'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (4,5).

Vitiligo ile Vitamin B₁₂ (VB₁₂) eksikliği ya da pernisiyöz anemi birliktelikleri uzun zamandan beri bilinmektedir. Pernisiyöz anemi, yaygın olmayan bir hastalık olmakla birlikte vitiligolu hastalarda artmış sıklıkla gözlenir. Aynı zamanda pernisiyöz anemili hastaların %1.6-10.6'sında da vitiligo bulunduğu bildirilmiştir (3).

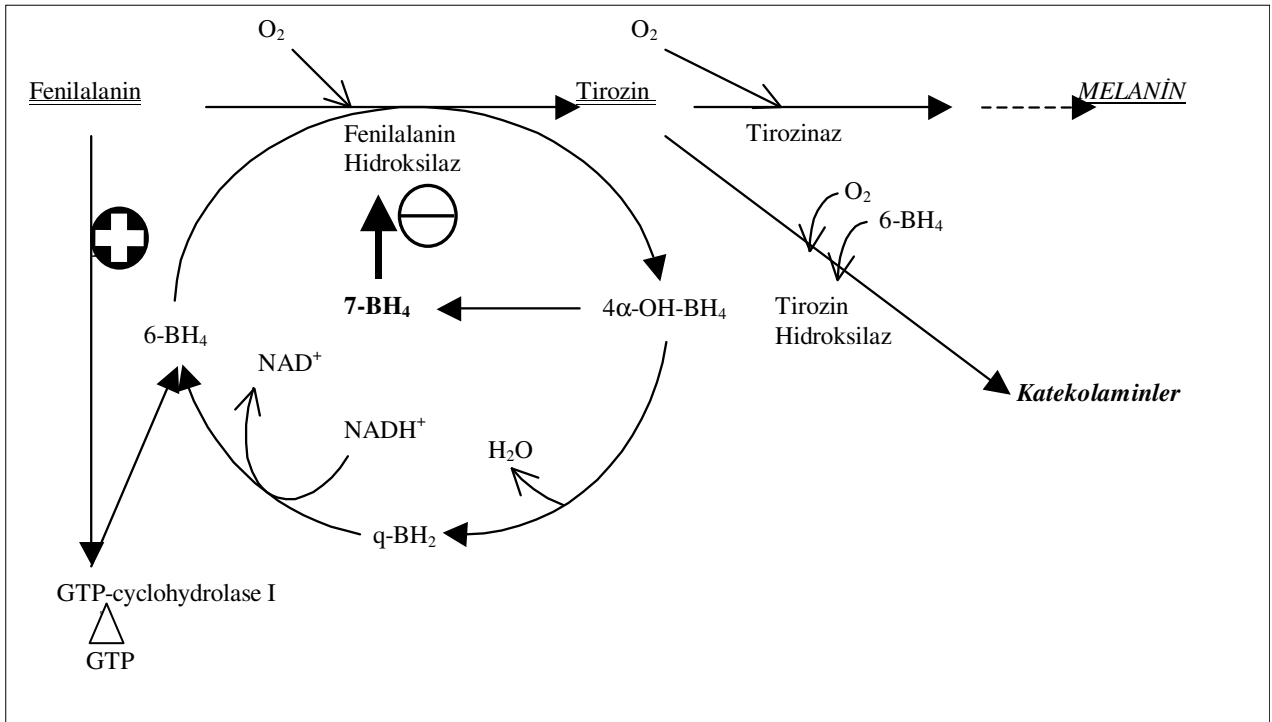
DNA ve RNA sentezinde gerekli olan metioninin hücre içinde oluşumu için gerekli olan VB₁₂'nin eksikliğinde bunların sentezleri bozulmaktadır. Folik Asit (FA) de DNA ve RNA sentezi için gerekli bir diğer kofaktördür. Bu iki vitaminin hücredeki metabolizmaları iç içe geçmiş olarak birbirini etkilemektedir. Öyle ki, bu iki vitamenden birinin yokluğu DNA ve RNA sentezinin bozulması için yeterli olmaktadır (6). Tirozin, melanin sentezinin ilk basamağında yer alan ve fenilalanininden

sentezlenen bir amino asittir. Fenilalaninin tirozine dönüşmesinde pteridin içeren FA'nin de rolü vardır. Schallreuter ve arkadaşları, Şekil 1'de özetlenen mekanizma ile vitiligoda GTP-cyclohyrolase I aktivitesinin artması sonucu, sentezi artan 7-BH₄'in fenilalanin hidroksilazı inhibe ettiğini ve bunun da depigmentasyonun sebebi olabileceğini iddia etmişlerdir (7,8).

Son yıllardaki bazı yayınlarda vitiligo ile bu iki vitaminin serumdaki eksikliğinin bağlantısından söz edilmekteydi. Biz de bu çalışmamızda hastanemize başvuran 108 Vitiligo hastasının SVB₁₂ ve SFA değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. Böylece bu hastalığın etyopatogenezinde ya da seyrinde bu iki vitaminin eksikliğinin rolü olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma 1998-2000 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Kliniği'ne başvuran 108 vitiligo hastası ile yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuna uygun olacak şekilde seçilen 103 sağlıklı kontrol grubu ile yapıldı.



Şekil 1. De novo olarak fenilalanininden tirozin sentezinde 6-BH₄ döngüsünün şematizasyonu. Vitiligoda artan 7-BH₄ fenilalanin hidrosilazı inhibe etmekte, bunun sonucunda biriken fenilalanin GTP-cyclohydrolase I'i indüklemektedir. Bu da 6-BH₄ oluşumunu hızlandırarak artan 7-BH₄ üretimine ve depigmentasyona neden olmaktadır (7).

Vitiligo tanısı klinik olarak konuldu. Hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlama yaşı, süresi, aktivitesi, tipi, vücutta ilk başlama yeri, aile anamnezleri not edildi. Hastaların diabetes mellitus Tıp I-II, tiroid hastalıkları ve hematolojik hastalıklar açısından öz ve soy geçmişleri sorgulandı ve gerekli rutin tam kan sayımları, hormon ve biyokimyasal tahlilleri ile FA ve VB₁₂ serum değerlerine bakıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun vitamin düzeylerini etkilediği bilinen sistemik (büyüme-gelişme geriliği, pernisiyöz veya megaloblastik anemi, celiac sprue, malabsorbsiyon, gastrik ve ileal rezeksiyon, beslenme bozukluğu, nöropati vb.) ya da kutanöz (akral hiperpigmentasyon, yaygın psoriasis, eritrodermi vb.) bir hastalığının ve fazla miktarda alkol, son üç ay boyunca multivitamin ve özellikle FA'in metabolizmasını etkilediği bilinen trimetoprim, barbütirat, fenitoin, metotreksat, siklosporin gibi ilaçların alınımının olmamasına dikkat edildi.

Hastaların 57 (%52.8)'si kadın, 51 (%47.2)'i erkekti ve yaşları 2-76 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.19±16.36 idi. Hastalık süreleri ise 1 ay ile 42 yıl arasında değişmekteydi ve hastalık başlangıcı da 6 ay ile 75 yaşları arasındaydı. Hasta ve kontrol grubu yaş ve beslenme alışkanlıklarının nisbeten benzer olacağı düşünülerek dört gruba ayrıldı. Onbeş yaş ve altı "Çocuk Yaş Grubu", 16-30 yaşları arasındakiler "Genç Yaş Grubu", 31-45 yaşları arasındakiler "Orta Yaş Grubu", 46 ve üstü yaşlar ise "İleri Yaş Grubu" olarak değerlendirildi. Bahsi geçen yaş grubu dağılımı esas alındığında hasta ve kontrol grubundaki olgu sayıları sırası ile 20-19, 37-39, 35-26 ve 16-19 idi. Hastalar son üç ayda lezyon çıkışı olup olmamasına göre aktif ve non-aktif (durağan) olarak ayrılırken, lezyon dağılımının lokalize-generalize-üniversal ve segmental olmasına göre de değerlendirildi. Buna göre 40'ı erkek olmak üzere 85 hasta aktif olarak nitelendirildi. Toplam 23 olan durağan hastaların da 11'i erkek, 12'si kadındı. Hastalığın tiplerine dayanılarak yapılan değerlendirmede ise 56 generalize, 44 lokalize, 4 segmental ve 4 üniversal olgu saptandı.

Kontrol grubu ise, yaşları 4 ile 72 arasında de-

ğişmekte olan (ortalaması:30.03±15.70), 55 (%53.4) kadın ve 48 (%46.6) erkekten oluşmaktaydı.

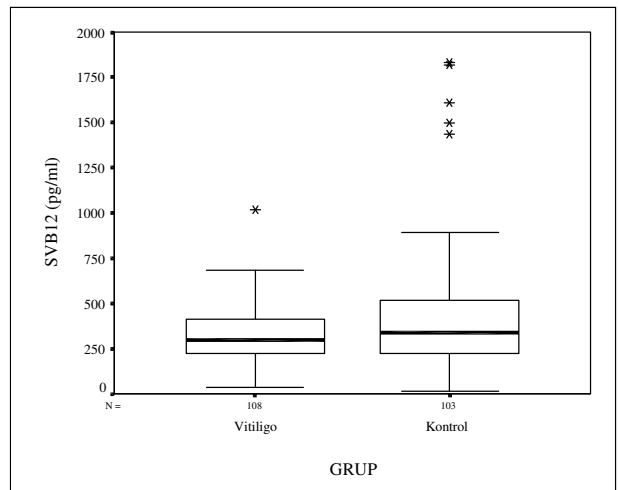
Tüm hastalar ve kontrol grubundan sabah 08:30-11:00 saatleri arasında alınan açlık venöz kanları biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum VB₁₂ ve FA düzeyleri BIOBAC CHEMILUMINESCENCE (ACS) kullanılarak; BAYER firmasından elde edilen VB₁₂ kiti (Katalog No:104518) ve FA kiti (Katalog No:672215000) ile ölçüldü. SVB₁₂ düzeyi için 220-1132 pg/ml, SFA düzeyi için de 3-17 ng/ml arası normal değerler olarak kabul edildi.

İstatistik hesaplamalar SPSS 10.0 paket programı ile bilgisayarda yapıldı ve ki-kare, t test ve tek yönlü anova varyans analizi kullanılırken, p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Hastalarımızın yaş (p=0.672) ve cinsiyet (p=0.928) dağılımları ki-kare testi ile değerlendirilerek kontrol grubu ile fark olmadığı saptandı.

SVB₁₂ değerlerinin ortalaması vitiligo grubunda 323.03±156.07 pg/ml (35-1018, SH=15.07) idi. Kontrol grubunun değeri olan 446.60±360.01 pg/ml (16-1833, SH=35.47) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptandı (p=0.001, t=3.259) (Grafik 1).



Grafik 1. Her iki grupta SVB₁₂ değerlerinin dağılımının kutu grafiklerle gösterilmesi (N: Olgu sayısı, *: Standart sapmanın üç katından daha yüksek değerler).

Yaşa dayalı gruplar arasında da yapılan varyans analizinde SVB₁₂ değerleri açısından değişen oranlarda istatistiksel farklar ortaya çıktı (p<0.001) (Tablo 1). Gruplar arasında yapılan karşılıklı değerlendirilmede ise genç (p=0.0028) ve orta (p=0.001) yaş gruplarında kontrollerine göre oldukça anlamlı düşük değerler mevcuttu.

Yapılan varyans analizlerinde cinsiyete (p=0.207) ve aktiviteye göre (p=0.132) anlamlı farklılara rastlanmadı. Hastalığın tipleri arasında da önemli bir fark yoktu (p=0.806) (Tablo 1).

SFA değerlerine gelince, vitiligolu grupta or-

talama düzey 8.684±4.215 ng/ml (2.2-28.4, SH=0.406), kontrol grubunda ise 8.242±3.885 ng/ml (2.5-24.0, SH=0.383) bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (p=0.429, t=0.792).

Yine SFA düzeyi için cinsiyete (p=0.518) ve aktiviteye göre (p=0.837) bakıldığında, bu kriterler açısından da gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı gözlemlendi. Yaş grupları (p=0.738) ve hastalık tipleri (p=0.083) arasında yapılan varyans analizlerinde de istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1. VB₁₂'ye ilişkin değerler ve istatistiksel veriler.

ALT GRUP		SVB ₁₂ Ortalaması±SD (pg/ml)				p
		N	Vitiligo	N	Kontrol	
Grupların Tümü		108	323.03±156.57	103	446.60±360.01	0.001
Cinsiyet	Kadın	57	304.98±142.19	55	418.09±286.52	0.211
	Erkek	51	343.20±170.38	48	479.27±430.03	
Yaş Grubu	0-15	20	381.25±206.42	19	341.16±170.26	<0.001
	16-30	37	290.76±140.30	39	487.10±387.40	
	31-45	35	306.37±147.66	26	588.15±457.13	
	46+	16	361.31±122.25	19	275.21±152.21	
Aktivite	Aktif	85	311.21±145.57	--	--	0.132
	Stabil	23	366.70±189.19	--	--	
Hastalığın Tipi	Generalize	56	309.23±165.20	--	--	0.806
	Lokalize	44	336.02±142.51	--	--	
	Üniversal	4	335.25±244.66	--	--	
	Segmental	4	361.00±122.28	--	--	

Tablo 2. FA'ye ilişkin değerler ve istatistiksel veriler.

ALT GRUP		SFA Ortalaması±SD (ng/ml)				p
		N	Vitiligo	N	Kontrol	
Grupların Tümü		108	8.684±4.215	103	8.242±3.885	0.429
Cinsiyet	Kadın	57	9.182±4.887	55	8.075±3.364	0.518
	Erkek	51	8.128±3.267	48	8.433±4.437	
Yaş Grubu	0-15	20	7.654±3.207	19	7.842±3.121	0.738
	16-30	37	8.576±5.025	39	8.726±4.001	
	31-45	35	9.046±4.189	26	8.431±4.531	
	46+	16	9.431±3.316	19	7.389±3.464	
Aktivite	Aktif	85	8.728±4.400	--	--	0.837
	Stabil	23	8.522±3.528	--	--	
Hastalığın Tipi	Generalize	56	8.798±4.027	--	--	0.083
	Lokalize	44	9.198±4.485	--	--	
	Üniversal	4	5.275±2.538	--	--	
	Segmental	4	4.850±1.524	--	--	

Tartışma

Etyolojisi günümüzde hâlâ karanlık olan vitiligonun SVB₁₂ düşüklüğü ile karakterize ve otoimmün bir hastalık olan pernisiyöz anemi ile birlikteliğinden bahseden çeşitli araştırmalar mevcuttur. Nitekim Allison ve Curtis, vitiligolu hastaların %4.1'inde pernisiyöz anemi saptamışlardır (9). Grunnet ve Howitz ise bu oranı %3.7 olarak bildirmişler ve aynı zamanda pernisiyöz anemili hastalarda %10.6 gibi yüksek bir sıklıkta vitiligo bulunduğunu tespit etmişlerdir (10). Howitz ve Schwartz, 102 vitiligolu hastada mide asit salgısı, VB₁₂ Emilimi ve SVB₁₂ düzeyleri ile ilgili olarak, hastaların 20'sinde aklorhidri ve 3'ünde de hipoklorhidri bulmuşlar, 20 aklorhidri olgusunun tümü bayan olan 8'inde ise pernisiyöz anemi tespit etmişlerdir (11). Dawber ise özellikle ileri yaşlarda başlayan vitiligolularda pernisiyöz aneminin daha sık görüldüğünden bahsetmiştir (12). Bleifeld ve Gehrman da içlerinde sadece 5'inde pernisiyöz anemi bulunan 54 vitiligo hastasının 1/3'ünde Schilling testi ile VB₁₂ absorpsiyonunun bozulduğunu göstermişlerdir (13). Tüm bunlar nadir bir hastalık olan pernisiyöz aneminin vitiligo ile birlikte sık görüldüğünü (3) ama vitiligoda görülen VB₁₂ eksikliğinin sadece pernisiyöz anemi ile açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Kim ve arkadaşları, 100 vitiligo hastasının SVB₁₂ ve SFA düzeylerine baktıkları çalışmalarında bunların ortalama düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı olmadığını saptamışlardır (14). Türkiye'de Doğan ve arkadaşları 32 hastayı kapsayan benzer çalışmalarında SVB₁₂ düzeyini kontrol grubunun ortalama değeri ile aynı bulurlarken, SFA düzeylerinde vitiligolu grupta oldukça anlamlı bir düşüklük tespit etmişlerdir (15). Her iki çalışmada da (14,15) bu vitaminlerin serum düzeyleri ile hastaların yaşı, hastalığın tipi, lokalizasyonu ve aktivitesi ile herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda kontrol grubuna göre özellikle genç ve orta yaş gruplarında daha belirgin olmak üzere anlamlı derecede düşük SVB₁₂ düzeylerine rastlanılmıştır. Bu vitaminin serumdaki düşüklüğü ile hastaların cinsiyeti, hastalığın tipi ve aktivitesi ile bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda SFA düzeyleri ise kontrol grubu ile

benzer bulunmuştur. Serimizde SFA düzeyini normal bulmamızı, FA'in VB₁₂ eksikliğinde hücre içerisinde duramayıp, hücre dışına kaçması ile açıklamak mümkündür (6). Dolayısıyla FA hücre içinde azalacaktır. Çalışmamızın sonuçları, vitiligoda her iki vitamin düzeyini de normal bulan Kim ve arkadaşları (14) ile sadece SFA'ini düşük bulan Doğan ve arkadaşlarının (15) bulgularıyla uyumsuzdur.

Bu iki vitamini hastalığın tedavisinde kullanan araştırmalara baktığımızda ise ilk olarak Montes ve arkadaşları 11'inde SFA, 5'inde de SVB₁₂ düzeylerini düşük buldukları 15 vitiligo hastasını VB₁₂, FA ve FA'in hücre içerisinde stabilitesini artırdığını söyledikleri askorbik asit tedavisine aldıklarında bunların 8'inde belirgin repigmentasyon gördüklerini bildirmişlerdir (16). Juhlin ve Ollsson, VB₁₂ ve FA ile güneş ışığından da yararlanarak yaptıkları çalışmalarında 100 vitiligo hastasının 64'ünde hastalığın ilerlemesinin durduğunu gözlemişlerdir. Bu hastaların 6'sında tam olmak üzere 52'sinde, özellikle güneş ışığı alan bölgelerde daha belirgin gözlenen repigmentasyon tespit etmişlerdir (17). Doğan ve arkadaşları da SFA'ini düşük üç vitiligo hastasında sadece FA ile tedavi sonucu repigmentasyon bildirmişlerdir (15). Buna karşın Kim ve arkadaşları VB₁₂ ve FA ile tedaviye aldıkları hastalarında önemli bir repigmentasyon saptamamışlardır (14). Görüldüğü gibi vitiligoda VB₁₂ ve FA'in birlikte veya tek olarak tedaviye eklendiği çalışmalar da, her iki vitaminin serum düzeylerine ait çalışmalarda olduğu gibi birbirleriyle çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu iki vitaminle tedavide önemli oranda repigmentasyon görmediklerini söyleyen Kim ve arkadaşlarından (14) farklı olarak Montes ve arkadaşları (16) askorbik asit ilavesiyle, Juhlin ve Ollsson (17) ise ayrıca güneş ışığından yararlanarak başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu arada Doğan ve arkadaşlarının (15) ise tek başına FA tedavisiyle repigmentasyon görmeleri dikkat çekici olsa da pigmentasyonun derecesi ile ilgili bir bilgi vermemişlerdir.

Her iki vitaminin gerek serum değerlerine gerekse de tedavilerine ait veriler vitiligo patogenezinde birkaç farklı mekanizmanın ya da deği-

şik metabolik yollarda farklı bozuklukların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Otoimmün bir hastalık olan pernisiyöz anemi ile birlikteliği vitiligoya da otoimmün gözüyle bakılmasına neden olmuştur. Oysa vitiligolu hastalarda pernisiyöz anemi olmadan da SVB₁₂ düzeyinin düşük bulunabilmesi ilgi çekicidir. Bahsi geçen bazı çalışmalarda SFA düzeyi de normalden düşük bulunmuştur. FA'in homosisteinden metionin sentezinde olduğu gibi VB₁₂ ile iç içe bir metabolizmaya sahip olması ve VB₁₂ eksikliklerinde hücre içi FA düzeylerinin de düşük bulunması nedeniyle bu iki vitamin birlikte ele alınmaktadır (6,15,18-20). Hücre dışından hücre içine alınan FA'in hücre içinde kalabilmesi ve tetrahidrofolata dönüşmesi için kofaktör olarak VB₁₂'ye ihtiyaç duyulmaktadır. Yani hücre içi FA metabolizmasının devam etmesi için VB₁₂ gereklidir (18-20). Diğer yandan FA'in üç ana yapısından ikisini PABA ve pteridin oluşturur. PABA yüksek dozlarda alındığında saçlarda koyulaşmaya neden olmaktadır (15). Pteridin ise fenilalaninin melanin sentezinin başlangıç maddesi olan tirozine hidroksilasyonunda görev alan bir kofaktördür. Keza, pteridin eksikliği tirozinin azalmasına ve sonuçta pigmentasyonun inhibisyonuna neden olabilmektedir (21).

Schallreuter ve arkadaşları, vitiligoda 6-BH₄ metabolizmasındaki ilk enzim olan GTP-cyclohidrolase I aktivitesinin 3-5 kat arttığını ve bunun bir taraftan keratinositlerde katekolamin sentezini arttırırken diğer taraftan da 6-BH₄'in aşırı üretimine sebep olduğunu saptamışlardır. Aşırı üretilen 6-BH₄'nin fenilalanin hidroksilazın kompetitif inhibitörü olan 7-BH₄'in non-enzimatik üretimini provoke ettiğini bunun da fenilalaninden tirozin oluşumunu engelleyerek feed-back etki ile melanin sentezini durdurabileceğini ve depigmentasyonun sebebi olabileceğini iddia etmişlerdir (Şekil 1) (7,8). Bu bağlamda, yüksek doz FA ve beraberinde de bunu hücre içinde tutacak VB₁₂ verilmesi durumunda tirozin oluşumuna katkıda bulunularak melanin sentezi sağlanabileceği düşünülebilir.

Bundan sonraki çalışmalar FA ve VB₁₂'nin serum düzeylerinden çok, hücre içi düzeylerini araştırmaya yönelik olmalıdır. Başta FA olmak üzere

bunların değişik ana ve ara metabolik yollarının ortaya çıkarılmasıyla vitiligo patogenezi daha iyi anlaşılacaktır. FA ve VB₁₂'nin vitiligo patogenezi ve tedavisindeki rolleri tam olarak belirleninceye kadar, bu hastaların düzenli ve dengeli beslenmeye dikkat etmelerinin sağlanmasının, aynı zamanda PUVA, lokal steroid gibi tedavi yöntemlerine önemli yan etkileri olmayan, ucuz ve kolay temin edilebilir FA, VB₁₂ ve hatta askorbik asit preparatları eklenmesinin yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Dunn JF. Vitiligo. *Am Fam Physician* 1986; 33:137-43.
2. Schwart RA. Vitiligo. *Cutis* 1997; 60:239-44.
3. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortanne JB. Disorders of Pigmentation, Hipomelanoses and Hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, Mc Graw Hill, 1999:936-45.
4. Turgut K. Vitiligoda psikolojik araştırma ve 250 vakanın tetkiki. *Haseki Tıp Bülteni* 1971; 9:152-6.
5. Pişkin S. Yozgat'ta deri hastalıklarının durumu. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1992; 26:31-3.
6. Murray RK, Mayes PA. Suda Çözünen Vitaminlerin Yapı ve Fonksiyonu. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V, eds. *Harper'in Biokimyası*, Çev: Menteş G, Ersöz B. İstanbul, Barış Kitabevi, 1993:687-703.
7. Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, Lemke KR, Pittelkow MR, Lindsey NJ, Gutlich M. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1226:181-92.
8. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Gutlich M, Lemke KR, Rodl W and et al. Regulation of melanin biosynthesis in human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science* 1994; 263:1444-6.
9. Allison JR, Curtis AC. Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol* 1955; 72:407-8.
10. Grunnet I, Howitz J, Reymann F, Schawartz M. Vitiligo and Pernicious Anemia. *Arch Dermatol* 1970; 101:82-5.
11. Howitz J, Scharz M. Vitiligo, achlorhydia and pernicious anemia. *Lancet* 1971; 1:1331-4.
12. Dawber RP. Clinical associations of vitiligo. *Postgrad Med J* 1970; 46:276-7.
13. Bleifeld W, Gehrman G. Vitamin B₁₂ deficiency and vitiligo. *Blut* 1969; 19:223-5.
14. Kim SM, Kim YK, Hann SK. Serum levels of folic acid and vitamin B₁₂ in Korean patients with vitiligo. *Yonsei Med J* 1999; 40:195-8.
15. Doğan G, Oram Y, Hazneci E, Yoloğlu S. Vitiligolu hastalarda serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri. XII. Prof. Lütfi TAT Simpozyumu, Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler-Posterler Kitabı, Ed: Erdem C, Ankara, 1995:93-6.

16. Montes LF, Diaz ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic Acid and Vitamin B₁₂ in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis* 1992; 50:39-41.
17. Juhlin L, Ollson MI. Improvement of vitiligo after oral treatment with Vitamin B₁₂ and Folic Acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol* 1997; 77:460-2.
18. Babior B, Franklin B. Megaloblastic Anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS and Root RK, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Vol: II, 12th Ed, New York, Mc Graw Hill, 1991:1523-9.
19. Kayaalp SO. Vitaminler. *Tıbbi Farmakoloji*'de. Cilt:3, 5. Baskı, Ankara, Hacettepe Taş Kitap evi, 1990:2931-3032.
20. Snow CF. Laboratory diagnosis of Vitamin B₁₂ and Folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999; 159:1289-98.
21. Lerner AB, Fitzpatrick TB. Biochemistry of melanin formation. *Physiol Rev* 1950; 30: 91-126.

Geliş Tarihi: 26.03.2001

Yazışma Adresi: Dr. Özer ARICAN
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Deri ve Zührevî Hastalıklar Kliniği,
İSTANBUL
dermatolog@yahoo.com