• مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان ، دورهٔ نهم، شمارهٔ ۴، ص۲۲۱-۲۱۵، ۱۳۸۱

مقاله پژوهشی

مقایسه میزان فنیل آلانین و تیروزین در ادرار بیماران مبتلا به ویتیلیگو و گروه کنترل

دکتر احمد غلامحسینیان [۱]، دکتر حیدر هاشم زهی [۲] و دکتر سعدا... شمس الدینی [۳]

خلاصه

اسیدهای آمینه از ضروری ترین مواد داخل سلولی بوده و در متابولیسم سلولی نقش مهمی دارند. اسیدهای آمینه آروماتیک از پیش سازهای سنتز ملانین بوده و در ارتباط با تشکیل رنگ دانه های پوست اهمیت داشته و می توانند آن را در مقابل تابش پرتوهای مخرب محافظت نماید. اختلال در روند متابولیسم اسیدهای آمینه فنیل آلانین و تیروزین موجب بروز ماکول های سفید شیری رنگ بر روی پوست بیماران شده که ویتیلیگو یا پیسی نامیده می شود. این افراد هنگامی که در معرض تابش اشعه آفتاب قرار می گیرند قسمت هایی از پوست آنها که بدون رنگدانه است دچار سوختگی شده و مستعد بروز بدخیمی های پوستی می گردد. علاوه بر آن سفیدی رنگ پوست در قسمت های نمایان بدن از جهت روانی هم تأثیر زیادی بر روحیه بیماران خصوصاً خانم ها می گذارد، به طوری که بیماران تا مدت های مدیدی بیماری شان را از دیگران مخفی نگه می دارند. نیاز به درمان طولانی در این بیماری از یک طرف و سیر پیشرونده بیماری از طرف دیگر سبب می شود که بیماران کمتر مبادرت به درمان کامل بیماری نمایند و بعضی از آنها از ادامه درمان مأیوس می شوند. در این پژوهش اسیدهای آمینه فنیل آلانین و تیروزین در ادرار صبحگاهی مبتلایان به ویتیلیگو و افراد گروه کنترل که خصوصیات مشابه افراد بیمار اعم از سن و جنس را داشتند و ظاهراً سالم بودند به روش کروماتوگرافی لایه نازک اندازه گیری و مقایسه شد. متوسط میزان فنیل آلانین اندازه گیری شده در ادرار بیماران ۳/۷۲±۸/۱۵ میلیگرم در دسی لیتر به دست آمد که در مقایسه با گروه کنترل که ۳/۹۴±۶/۳۵ میلیگرم در دسی لیتر بود به طور معنی داری بیشتر بود ($P<0/05$). مقدار تیروزین در ادرار بیماران ۵/۵±۹/۵۶ میلیگرم در دسی لیتر به دست آمد که در مقایسه با گروه کنترل که ۶/۱۷±۱۱/۳۲ میلیگرم در دسی لیتر بود کاهش داشت. میزان تیروزین در ادراربیماران زن در مقایسه با زنان غیر مبتلا اختلاف معنی داری را نشان نداد ولی اختلاف میزان آن در مردان معنی دار بود ($P<0/01$). برای اطمینان از صحت کلیرانس و کار کلیه های بیماران نسبت فنیل آلانین و تیروزین به مقدار کراتینین ادرار افراد دو گروه اندازه گیری شد و نتایج اختلاف آماری معنی داری با یکدیگر نشان نداد که مبین عدم وجود تورش در مطالعه است.

واژه های کلیدی: فنیل آلانین، تیروزین، اسیدهای آمینه ادرار، ویتیلیگو

۱- دانشیار گروه بیوشیمی و تغذیه دانشکده پزشکی ، ۲- دکتر داروساز، ۳- استاد گروه بیماری های پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کرمان

مقدمه

ویتیلیگو عارضه سلول های ملانوسیت و یک بیماری پیشرونده بوده که با سفیدی پوست و مو شناخته می شود. درگیری عصبی، چشمی و گوشی در بیماران مبتلا به ویتیلیگو وجود داشته است (۱۱،۱۵،۲۴). همراهی با بیماری های خود ایمنی مانند دیابت قندی، اختلالات غده تیروئید و پیدایش آنتی بادی بر علیه سلول های معدی در بیماران مبتلا به ویتیلیگو گزارش شده است (۱۰،۱۶،۱۷،۲۱). اختلال در بیوسنتز ملانین و بروز موتاسیون در هر یک از مجموعه های ژنی که در ارتباط با آنزیم های دخیل در واکنش های سنتز ملانین است، می تواند سبب بروز این بیماری گردد. با توجه به اهمیت فنیل آلانین و تیروزین در سنتز ملانین و نقش تجویز فنیل آلانین در درمان این بیماری در بدن انسان، اطلاع از میزان دفع ادراری فنیل آلانین و تیروزین برای تعیین رابطه علت و معلولی این بیماری ضروری است (۹). بدیهی است بررسی میزان دفع این مواد از طریق ادرار در افراد مبتلا به ویتیلیگو که کاهش رنگدانه پوست دارند در مقایسه با افراد سالم می تواند مکانیسم اثر و نقش درمانی اسیدهای آمینه فوق را روشن نماید (۷). بیماری ویتیلیگو بین ۱ تا ۳٪ جمعیت را گرفتار نموده و هیچ تفاوتی از نظر شیوع بین زن و مرد در نژادهای مختلف دیده نشده است. تغییر رنگ پوست در بیماران مبتلا به ویتیلیگو به خصوص در کسانی که پوست تیره دارند از نظر ظاهری نگران کننده می باشد، به طوری که ممکن است آشفتگی های روانی ثانوی به خصوص افسردگی را در بیماران سبب گردد (۱۸). کاهش ارثی رنگدانه در سلول های ملانوسیت چشم و پوست بیماران مبتلا به آلبینیسم، یکی از علایم بالینی مشترک در آلبینیسم پوستی - چشمی انسانی و بیماران مبتلا به ویتیلیگو می باشد. کاهش میزان رنگدانه پوست و چشم در هر دو عارضه فوق دیده می شود (۱۱). ساختمان شیمیایی پیچیده هتروپلی مرهای ملانین رنگارنگ از قهوه ای کم رنگ تا سیاه تیره از مجموعه ۵ و ۶- دی هیدروکسی اندول و چندین ماده پیش ساز دیگر می باشد و البته محلول بودن آنها تعیین فرمول ساختمانی آنها را مشکل تر نموده است ولی ایوملانین (eumelanins) ترکیبی غیر محلول، ناهمگن و با وزن مولکولی بالا می باشد. فئوملانین ها (pheomelanins) از پلیمرهای زرد تا قهوه ای و با وزن مولکولی بالا می باشند. تریکوکروم ها (tricochrome) در بدن پرندگان وجود داشته و با فئوملانین ها از یک خانواده می باشند (۱۹). هر اقدامی که بتواند در مکانیسم پیدایش بیماری راهگشایی نماید در درمان مبتلایان نیز می تواند نقش داشته باشد. البته در مطالعه ای که توسط Shaposhnikov و همکاران در روسیه به انجام رسیده است علیرغم افزایش میزان سطح فنیل آلانین و تیروزین در بیماران مبتلا به مونگلیسم نشان داده اند که دفع ادراری متابولیت های این دو اسید آمینه چون هموژینتسیک اسید کاهش دارد (۲۲) در حالی که در مطالعات چاکرابورتی و همکاران (۶) دفع زیادتر متابولیت های ایندولی در بیماران مبتلا به ویتیلیگو گزارش شده است. در گزارش دیگری تفاوت میزان برخی از اسیدهای آمینه و مشتقات آنها نظیر تیروزین، DOPA و ترپیتوفان در سرم بیماران مبتلا به ویتیلیگو و افراد سالم دیده شده که می توان از آنها به عنوان شاخص پاراکلینیکی مکملی در تشخیص ویتیلیگو استفاده کرد. حضور تیروزین به تنهایی یا همراه با سایر ترکیبات از جمله DOPA در نمونه های پوست فریز شده در ناحیه مبتلا به ویتیلیگو با افزایش فعالیت رنگ سازی دیده می شود (۵،۱۲). در مطالعه دیگری که بر روی ۲۳ بیمار مبتلا به ویتیلیگو انجام گردیده افزایش میزان فنیل آلانین در بخش درگیر پوست نسبت به بخش های غیر درگیر در هر یک از افراد مبتلا مشاهده می شود (۲۰). نظر به این که تیروزین نیز یکی از اسیدهای آمینه غیر ضروری بوده که در بدن از فنیل آلانین ساخته می شود، مطالعه حاضر با هدف بررسی تغییر در میزان دفع اسیدهای آمینه مزبور در اثر بیماری ویتیلیگو طراحی شد تا ارزش تعیین میزان دفع ادراری این اسیدآمینه ها به عنوان یک شاخص تشخیصی و دارو درمانی در بیماران مبتلا به ویتیلیگو ارزیابی شود.

مواد و روش کار

با توجه به میزان متفاوت فنیل آلانین در ادرار افراد غیر بیمار که توسط Bremer و همکاران بین ۲/۲۵٪-۱/۶۲٪ گزارش شده است (۴)، حداقل حجم نمونه مورد مطالعه برای گروه های برابر با ضریب اطمینان ۹۵٪

و خطای ۱٪ و در نظر گرفتن توان حذف خطای دوم ۸۰٪ و پیش بینی دقت ۹۹٪ معادل ۴۳ نفر به دست آمد. با در نظر گرفتن ۳۰٪ احتمال افت از پژوهش (drop out) (که در مطالعات آزمایشگاهی در نظر گرفتن این عامل ضرورت دارد) حجم نمونه هر گروه معادل ۵۴ نفر در نظر گرفته شد. از میان ۵۴ نفر بیمار مبتلا به ویتیلیگو ۲۵ نفر مذکر و ۲۵ نفر مؤنث و ۴ نفر بقیه حاضر به ادامه مشارکت در مطالعه نشدند و در نتیجه ۵۰ نفر در این مطالعه به عنوان گروه آزمون مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۰ نفر نیز به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند که ۲۶ نفر مذکر و ۲۲ نفر دیگر مؤنث بودند و ۲ نفر از این تعدد از ادامه مشارکت در طرح پژوهشی خودداری کردند. بنابر این در نهایت نمونه ادرار ۹۸ نفر از افراد دو گروه مورد آزمایش قرار گرفت. محدوده سنی افراد دو گروه همسان و آزمایش کروماتوگرافی بر اساس روش تغییر یافته (modified) انجام شد. میزان فنیل آلانین و تیروزین نمونه ادرار صبحگاهی بیماران هر دو گروه تقریباً به صورت یکسان تعیین شد. بهترین مخلوط گسترش دهنده در کروماتوگرافی نازک لایه مخلوط، ان بوتانل (N-Butanol)، اسید استیک (acetic acid) و آب (H2O) بود که به ترتیب به نسبت ۲۵:۱۵:۶۰ انتخاب گردید. این مخلوط بهترین توان و قدرت جداسازی اسیدهای آمینه موجود در ادرار را دارا می باشد. اسیدهای آمینه موجود در ادرار با استفاده از سرعت نفوذ (rate flow :RF) استاندارد برای هر اسید که در شرایط مشابه کروماتوگرافی می شدند تعیین گردید. برای جداسازی و تعیین مقدار اسیدهای آمینه ادرار افراد هر دو گروه از روش کروماتوگرافی نازک لایه (thin layer chromatography ;TLC) استفاده شد. سیلیکاژل از کمپانی مرک (Merck) آلمان تهیه و پس از لکه گذاری با استفاده از حلال N بوتانول -اسیداستیک - آب به نسبت های فوق به مدت ۱/۵ ساعت گسترش داده شد و پس از خاتمه عمل با محلول یک درصد نین هیدرین (ninhydrin) در استن ظاهر و بر اساس مقایسه سرعت عبور (RF) شناسایی شدند. برای جداسازی آنها لکه های هر منطقه مورد نظر از پلیت بریده شد و پس از انحلال در اتانول ۸۰٪ جذب نوری مربوطه در طول موج ۵۰۵ nm (نانومتر) قرائت شد و سپس در مقایسه با جذب نوری لکه های استاندارد، میزان فنیل آلانین و تیروزین موجود در لکه های جذبی نمونه های ادراری مشخص گردید. تحلیل اطلاعات به دست آمده با استفاده از paired t-test و آنالیز واریانس (ANOVA)انجام شد و P<۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید. سطح کراتینین ادرار به عنوان شاخص توان فعالیتْ کارکرد کلیه و قدرت فیلتراسیون گلومرول ها می باشد که در این پژوهش با استفاده از روش ژافه (jaffeh) مقدار آن تعیین گردید.

نتایج

از ۵۴ فرد مبتلا به ویتیلیگو ۲۵ نفر مذکر در محدوده سنی ۷۵-۱۲ سال و ۲۵ نفر مؤنث در محدوده سنی ۵۶-۷ سال بودند که به عنوان گروه آزمون انتخاب شدند و ۴ نفر از آنها حاضر به ادامه مشارکت در طرح نشدند و لذا حذف گردیدند. از ۵۰ نفر افراد گروه کنترل نیز فقط ۴۸ نفر در طرح مشارکت کردند و ۲ نفر آنها از جمع مطالعه حذف شدند. از این تعداد ۲۶ نفر مذکر و ۲۲ نفر مؤنث بودند یعنی در مجموع نمونه ادراری ۹۸ مورد در این مطالعه مورد آزمایش قرار گرفت. محدوده و میانگین سنی گروه آزمون و گروه کنترل با هم جور بود. میزان فنیل آلانین در نمونه های ادرار مردان بیمار ۳/۹۸±۷/۹۳ میلی گرم در دسی لیتر و در ادرار مردان گروه کنترل ۴/۰۳±۶/۵۸ میلی گرم در دسی لیتر به دست آمد. میزان فنیل آلانین در زنان مبتلا به ویتیلیگو برابر ۳/۳۵±۸/۴۱ میلی گرم در دسی لیتر و در زنان گروه کنترل ۳/۷۹±۶/۰۱ میلی گرم در دسی لیتر به دست آمد. میانگین میزان این اسیدآمینه در مجموع افراد (زن و مرد)گروه بیمار۳/۷۲±۸/۱۵ میلی گرم در دسی لیتر و در مجموع زنان و مردان گروه کنترل ۳/۹۴±۶/۳۵ میلی گرم در دسی لیتر به دست آمد میزان طبیعی فنیل آلانین در ادرار ۲۴ ساعته در مطالعات انجام شده قبلی در مردان ۱/۱۲mg/dl و در زنان ۰/۸۱ mg/dl و در کل افراد اعم از زن و مرد کمتر از ۱/۶۵ mg/dl گزارش شده است (۲۵). میـزان تیروزین در ادرار مردان بیمار۳/۸۲±۶/۱۸ میلی گرم دردسی لیتر و درادرار مردان گروه کنترل برابر ۴/۴۷±۸/۴۶ میلی گرم دردسی لیتر به دست آمد و در ادرار زنان مبتلا به ویتیلیگو برابر۴/۷۴±۱۳/۲۳ میلی گرم در دسـی لیتر و در زنان گـروه کنتـرل ۷/۴۲±۱۲/۸۱

جدول ۱: میانگین میزان اسید آمینه فنیل آلانین در ادرار گروه های مورد مطالعه با در نظر گرفتن انحراف معیار

گروه / مقایسه میزان فنیل آلانین	زنان بیمار	زنان شاهد	مردان بیمار	مردان شاهد	کل بیماران	گروه شاهد
میانگین میزان فنیل آلانین SD±(mg/dl)	۸/۱۴±۳۱/۳۵	۶/۰۱±۳/۷۹	۹/۴۳±۵/۶۳	۷/۷±۶/۰	۸/۱۵±۳/۷۲	۶/۳۵±۳/۹۴
نسبت میزان فنیل آلانین به کراتینین	۸۷/۵۵±۴۳/۱۱	۹۲/۸۳±۵۴/۳۶	۸۳/۷۷±۵۱/۰۹	۵۵/۸±۲۷/۷۴	۸۵/۳۱±۴۸/۰۲	۸۵/۳۳±۴۶/۹۵
تعیین ارزش ضریب P نتیجه مقایسه	اختلاف آماری معنی دار است Pv=۰/۰۰۳۹		اختلاف آماری معنی دار نیست Pv=۰/۱۴۴		اختلاف آماری معنی دار است Pv=۰/۰۲۲	

جدول ۲: میانگین میزان اسید آمینه تیروزین در ادرار با در نظر گرفتن انحراف معیار

گروه / مقایسه میزان تیروزین	زنان بیمار	زنان شاهد	مردان بیمار	مردان شاهد	کل بیماران	کل شاهد
میانگین میزان تیروزین SD±(mg/dl)	۱۳/۲۳±۴/۷۴	۱۲/۸۱±۷/۴۲	۶/۱۸±۳/۸۲	۸/۶۰±۴/۴۷	۹/۵۶±۵/۵۰	۱۱/۳۲±۶/۱۷
نسبت میزان تیروزین به کراتینین	۱۴۲/۳۸±۶۷/۴	۹۷/۵±۶۰/۷۶	۴۲/۳۳±۲۴/۶	۴۳/۸±۲۶/۷۵	۱۰۱/۴۵±۷۳/۱۵	۷۳/۰۹±۵۵/۲۶
تعیین ارزش ضریب P نتیجه مقایسه	اختلاف آماری معنی دار نیست Pv =۰/۷۳۸		اختلاف آماری معنی دار است Pv=۰/۰۰۴۷		اختلاف آماری معنی دار نیست Pv =۰/۱۳۸	

میلی گرم در دسی لیتر به دست آمد.

میانگین این اسید آمینه در مجموع افراد زن و مرد گروه مبتلا به ویتیلیگو ۸/۱۵±۳/۷۲ میلیگرم در دسی لیتر و در مجموع زنان و مردان گروه کنترل ۱۱/۲۳±۶/۱۷ به دست آمد. میزان طبیعی تیروزین در ادرار ۲۴ ساعته در مطالعات انجام شده قبلی در مردان ۲/۲۵ mg/dl و در زنان ۱/۶۲ گزارش شده است (۲۵). سطح کراتینین ادرار و وضعیت فیلتراسیون کلیه به عنوان شاخص توان فعالیت کارکرد کلیه و قدرت تصفیه گلومرول ها با استفاده از روش ژافه (jaffeh) تعیین شده و مورد مقایسه قرار گرفت. برای اطلاعات بیتر به جدول ۱ و ۲ مراجعه شود.

بحث

فنیل آلانین و تیروزین از اسیـــدهای آمینه پیش ساز ملانین هستند که در سلـــول های ملانـوسیت پوست رنگدانه های بدن و در سایر بافت های بدن نقش فیزیولژیک خود را بازی می کنند. در افراد مبتلا به ویتیلیگو اختلال در متابولیسم تیروزین می تواند سبب

تغییراتی در میزان سطح سرمی اسیدهای آمینه پیش ساز آن شده و تغییراتی را در میزان دفع ادراری آنها ایجاد نماید. به طوری که تجویز فنیل آلانین همراه با تابش اشعه ماوراءبنفش به عنوان یکی از تدابیر درمانی در این بیماری به کار گرفته شده است (۳). مقدار فنیل آلانین ادرار مردان بیمار مورد مطالعه حاضر معادل ۹/۴۳±۵/۶۳ mg/dl به دست آمد که در مقایسه با میزان آن در افراد گروه کنترل همجنس (۷/۷±۶/۰۰mg/dl) افزایش نسبی را نشان می دهد ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد. مقدار فنیل آلانین ادرار زنان بیمار mg/dl ۸/۴۱±۳/۵۲ به دست آمد که در مقایسه با زنان گروه کنترل که mg/dl ۶/۰۱±۳/۷۹ بود افزایش نسبی معنی داری را نشان می دهد (P<۰/۰۱). تیروزین نیز اسید آمینه ای است که متابولیسم آن در سلول های ملانوسیت بوده و در سنتز مادهٔ واسطه ای DOPA مشارکت می کند که خود در تشکیل ملانین دخیل می باشد. تیروزین از فنیل آلانین طی واکنش هایی توسط فنیل آلانین هیدروکسیلاز ساخته می شود (۸،۱۳،۲۳). در حالی که فنیل آلانین یک اسیدآمینه ضروری غذایی برای بدن انسان است، تیروزین اسید آمینه ضروری برای بدن نمی باشد و از طرفی واکنش تبدیل فنیل آلانین به تیروزین غیر قابل برگشت است لذا تیروزین نمی تواند جایگزین فنیل آلانین شود. فنیل آلانین و تیروزین هر دو در پلاسمای خون وجود داشته و از طریق ادرار دفع می شوند و میزان سطح سرمی و دفع ادراری آنها با یکدیگر ارتباط دارد (۱۴). مقدار تیروزین ادرار افراد سالم در مطالعات دیگران بین ۲/۲۵ تا ۱/۶۲ میلیگرم در دسی لیتر گزارش شده است (۲) که حدود بیست درصد میزانی است که در مطالعه حاضر به دست آمده است. در هر صورت تعیین مقدار سرمی اسیدهای آمینه فنیل آلانین و تیروزین و استفاده از بیوپسی مستقیم پوست برای اندازه گیری موضعی آنها و به کارگیری روش های اندازه گیری دقیق تر سطوح ادراری اسیدهای آمینه آروماتیک فوق می تواند برای رسیدن به نتیجه دقیق تر پژوهشگران را کمک نماید که در این صورت ضرورت دارد یافته های مطالعه جدید را با مقادیر به دست آمده از مطالعات انجام شده قبلی به تحلیل جامع تری بکشیم. در مطالعه ای که توسط Schallreuter و همکاران انجام شده نشان داده شد که افزایش میزان فنیل آلانین در بخش های درگیر به ویتیلیگو در مقایسه با پوست سالم این افراد می تواند دفع بیشتر ادراری این اسیدهای آمینه راتوجیه نموده که بستگی به شدت و میزان سطح درگیری پوست بیماران هم دارد (۲۰). اختلاف دیگری که نتایج حاصل از این پژوهش با نتایج مطالعات قبلی دارد افزایش میزان فنیل آلانین و تیروزین ادرار افراد گروه کنترل بود که به ترتیب ۶/۳۵±۳/۹۴ و ۱۱/۳۲±۶/۱۷ به دست آمد و به میزان شش برابر بیشتر از مقادیر گزارش شده در مطالعات قبلی می باشد (به ترتیب mg/dl ۱/۱۲-۰/۸ و mg/dl ۲/۲۵-۱/۶۲). شاید اختلاف قابل ملاحظه فوق که حتی در گروه کنترل یعنی افراد غیر مبتلا هم دیده شد به دلیل استفاده از نمونه ادرار صبحگاهی بیماران به جای نمونه ادرار ۲۴ ساعته باشد زیرا دفع اسیدهای آمینه در ادرار غلیظ صبحگاهی در مقایسه با کل حجم ادرار ۲۴ ساعته بیشتر است و احتمال ضعیف تر می تواند به علت رژیم غذایی متفاوت بیماران مورد مطالعه ما در این ناحیه باشد که نیاز به مطالعه ای جداگانه برای تفکیک و بررسی هر کدام از این عوامل دارد.

Summary

Comparison of Phenylalanine and Tyrosine in Urine of Patients with Vitiligo and Normal Subjects

Gholamhoseinian A, PhD[1]., Hashemzehi H, Pharm.D[2]., and Shamsadini S, MD[3]

1. Associate Professor of Biochemistry, 2. Pharmacist, 3. Professor of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Amino acids are one of the most necessary substances in intracellular metabolic processes. Aromatic aminoacids such as phenylalanine and tyrosine are precursor of melanin so are important materials for the skin pigmentation. Metabolic disorders in the melanin synthesis causes milky macules or patchs on the skin

of patients, known as vitiligo. These patients are hypersensitive to sunlight and consequently at a higher risk for skin malignancies. Because of negative psychological effects most patients (especially women) try to hide their disease. Moreover long term treatment causes patients hopelessness. In this study carried out on 50 vitiligo patients and 50 control cases, matched for sex and age, the amount of phenylalanine and tyrosine in the fasting urine were determined by thin layer chromatography (TLC) method. Results showed a significant difference (P<0.05) between the amount of phenylalanine in the urine of case group (8.15±3.72 mg/dl) and control group (6.35±3.94 mg/dl). The amount of tyrosine in the urine of case group (9.56±505mg/dl) was less than that in the control goup (11.32±6.17mg/dl) and comparison of two groups in this regard showed a significant difference only in the male subjects (P<0.01). Ratio of phenylalanine and tyrosine to creatinine in urine was not significantly different in the two groups.

Key Words: *Phenylalanie, Tyrosine, Urine aminoacids, Vitiligo*
Journal of Kerman University of Medical Sciences 2002; 9(4):215-221

منابع

۱. شمس الدینی، سعدالله و حجازی مقدم، سید احمد. دموگرافی ۵ ساله مبتلایان به ویتیلیگو در ۳۵۰ فرد مبتلا در کرمان مجله علمی پژوهشی طب و تزکیه، سال ۱۹۸۰، شماره ۳۸، ص ۳۵-۳۲.

۲. عبداللهیان، فریبرز : ارزیابی دفع ادراری اسیدهای آمینه در زوج های جوان استان کرمان. پایان نامه دانشجویی جهت اخذ دکترای پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان. ۱۳۷۲، ص ۲۸و۵و۱.

3. Domonkos AN, Arnold HL and Odom RB. Anderw's disease of the skin clinical dermatology. 8th ed. Philadelphia, W.B. saunders 1990; PP1000-1003.
4. Bremer J.H and Duran M. Disturbances of amino acid metabolism, clinical chemistry and diagnosis. *Munica Tokyo* 1981; 421-450.
5. Chakraborty C, Chakraborty AK, Dutta AK and Chakraborty DP. Abnormal tryptophan pyrrolase and amino acids related to melanogenesis in vitiligo. *Experientia* 1983; 39(3): 280.
6. Chakraborty DP, Roy S and Chakraborty AK. Vitiligo, psoralen and melanogenesis: some observations and understanding. *Pigment Cell Res* 1996; 9(3): 107-16.
7. Champoin RH. Disorder of skin colour. In: Champion RH, Burton IL and Ebling FJG (Eds). Rook textbook of dermatology, vol 2, 6th ed. UK, Blackwell, 1998; PP 1802.
8. Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W and Schutgens RB. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res* 1985; 277(2): 126-130.
9. Greiner D, Ochsendorf FR and Milbradt R. Vitiligo therapy with phenylalanine UVA. Catamnestic studies after five years. *Hautarzt* 1994; 45(7): 460-463.
10. Iomas B and Fitzpatrick AZE: Dermatology in general medicine, vol 1, 5th ed Tokyo, W.B. Saunders Co., 1987; PP810-821.
11. Iomas B. Dermatology in general medicine. 3rd ed., New York, McGraw Hill, 1987; PP810-821.
12. Iyengar B and Misra RS. Reaction of dendritic melanocytes in vitiligo to the substrates of tyrosine metabolism. *Acta Anat (Basel)* 1987; 129(3): 203-5.
13. Kuiters GR, Hup JM, Siddiqui AH and Cormane RH. Oral phenylalanine loading and sunlight as source of UVA irradiation in vitiligo on the Caribbean island of Curacao NA. *J Trop Med Hyg* 1998; 89(3): 149-155.
14. Lehninger A.L: Biochemistry. 2nd., New York, Worth Publishers, 1997; PP714-15.
15. Louise Barnes James J. Nordlund. Vitiligo in demis D. Joseph. Clinical dermatology lippincott company. Twentieth revision 1993; chap 11-33. 1-3.
16. Mitchell W and Sams PJr: Principles and practice of dermatology. Churchill Livingstone, 1990; PP730-740.

17. Okada T, Sakamoto T, Ishibashi T and Inomata H. Vitiligo in Vogt-Koyanagi- Harada disease: immunohistological analysis of inflammatory site. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234(6): 359-63.
18. Ortonne JP and Bose SK. Vitiligo: Where do we stand? *Pigment Cell Res* 1993; 6(2): 61-72.
19. Rodwell V.W. Conversion of amino acids to specialized products. In: Murray RK, Granner D.K, Mayes P.A and Rodwell V.W(Eds). Harper's Biochemistry. 24th ed., Appleton & Lange, 1996; PP332-342.
20. Schallreuter KU, Zschiesche M, Moore J *et al.* In vivo evidence for compromised phenylalanine metabolism in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243(2): 395-9.
21. Shamsadini S, Meshkat MR, Mozaffarinia K and Alezzandrini S. Disease simulating the Vogt Koyanagi Harada syndrome: Case report. *Archives of Iranian medicine* 1999; 2(2): PP102-4.
22. Shaposhnikov AM, Khal'chitskii SE and Shvarts EL. Disorders of phenylalanine and thyrosine metabolism in Down's syndrome. *Vopr Med Khim* 1979; 25(1): 15-9.
23. Siddiqui AH and Nengerman IM. Photochemotherapy of vitiligo with oral phenylalanine. *J Invest Dermatol* 1983; 80-367.
24. Somorin AO and Krahn PM. Vitiligo: A study of 112 cases. *Annals of Saudi medicine* 1997; 17(1): 125-27.
25. Tietz N.W and Logan N.M. Appendix. In: Tietz N.W(ed). Textbook of clinical chemistry. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1986; PP1840-1848.