



NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEINE HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN BẠCH BIẾN KHÔNG PHÂN ĐOẠN VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

Huỳnh Thị Công Nhận¹, Văn Thế Trung^{1,*}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sự khác biệt nồng độ homocysteine huyết thanh giữa bệnh nhân bạch biến không phân đoạn với người khỏe mạnh và mối liên quan giữa nồng độ homocysteine huyết thanh với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu bệnh - chứng trên bệnh nhân bạch biến không phân đoạn và người khỏe mạnh đến khám tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh. Chẩn đoán dựa vào khám lâm sàng và soi đèn Wood. Xét nghiệm máu định lượng nồng độ homocysteine bằng xét nghiệm miễn dịch một bước sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang.

Kết quả: 46 bệnh nhân bạch biến không phân đoạn và 44 người khỏe mạnh được đưa vào nghiên cứu. Nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [13,40 (9,97 - 16,90) $\mu\text{mol/L}$ và 9,92 (7,38 - 13,09) $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$]. Nồng độ homocysteine ở nhóm bạch biến tiến triển cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ổn định [16,17 (14,51 - 19,97) và 11,89 (9,71 - 15,07) $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,05$], ở nhóm bạch biến có hiện tượng Koebner cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có hiện tượng Koebner [16,05 (12,14 - 23,73) và 12,46 (9,63 - 16,17) $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,05$].

Kết luận: Nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khỏe mạnh. Sự tăng cao có ý nghĩa thống kê nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh nhân bạch biến tiến triển so với nhóm ổn định, nhóm có hiện tượng Koebner so với nhóm không có hiện tượng Koebner.

Từ khóa: Bạch biến không phân đoạn, homocysteine.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch biến là một bệnh lý gây nên bởi sự phá hủy các tế bào sắc tố dẫn tới biểu hiện lâm sàng là các dát mất sắc tố ở da, gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Cơ chế bệnh sinh của bạch biến không phân đoạn còn phức tạp và chưa được hiểu rõ với nhiều giả thuyết khác nhau được đưa ra, trong đó, stress oxy hóa tế

¹Bộ môn Da liễu, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: Email: trungvan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 29/6/2023

Ngày phản biện: 06/8/2023

Ngày chấp nhận đăng: 28/02/2024

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.44.162>

bào và cơ chế tự miễn hoạt động song song với nhau gây phá hủy tế bào sắc tố¹.

Homocysteine có thể gây phá hủy tế bào sắc tố thông qua nhiều con đường khác nhau như tăng stress oxy hóa tế bào, ức chế hoạt động của enzyme tyrosinase, kích hoạt các cytokine và liên kết với các protein hình thành các tự kháng nguyên kích hoạt đáp ứng miễn dịch phá hủy tế bào sắc tố, góp phần không nhỏ trong con đường bệnh sinh dẫn đến biểu hiện lâm sàng bệnh bạch biến^{2,3}. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã ghi nhận tăng nồng độ homocysteine ở bệnh nhân bạch biến. Nồng độ homocysteine tăng cao có liên quan đến các rối loạn khác nhau bao gồm bệnh tim mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, đái tháo đường và các bệnh tự miễn. Một số nghiên cứu đã báo cáo sự gia tăng homocysteine và giảm nồng độ vitamin B12 và acid folic ở bệnh nhân bạch biến. Người ta cũng báo cáo rằng bệnh bạch biến sẽ cải thiện sau điều trị bằng vitamin B12 và acid folic. Cả vitamin B12 và acid folic đóng vai trò là đồng yếu tố cho các enzym tham gia vào quá trình tái tạo methionine từ homocysteine. Do đó, sự thiếu hụt dinh dưỡng của hai loại vitamin này sẽ dẫn đến tăng homocysteine và giảm nồng độ methionine³⁻¹⁰.

Tại Việt Nam, chưa có dữ liệu về vấn đề này. Nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát sự khác biệt nồng độ homocysteine ở bệnh nhân bạch biến không phân đoạn so với người khỏe mạnh và xác định mối liên quan giữa nồng độ homocysteine với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân bạch biến không phân đoạn đến khám tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2020 đến tháng 8/2021.



Tiêu chuẩn lựa chọn

Nhóm bệnh: Bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh có thương tổn bạch biến không phân đoạn dựa vào đặc điểm lâm sàng và soi bằng đèn Wood.

Chẩn đoán dựa vào: Đặc điểm lâm sàng là những dát màu trắng, không tróc vảy, bờ giới hạn rõ, không phân bố theo khoanh da; củng cố bằng soi bằng đèn Wood: Phát huỳnh quang màu trắng hơi xanh dương. Bệnh nhân người Việt Nam, type da III, IV theo Fitzpatrick và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng: Những người Việt Nam khỏe mạnh, type da III hoặc IV theo Fitzpatrick (nhân viên y tế, sinh viên, học sinh, người nhà bệnh nhân), có các đặc điểm về tuổi, giới tương đồng với nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Những người mắc các bệnh lý gây ảnh hưởng đến nồng độ homocysteine như bệnh nội khoa (tăng huyết áp, đái tháo đường, huyết khối tĩnh mạch sâu, suy thận), rối loạn chức năng tuyến giáp, bệnh ác tính (ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, bạch cầu cấp), bệnh da (Behcet, vẩy nến), rối loạn chuyển hóa amino acid di truyền. Người có sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ homocysteine (methotrexate, carbamazepine, phenytoin, nitrous oxide, thuốc chống co giật và 6-azauridine triacetate), nội tiết tố liệu pháp. Người ăn chay trường, ăn kiêng, hút thuốc lá. Phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Người không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh – chứng tiến hành tại Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 11/2020 đến tháng 8/2021.



Các bước tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh được chẩn đoán bạch biến và thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu, được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, thu thập thông tin vào bảng thu thập số liệu, chụp hình và thu thập 3 ml máu. Những người khỏe mạnh thỏa tiêu chuẩn chọn vào nhóm chứng cũng được giải thích rõ ràng về mục tiêu, cách thức tiến hành nghiên cứu và thu thập 3 ml máu. Mẫu máu nghiên cứu được vận chuyển trong thùng đá lạnh càng sớm càng tốt trong vòng 6 giờ đến Trung tâm Y khoa Medic để tiến hành xét nghiệm miễn dịch một bước định lượng nồng độ homocysteine bằng công nghệ vi hạt hóa phát quang.

Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, biến số định lượng dưới

dạng giá trị trung vị \pm khoảng tứ phân vị. Thống kê phân tích: phép kiểm Mann-Whitney U, hồi quy logistic. Sự khác biệt được xem có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Các bệnh nhân (BN) được tư vấn và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào và không bị ảnh hưởng gì đến quá trình điều trị bệnh. Thông tin cá nhân của BN được giữ kín.

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 11/2020 đến tháng 8/2021 trên 46 bệnh nhân bạch biến không phân đoạn và 44 người khỏe mạnh tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh.

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

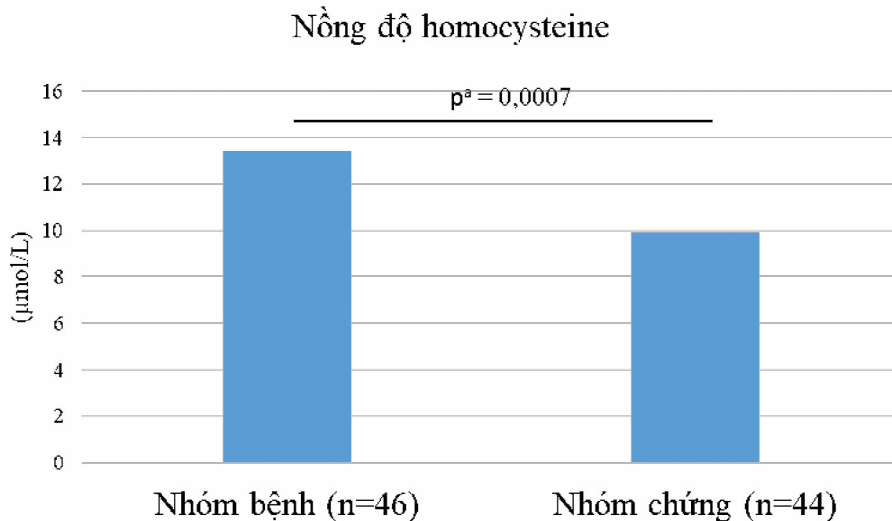
Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn

Đặc điểm	n (%)	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)
<i>Giới tính</i>		
Nam	14 (30,4)	-
Nữ	32 (69,6)	-
<i>Tiền căn gia đình</i>		
Có	8 (17,4)	-
Không	38 (82,6)	-
Tuổi khởi phát	-	30 (14 - 45)
Diện tích thương tổn	-	1,05 (0,4 - 2)
0 - 5 %	40 (86,9)	-
5 - 25 %	6 (13,0)	-
25 - 50 %	0	-
50 - 100%	0	-

Điểm VIDA		
+4	28 (60,9)	-
+3	7 (15,2)	-
+2	4 (8,7)	-
+1	0	-
0	5 (10,9)	-
-1	2 (4,4)	-
Phân nhóm hoạt động		
Tiến triển	17 (36,9)	-
Ổn định	29 (63,0)	-
Thời gian bệnh	-	1,35 (0,5 - 5)
< 5 năm	33 (71,7)	-
5 - 10 năm	7 (15,2)	-
> 10 năm	(13,0)	-

3.2. Nồng độ homocysteine huyết thanh

Nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [13,40 (9,97 - 16,90) $\mu\text{mol/L}$ và 9,92 (7,38 - 13,09) $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$].



a: Kiểm định Wilcoxon Mann-Whitney.

Biểu đồ 1. Nồng độ homocysteine giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Homocysteine tăng trên $15 \mu\text{mol/L}$ có liên quan đến tăng khả năng mắc bệnh (OR = 4,07; $p < 0,01$, độ tin cậy 95% 1,50 - 11,01).



Bảng 2. Tỷ số chênh giữa tăng homocysteine và khả năng mắc bệnh bạch biến

Điểm cắt	Nhóm bệnh (n=46)	Nhóm chứng (n=44)	pb	OR	Khoảng tin cậy 95%
< 9,92 μ mol/L	11	22	0,012	3,18	1,29 - 7,82
\geq 9,92 μ mol/L	35	22			
< 15 μ mol/L	26	37	0,006	4,07	1,50 - 11,01
\geq 15 μ mol/L	20	7			

b: Kiểm định logistic.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ homocysteine với các đặc điểm lâm sàng bệnh bạch biến

Nồng độ homocysteine trung vị ở nhóm bệnh nhân nam cao hơn nhóm bệnh nhân nữ [11,2 (9,09 - 15,37) và 17,79 (15,62 - 21,45) μ mol/L; $p < 0,001$]. Nhóm bạch biến tiến triển có nồng độ homocysteine cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ổn định [16,17 (14,51 - 19,97) và

11,89 (9,71 - 15,07) μ mol/L; $p < 0,05$]. Nhóm bệnh nhân bạch biến có hiện tượng Koebner có nồng độ homocysteine trung vị cao hơn nhóm không có hiện tượng Koebner [16,05 (12,14 - 23,73) và 12,46 (9,63 - 16,17) μ mol/L; $p < 0,05$]. Nồng độ homocysteine không có mối liên quan với các đặc điểm tuổi, tuổi khởi phát, tiền căn gia đình, yếu tố thúc đẩy, thời gian bệnh, diện tích thương tổn, thể lâm sàng ($p > 0,05$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ homocysteine và đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh

Đặc điểm	n	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	p^a
<i>Hiện tượng Koebner</i>			
Có	16	16,05 (12,14 - 23,73)	0,0198
Không	30	12,46 (9,63 - 16,17)	
<i>Độ hoạt động</i>			
Tiến triển	17	16,17 (14,51 - 19,97)	0,0235
Ổn định	29	11,89 (9,71 - 15,07)	
<i>Giới tính</i>			
Nam	14	17,79 (15,62 - 21,45)	0,0002
Nữ	32	11,2 (9,09 - 15,37)	

a: kiểm định Wilcoxon-Mann-Whitney.

4. BÀN LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên khảo sát nồng độ homocysteine ở bệnh nhân bạch biến tại Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ homocysteine trung vị ở nhóm bệnh nhân bạch

biến không phân đoạn cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới cũng báo cáo về sự tăng có ý nghĩa nồng độ homocysteine ở bệnh nhân bạch biến không phân đoạn. Nghiên cứu phân

tích tổng hợp của tác giả Tsung-Yu Tsai và cộng sự năm 2019³, tổng hợp nguồn dữ liệu từ PubMed, Cochrane Library và Embase từ 30/4/2018 đến 15/5/2018, liên quan đến 1448 bệnh nhân bạch biến cho thấy so với nhóm chứng thì nhóm bệnh nhân bạch biến có nồng độ homocysteine huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê (SMD 0,550, độ tin cậy 95%). Tác giả Shahnawaz D. Jadeja và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 520 bệnh nhân bạch biến và 558 người khỏe mạnh ở Ấn Độ vào năm 2018 cũng ghi nhận nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh cao hơn đáng kể so với nhóm người khỏe mạnh ($p = 0,0003$)⁴. Một nghiên cứu khác của tác giả A.S Karadag và cộng sự năm 2012 trên 69 bệnh nhân bạch biến và 52 người nhóm chứng cũng cho kết quả nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ($p < 0,005$)⁶. Tác giả Hanan H. Sabry và cộng sự, khi nghiên cứu trên các bệnh nhân bạch biến đến khám ngoại trú tại phòng khám da liễu thuộc Đại học Benha, Ai Cập, nhóm tác giả chọn vào nghiên cứu 35 bệnh nhân bạch biến có sang thương da ít nhất 30% diện tích cơ thể và 35 người khỏe mạnh tương đồng về tuổi giới, ghi nhận nồng độ homocysteine cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh so với nhóm chứng ($p = 0,006$)¹⁰. Ngoài ra, tác giả A Bagheri Hamidi và cộng sự nghiên cứu trên 104 bệnh nhân bạch biến và 100 người khỏe mạnh đến khám tại bệnh viện Shohada-e Tajrish thuộc Iran, kết quả cũng cho thấy nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng⁷.

Một số giả thuyết đã được đưa ra nhằm giải thích cho vai trò của homocysteine trong cơ chế bệnh sinh của bạch biến. Trước hết, homocysteine là một chất ức chế hoạt động của enzyme tyrosinase ở da do gắn kết với phân tử đồng tại vị trí hoạt động của enzyme, can thiệp và làm ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp melanin¹¹. Thứ hai, sự oxy hóa homocysteine làm sản sinh ra các

thành phần độc tố phản ứng oxy hóa, dẫn đến tích tụ các chất gây độc cho tế bào sắc tố, làm tăng stress oxy hóa¹²⁻¹⁴, làm bộc lộ các protein làm kích hoạt các chemokine ở lưới nội chất hạt, các sản phẩm tiền viêm như MCP-1, IL-8, IL-6, IL-1b... và các phân tử kết dính như ICAM-1^{15,16}, từ đó làm cho tế bào sắc tố bị nhắm đích và tiêu diệt^{17,18}. Giảm hoạt động của enzyme catalase cũng đã được tìm thấy ở bệnh bạch biến^{19,20}. Một giả thuyết không kém phần quan trọng đó là chính phản ứng của homocysteine với các protein hình thành các sản phẩm phụ N-homocysteine-protein²¹, chất này sẽ được hệ miễn dịch nhận diện như một tự kháng nguyên, dẫn tới kích hoạt đáp ứng miễn dịch²¹⁻²³. Homocysteine cũng đã được chứng minh làm tăng stress lưới nội chất ở các loại tế bào khác nhau. Môi trường vi mô da bị biến đổi do các yếu tố trên như H₂O₂, tăng các cytokine tiền viêm, biểu hiện miRNA bị thay đổi, cộng với stress oxy hóa là sự kiện kích hoạt ban đầu để dẫn tới hoạt hóa đáp ứng miễn dịch. Đây có thể là mối liên hệ tiềm ẩn giữa stress oxy hóa và con đường tự miễn trong bệnh bạch biến²⁴. Khả năng gây ra stress oxy hóa, stress lưới nội chất, cơ chế điều hòa miễn dịch và viêm cho thấy rằng homocysteine có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc khởi phát ban đầu cũng như sự tiến triển của bệnh bạch biến.

Tăng homocysteine máu có liên quan đến tăng nguy cơ mắc một số bệnh như xơ vữa mạch máu, đột quy, tắc các động mạch ngoại biên và huyết khối tĩnh mạch⁶. Chúng tôi tìm thấy ở điểm cắt tăng homocysteine $> 15 \mu\text{mol/L}$ có liên quan đến tăng khả năng mắc bệnh bạch biến không phân đoạn. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả A.S. Karadag và cộng sự vào năm 2012 khi cũng tìm thấy tăng homocysteine $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ (OR = 4,1, độ tin cậy 95%; 1,5 - 11,1; $p < 0,005$) là một yếu tố nguy cơ đáng kể cho sự hiện diện của bệnh bạch biến⁶.



Nghiên cứu của chúng tôi chia bệnh nhân thành hai nhóm ổn định và tiến triển dựa vào sự xuất hiện sang thương mới hoặc lan rộng của các sang thương cũ trong vòng 1 tháng trước khi được đưa vào nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy nồng độ homocysteine ở nhóm bạch biến tiến triển và ổn định đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, lần lượt với $p < 0,001$ và $p < 0,05$. Đa số các tác giả trên thế giới cũng nhận thấy có sự gia tăng nồng độ homocysteine ở nhóm bạch biến tiến triển so với nhóm chứng tương tự kết quả mà chúng tôi ghi nhận được. Nghiên cứu của tác giả Tsung-Yu Tsai năm 2019 cho thấy nồng độ homocysteine huyết thanh ở nhóm bệnh bạch biến tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (SMD 1,479, độ tin cậy 95%, 0,775 - 2,183), còn khi so sánh giữa nhóm bệnh bạch biến ổn định hoặc thoái lui với nhóm chứng thì cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa³. Theo tác giả Shahnawaz D. Jadeja và cộng sự⁴, thực hiện đánh giá trên 520 bệnh nhân bạch biến và 558 người khỏe mạnh, tác giả lấy mốc thời gian 2 năm với sự xuất hiện sang thương mới hoặc lan rộng sang thương cũ làm mốc phân chia nhóm ổn định và tiến triển. Ở nhóm bệnh nhân bạch biến tiến triển, có nồng độ homocysteine cao hơn đáng kể so với nhóm chứng. Tác giả cũng ghi nhận không có sự khác biệt về nồng độ homocysteine giữa nhóm bệnh nhân bạch biến tiến triển và ổn định, cũng như giữa nhóm ổn định và nhóm chứng. Một số tác giả lại chia bệnh nhân bạch biến thành 3 nhóm lấy mốc thời gian 2 tháng như nghiên cứu của tác giả O.G. Shaker và S.M.R. El-Tahlawi, nhóm ổn định là nhóm không có sự thay đổi, tiến triển là những bệnh nhân có sự xuất hiện sang thương mới hoặc lan rộng sang thương cũ và nhóm thoái lui là nhóm có cải thiện. Nồng độ trung bình của homocysteine ở nhóm bệnh tiến triển cao hơn nhóm chứng đáng kể. Ở nhóm bệnh ổn định, nồng

độ homocysteine trung bình cũng cao hơn nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê, còn khi so sánh giữa nhóm bệnh thoái lui và nhóm chứng thì nồng độ homocysteine tương tự nhau giữa hai nhóm⁸. Theo Reham Ezz El-Dawela và Sahar Abou-elfetouh, nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh tiến triển cao hơn đáng kể so với nhóm chứng, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm tiến triển và nhóm ổn định. Nhóm bệnh nhân bạch biến ổn định gồm những bệnh nhân không xuất hiện sang thương mới hoặc lan rộng sang thương cũ trong 1 năm và không có hiện tượng Koebner²⁵.

Đặc biệt, chúng tôi nhận thấy nhóm bạch biến tiến triển có nồng độ homocysteine cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ổn định ($p < 0,05$). Đây là một điểm khá đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi khi hầu hết các nghiên cứu khác trên thế giới chỉ ghi nhận có sự tăng nồng độ homocysteine ở nhóm tiến triển so với nhóm chứng mà không ghi nhận thấy sự khác biệt giữa nhóm tiến triển và ổn định. Hiện chúng tôi tìm thấy hai nhóm tác giả ghi nhận sự tăng nồng độ homocysteine ở nhóm tiến triển so với nhóm ổn định, bao gồm: Tác giả Suman Singh và cộng sự, phân nhóm tiến triển và ổn định dựa trên sự xuất hiện sang thương mới hoặc lan rộng sang thương cũ trong vòng 2 tháng, ghi nhận nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh bạch biến tiến triển cao hơn đáng kể nhóm bạch biến ổn định²⁶. Tác giả Hanna H. Sabry và cộng sự cũng lấy mốc thời gian 2 tháng, ghi nhận homocysteine ở nhóm bạch biến tiến triển cao hơn so với nhóm ổn định¹⁰. Ngoài ra, tác giả Yalda Nahidi và cộng sự, nghiên cứu trên 40 bệnh nhân bạch biến và 40 người nhóm chứng, tác giả chia 3 nhóm tiến triển, ổn định và thoái lui, kết quả ghi nhận nồng độ homocysteine ở nhóm bạch biến thoái lui thấp hơn nhóm tiến triển và ổn định, không có sự khác biệt giữa nhóm tiến triển và ổn định²⁷.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở nhóm bệnh nhân bạch biến tiến triển và ổn định đều có nồng độ homocysteine cao hơn so với nhóm chứng, đặc biệt, nhóm bạch biến tiến triển trong vòng 1 tháng có nồng độ homocysteine cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ổn định. Do vậy, có thể nói nghiên cứu của chúng tôi không chỉ có kết quả khá tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới mà còn chỉ ra mối liên quan chặt chẽ trong độ hoạt động của bệnh và nồng độ homocysteine. Không dừng lại ở đó, hiện tượng Koebner là một chỉ điểm giúp đánh giá bệnh đang ở giai đoạn tiến triển, trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân có hiện tượng Koebner có nồng độ homocysteine trung vị cao hơn nhóm không có hiện tượng Koebner ($p < 0,05$). Từ đó, có thể nói rằng homocysteine có thể là một chỉ điểm sinh học trong việc đánh giá độ hoạt động của bệnh và nên được thực hiện trong các bước đánh giá ban đầu.

Quá trình phát sinh bệnh nguyên của bệnh bạch biến vô cùng phức tạp và bao gồm nhiều con đường, nên rất khó để một dấu ấn sinh học duy nhất có thể phản ánh mọi khía cạnh của bệnh. Các nghiên cứu trước đây đã phát hiện ra nhiều yếu tố có liên quan đến độ hoạt động của bệnh bạch biến, bao gồm các cytokine (interleukin 1b, interleukin 17, interferon gamma), các chemokine (CXCL9, CXCL10), tế bào miễn dịch (tế bào T điều hòa), đĩa CD hòa tan (sCD25, sCD27), các tự kháng thể và các chỉ báo stress oxy hóa. Tuy nhiên, nhược điểm của các chỉ báo này là khó đo lường, đặc biệt là ở những phòng xét nghiệm nhỏ, không có đủ trang thiết bị. Một trong những lợi thế của việc sử dụng homocysteine làm dấu chỉ báo sinh học là dễ đo lường. Do đó có thể nói, nồng độ homocysteine là một chỉ báo sinh học có giá trị cao và dễ thực hiện trong đánh giá độ hoạt động của bệnh.

5. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy nồng độ homocystein ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng, ngoài ra, nồng độ homocysteine $> 15 \mu\text{mol/L}$ có liên quan đến tăng khả năng mắc bệnh bạch biến. Đặc biệt, nồng độ homocysteine ở nhóm bệnh nhân bạch biến không phân đoạn tiến triển cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ổn định, nhóm có hiện tượng Koebner cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có hiện tượng Koebner. Kết quả này cho thấy homocysteine có thể được sử dụng để đánh giá độ hoạt động của bệnh bạch biến, đồng thời, homocysteine có thể giữ vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh và việc giữ cân bằng nồng độ chất này thông qua các chế độ ăn kiêng có thể mang đến những lợi ích nhất định cho bệnh nhân bạch biến không phân đoạn.

Cam kết không xung đột lợi ích: Các tác giả xin cam kết không có xung đột lợi ích trong đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84. doi:10.1016/S0140-6736(14)60763-7.
2. Silverberg JI, Silverberg NB. Serum homocysteine as a biomarker of vitiligo vulgaris severity: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):445-447. doi:10.1016/j.jaad.2010.08.025.
3. Tsai TY, Kuo CY, Huang YC. Serum homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with vitiligo and their potential roles as disease activity biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad*



- Dermatol. 2019;80(3):646-654.e5. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.029.
4. Jadeja SD, Mansuri MS, Singh M, Patel H, Marfatia YS, Begum R. Association of elevated homocysteine levels and Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 1298 A > C polymorphism with Vitiligo susceptibility in Gujarat. *J Dermatol Sci.* 2018;90(2):112-122. doi:10.1016/j.jdermsci.2018.01.003.
 5. Chen JX, Shi Q, Wang XW, et al. Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and risk of vitiligo in Han Chinese populations: a genotype-phenotype correlation study. *Br J Dermatol.* 2014;170(5):1092-1099. doi:10.1111/bjd.12845.
 6. Karadag AS, Tural E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG. Serum holotranscobalamine, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(1):62-64. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04142.x
 7. Bagheri Hamidi A, Namazi N, Mohammad Amoli M, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with elevated homocysteine level and disease development in vitiligo. *Int J Immunogenet.* 2020;47(4):342-350. doi:10.1111/iji.12476.
 8. Shaker OG, El-Tahlawi SM. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):720-724. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08712.x
 9. Singh S, Singh U, Pandey SS. Serum folic acid, vitamin B12 and homocysteine levels in Indian vitiligo patients. *Egypt Dermatol Online J.* 2012;8:1-7. <http://www.edoj.org/eg/vol008/0801/002/paper.pdf>.
 10. Sabry HH, Sabry JH, Hashim HM. Serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid in vitiligo. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology.* 2014;34(1):65. doi: 10.4103/1110-6530.137315.
 11. Reish O, Townsend D, Berry SA, Tsai MY, King RA. Tyrosinase inhibition due to interaction of homocyst(e)ine with copper: the mechanism for reversible hypopigmentation in homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1995;57(1):127-132.
 12. Brattström L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):315-323. doi:10.1093/ajcn/72.2.315.
 13. Wang RF, Ko D, Friedman BJ, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(2):271-288. doi:10.1016/j.jaad.2022.01.051.
 14. Shajil E, Agrawal D, Vagadia K, Marfatia Y, Begum R. Vitiligo: clinical profiles in Vadodara, Gujarat. *Indian Journal of Dermatology.* 2006;51(2):100. doi: 10.4103/0019-5154.26928.
 15. Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation.* 2001;103(22):2717-2723. doi:10.1161/01.cir.103.22.2717.
 16. Su SJ, Huang LW, Pai LS, Liu HW, Chang KL. Homocysteine at pathophysiologic concentrations activates human monocyte and induces cytokine expression and inhibits macrophage migration inhibitory factor expression. *Nutrition.* 2005;21(10):994-1002.

doi:10.1016/j.nut.2005.01.011.

17. Manga P, Elbuluk N, Orlow SJ. Recent advances in understanding vitiligo. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-2234. Published 2016 Sep 6. doi:10.12688/f1000research.8976.1.

18. Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol*. 2012;132(11):2601-2609. doi:10.1038/jid.2012.181.

19. Casp CB, She JX, McCormack WT. Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility. *Pigment Cell Res*. 2002;15(1):62-66. doi:10.1034/j.1600-0749.2002.00057.x

20. Góth L, Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn*. 2004;8(3):141-149. doi:10.1007/BF03260057.

21. Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(4):470-487. doi:10.1007/s00018-003-3204-7.

22. Jakubowski H. Anti-N-homocysteinylation protein autoantibodies and cardiovascular

disease. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1011-1014. doi:10.1515/CCLM.2005.177.

23. Undas A, Perła J, Lacinski M, Trzeciak W, Kaźmierski R, Jakubowski H. Autoantibodies against N-homocysteinylation proteins in humans: implications for atherosclerosis. *Stroke*. 2004;35(6):1299-1304. doi:10.1161/01.STR.0000128412.59768.6e.

24. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol*. 2013;22(4):245-250. doi:10.1111/exd.12103.

25. El-Dawela R, Abou-Elfetouh S. Relationship between homocysteine, vitamin B12, folic acid levels and vitiligo. *Appl Sci Res*. 2012;8(11):5528-35. <https://www.aensiweb.com/old/jasr/jasr/2012/5528-5535.pdf>.

26. Singh S, Singh U, Pandey SS. Increased level of serum Homocysteine in vitiligo. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(2):110-112. doi:10.1002/jcla.20442.

27. Nahidi Y, Tayyebi Meibodi N, Esmaili H. Serum homocysteine level in vitiligo patients. *Iranian Journal of Dermatology*. 2014;17(3):81-84. https://www.iranjd.ir/article_99622.html.

**SUMMARY***Original research***HOMOCYSTEINE SERUM LEVELS IN NON-SEGMENTAL VITILIGO PATIENTS****Huynh Thi Cong Nhan¹, Van The Trung^{1,*}**

ABSTRACT

Objectives: To investigate the difference in serum homocysteine levels between vitiligo patients and healthy individuals, and to explore the relationship between serum homocysteine levels and the clinical characteristics of vitiligo patients.

Materials and methods: A case-control study was conducted on vitiligo patients and healthy individuals visiting the HCM City Dermatology and Venereology Hospital. Vitiligo diagnosis was established through clinical examination and Wood's lamp evaluation. Homocysteine levels were measured via a one-step immunoassay utilizing chemiluminescent microparticle technology.

Results: The study comprised 46 patients with non-segmental vitiligo and 44 healthy controls. Homocysteine concentrations were found to be significantly higher in the vitiligo group compared to the control group [13.40 (9.97 - 16.90) mol/L and 9.92 (7.38 - 13.09) μ mol/L; $p < 0.001$]. Furthermore, homocysteine levels were notably elevated in patients with progressive vitiligo compared to those with stable vitiligo [16.17 (14.51 - 19.97) and 11.89 (9.71 - 15.07) μ mol/L; $p < 0.05$]. Additionally, individuals exhibiting the Koebner phenomenon demonstrated significantly higher homocysteine concentrations compared to those without this phenomenon [16.05 (12.14 - 23.73) and 12.46 (9.63 - 16.17) μ mol/L; $p < 0.05$].

Conclusions: Serum homocysteine levels were found to be elevated in patients with non-segmental vitiligo compared to healthy controls. Moreover, higher homocysteine levels were associated with progressive vitiligo and the presence of the Koebner phenomenon.

Keywords: *Non-segmental vitiligo, homocysteine.*

¹Department of Dermatology, Ho Chi Minh City Medicine and Pharmacy University

*Correspondence: Email: trungvan@ump.edu.vn