

Nghiên cứu nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị và mối liên quan của chúng với biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng

Study of serum vitamin D and IL-17 levels before and after treatment and their relationships with clinical features in patients with moderate and severe acne vulgaris

Phạm Thị Bích Na*,
Phạm Thị Lan**,
Đặng Văn Em***

*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,
**Trường Đại học Y Hà Nội,
***Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ vitamin D (Vit D) và IL-17 huyết thanh ở bệnh nhân trứng cá thông thường (TCTT) mức độ trung bình và nặng trước và sau điều trị bằng uống isotretinoin và vitamin D; phân tích mối liên quan của chúng với biểu hiện lâm sàng của bệnh. *Đối tượng và phương pháp:* 70 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh và 70 người đối chứng khoẻ mạnh. Phương pháp tiến cứu, mô tả cắt ngang có đối chứng. *Kết quả:* Nồng độ vitamin D và IL-17 ở bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với người khoẻ mạnh đối chứng và liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính, độ tuổi, thói quen sử dụng kem chống nắng, nhưng không khác biệt theo mức độ nặng của bệnh trứng cá. Sau điều trị, nồng độ Vit D huyết thanh tăng và IL-17 huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở cả nhóm sử dụng isotretinoin phối hợp vitamin D đường uống lẫn nhóm chỉ sử dụng isotretinoin đơn thuần, tuy nhiên không có sự khác biệt khi so sánh 2 nhóm này sau điều trị với nhau. *Kết luận:* Nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh ở bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khoẻ mạnh. Có sự thay đổi nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị với Isotretinoin và vitamin D đường uống.

Từ khoá: Bệnh trứng cá thông thường, vitamin D, IL-17.

Summary

Objective: To evaluate serum vitamin D and IL-17 levels before and after treatment with oral Isotretinoin and Vitamin D, and analyze their relationships with clinical features in patients with moderate and severe acne vulgaris. *Subject and method:* 70 patients with moderate and severe acne vulgaris treated as outpatients at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato-Venereology, and 70 healthy controls. Prospective, controlled cross-sectional method. *Result:* Serum vitamin D and IL-17 levels in

Ngày nhận bài: 18/4/2022, ngày chấp nhận đăng: 28/4/2022

Người phản hồi: Phạm Thị Bích Na, Email: dr.bichna@gmail.com - Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

moderate and severe acne patients were significantly different from healthy controls and significantly related to sex, age, sunscreen using, but did not relate to the severity of acne. After treatment, serum vitamin D and IL-17 levels were significantly different from before treatment in both groups: Using oral isotretinoin in combination with Vit D and using isotretinoin alone. But there was no difference when comparing these 2 groups after treatment. *Conclusion:* Serum Vit D and IL-17 levels in patients with moderate and severe acne vulgaris were significantly different from healthy controls. There is a significant change in serum Vit D and IL-17 levels before and after treatment with oral isotretinoin and Vit D.

Keywords: Acne vulgaris, vitamin D, IL-17.

1. Đặt vấn đề

Trứng cá thông thường (TCTT) là bệnh da thường gặp, với cơ chế sinh lý bệnh phức tạp và nhiều yếu tố được xem là liên quan đến sự khởi phát và biểu hiện lâm sàng của bệnh, trong đó có nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh. Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra mối liên quan giữa nồng độ vitamin D huyết thanh với độ nặng và các biểu hiện lâm sàng của bệnh TCTT [2], [3], [9], [10], cũng như chứng minh rằng *C. acnes* là vi khuẩn có thể kích thích biểu hiện của IL-17 ở những vùng da tổn thương do mụn [1]. Nhiều tác giả cũng chứng minh tác động ức chế của isotretinoin và vitamin D đường uống trên quá trình sản sinh IL-17 của *C. acnes*, từ đó ứng dụng trong điều trị mụn trứng cá [4], [5], [10]. Đó là lý do chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *xác định nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị với isotretinoin và vitamin D uống, và phân tích mối liên quan của chúng với biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

70 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng điều trị tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 03/2021 đến tháng 12/2021 và nhóm đối chứng 70 người bình thường khỏe mạnh.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Nhóm bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng theo thang điểm GAGS, tuổi từ 18 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng: Người bình thường khỏe mạnh tương đồng với nhóm bệnh về tuổi và giới, tuổi từ 18 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn, dị ứng, đang mắc các bệnh da liễu khác ảnh hưởng đến nồng độ Vit D và các yếu tố viêm.

Bệnh nhân thuộc nhóm các đối tượng có nguy cơ cao thiếu vitamin D do nguyên nhân khác: Viêm ruột mạn tính, người ăn chay trường, người bệnh suy thận...

Bệnh nhân đang hoặc đã sử dụng những loại thuốc có ảnh hưởng nồng độ vitamin D huyết thanh trong 3 tháng trước khi khám: Vitamin D uống, steroid uống...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang, có đối chứng.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Mẫu thuận tiện.

Các bước tiến hành:

Trong các bệnh nhân TCTT đến khám tại bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 03/2021 đến tháng 12/2021, chúng tôi lần lượt chọn những người thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu đến khi đủ số lượng là 70 người bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng (theo thang điểm GAGS).

70 bệnh nhân này được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, mỗi nhóm 35 người. Nhóm nghiên cứu: Điều trị bằng isotretinoin đường uống liều 20mg/ngày phối hợp vitamin D3 đường uống liều 1000 IU/ngày trong 3 tháng. Nhóm đối chứng: Điều trị bằng isotretinoin đường uống liều 20mg/ngày trong 3 tháng.

70 bệnh nhân này được đánh giá về lâm sàng cũng như thực hiện các xét nghiệm thường quy và xét nghiệm định lượng nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trước và sau 3 tháng điều trị. Song song

đó, chúng tôi thực hiện định lượng nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh cho 70 người khoẻ mạnh đối chứng để so sánh.

3. Kết quả

Bảng 1. So sánh đặc điểm đối tượng nghiên cứu

	Nhóm bệnh (n = 70)	Nhóm người khoẻ (n = 70)	p
Giới tính	n (%)	n (%)	0,835
Nam	15 (21,4%)	14 (20,0%)	
Nữ	55 (78,6%)	56 (80,0%)	
Tuổi trung bình	26,7 ± 5,3	25,7 ± 5,0	0,238

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính và tuổi mắc bệnh trung bình giữa nhóm bệnh và nhóm người khoẻ.

Bảng 2. So sánh nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh của nhóm bệnh (n = 70) và nhóm người khoẻ (n = 70)

	Nhóm bệnh (n = 70)	Nhóm người khoẻ (n = 70)	p
Vit D (ng/ml)	17,3 ± 4,8	20,2 ± 6,4	0,003
IL-17 (pg/ml)	8,3 (6,5 - 14,4)	6,1 (4,8 - 13,5)	0,024

Nhận xét: Nồng độ vitamin D huyết thanh nhóm bệnh thấp hơn nhóm người khoẻ trong khi đó nồng độ IL-17 huyết thanh của nhóm bệnh cao hơn nhóm người khoẻ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng của bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng (n = 70)

	n	Nồng độ vitamin D (ng/ml)	p	Nồng độ IL-17 (pg/ml)	p
Giới tính			0,002		0,427
Nam	15	20,5 ± 6,2		10,8 (6,5 - 19,0)	
Nữ	55	16,4 ± 4,0		8,3 (6,1 - 12,6)	
Nhóm tuổi			0,199		0,022
≤ 25	31	18,0 ± 5,4		11,1 (7,5 - 19,0)	
26 - 30	23	15,8 ± 4,2		7,9 (6,1 - 11,9)	
> 30	16	17,8 ± 4,1		6,5 (4,3 - 11,3)	
Sử dụng kem chống nắng			0,006		0,006
Có	41	15,9 ± 3,6		7,2 (5,4 - 11,9)	
Không	29	19,1 ± 5,7		11,1 (7,9 - 15,1)	
Độ nặng bệnh			0,422		0,574
Trung bình	51	17,5 ± 4,8		8,3 (6,5 - 13,3)	
Nặng	19	16,5 ± 4,8		8,3 (6,1 - 15,4)	

Nhận xét: Nồng độ vitamin D ở bệnh nhân TCTT trung bình và nặng liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính, trong khi đó, nồng độ IL-17 liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi. Cả nồng độ Vit D và IL-17 đều khác biệt có ý nghĩa thống kê theo thói quen sử dụng kem chống nắng (KCN), nhưng không khác biệt theo mức độ nặng của bệnh TCTT.

Bảng 5. Nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị ở bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng (n = 70)

Thời điểm nghiên cứu	Nồng độ vit D	p	Nồng độ IL-17	p
	TB ± ĐLC		TV (KTV)	
Nhóm isotretinoin + vitamin D (n = 35)				
Trước điều trị	17,0 ± 3,9	<0,001	8,3 (6,5 - 15,4)	0,011
Sau điều trị	23,5 ± 6,3		4,4 (3,1 - 10,1)	
Nhóm isotretinoin (n = 35)				
Trước điều trị	17,5 ± 5,6	<0,001	9,0 (6,1 - 13,3)	<0,001
Sau điều trị	23,8 ± 5,7		4,8 (3,5 - 10,1)	
<i>p</i>	0,702		0,119	

Nhận xét: Nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh sau điều trị thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở cả 2 nhóm. Tuy nhiên, nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh sau điều trị ở 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4. Bàn luận

Theo Bảng 1, nhóm bệnh và nhóm người khỏe trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về giới tính, nhóm tuổi và tuổi trung bình mắc bệnh TCTT.

Chúng tôi tiến hành định lượng nồng độ Vit D huyết thanh ở 70 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng, kết quả $17,3 \pm 4,8$ (ng/ml) thấp hơn nồng độ này ở 70 người khỏe mạnh đối chứng là $20,2 \pm 6,4$ (ng/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Mostafa Y. và cộng sự năm 2015: Nồng độ vitamin D trung bình ở 43 bệnh nhân trứng cá nang nốt là $11,2 \pm 5,9$ (ng/ml) thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng 46 người khỏe mạnh là $19,7 \pm 8,1$ (ng/ml) với $p<0,05$ [7]. Một nghiên cứu khác của tác giả Ghadah A và cộng sự năm 2020 [4], hay tác giả Ebrahim A và cộng sự năm 2019 [2] đều cho kết quả nồng độ vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân TCTT thấp hơn nhóm đối chứng

khỏe mạnh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$, tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Nồng độ IL-17 ở nhóm bệnh TCTT trung bình và nặng của chúng tôi là 8,3 (6,5 - 14,4) pg/ml, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 6,1 (4,8 - 13,5) pg/ml với $p=0,024$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đó của tác giả Ebrahim A và cộng sự [2], tác giả Singh A và cộng sự [8] đều kết luận có sự gia tăng nồng độ IL-17 huyết thanh bệnh nhân trứng cá so với người bình thường khỏe mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Điều này cũng phù hợp với quan điểm của tác giả Agak và cộng sự trước đó chứng minh sự hiện diện của tế bào T sản xuất IL-17A và sự kích hoạt các cytokine có liên quan đến con đường Th17 trong tổn thương bệnh TCTT có thể đóng một vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ vitamin D ở bệnh nhân TCTT trung bình và nặng liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính và thói quen sử dụng kem chống nắng với $p<0,05$. Điều này có thể giải thích vì vitamin D là một chất được tổng hợp tại da dưới tác động của ánh nắng mặt trời, nên nồng độ vitamin D huyết thanh liên quan trực tiếp đến mức độ và tần suất tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng. Nam giới thường hoạt động ngoài trời và tiếp

xúc ánh nắng mà không có phương tiện che chắn, bảo vệ nhiều như nữ giới nên nồng độ Vit D huyết thanh ở nam giới ($20,5 \pm 6,2\text{ng/ml}$) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nữ giới ($16,4 \pm 4,0\text{ng/ml}$), kết quả này của chúng tôi tương tự nghiên cứu trước đó của tác giả Wafaa MA và cộng sự [10]. Cũng cùng lý do đó, nồng độ vitamin D huyết thanh ở những bệnh nhân có thói quen sử dụng kem chống nắng ($15,9 \pm 3,6\text{ng/ml}$) sẽ thấp hơn ở người không có thói quen này ($19,1 \pm 5,7\text{ng/ml}$).

Nồng độ vitamin D huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt theo mức độ nặng của bệnh TCTT. Kết quả này tương tự nghiên cứu trước đó của tác giả Ghadah A và cộng sự [4], Topan AE và cộng sự [9], nhưng không giống với nghiên cứu của tác giả Lim SK và cộng sự [5], El-Hamd MA và cộng sự [3], Singh A và cộng sự [8] đều cho kết luận nồng độ vitamin D huyết thanh liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với mức độ nghiêm trọng của bệnh trứng cá. Có thể giải thích vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ định lượng nồng độ vitamin D trên bệnh nhân trứng cá trung bình và nặng, mà không thực hiện trên nhóm bệnh TCTT mức độ nhẹ nên việc phân tích mối liên quan giữa nồng độ vitamin D huyết thanh và độ nặng bệnh là chưa đầy đủ. Mặt khác, hầu hết nghiên cứu của chúng tôi lẫn các tác giả nêu trên đều có cỡ mẫu chưa đủ lớn ($n < 100$), nên để kết luận chính xác hơn về mối liên hệ này, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

Nồng độ IL-17 trong nghiên cứu của chúng tôi liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi và thói quen sử dụng kem chống nắng (KCN) với $p < 0,05$. Sự giảm dần của IL-17 khi tăng độ tuổi, có thể được giả thuyết do sự giảm sút của hoạt động miễn dịch khi tuổi người bệnh gia tăng, tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu chi tiết hơn để đánh giá về vấn đề này. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân sử dụng KCN có nồng độ IL-17 thấp hơn so với nhóm không dùng KCN, chứng tỏ hiệu quả bảo vệ của KCN trong việc hạn chế bớt các phản ứng viêm tại da.

Nồng độ IL-17 trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt theo mức độ nặng của bệnh TCTT. Điều này phù hợp với một số nghiên cứu trước đó

của tác giả Maulinda và cộng sự [6], Topan và cộng sự [9] nhưng lại trái ngược với nghiên cứu của tác giả Ebrahim A và cộng sự [2], Singh A và cộng sự [8], Wafaa MA và cộng sự [10] đều cho thấy nồng độ IL-17 tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh TCTT. Để có kết luận chính xác hơn cho vấn đề này, cần thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ vitamin D huyết thanh sau điều trị gia tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, điều này được ghi nhận ở cả 2 nhóm điều trị bằng Isotretinoin phối hợp Vit D3 uống lẫn nhóm điều trị bằng Isotretinoin đơn thuần. Kết quả này tương tự với nghiên cứu trước đó của tác giả Lim SK và cộng sự [5], Wafaa MA và cộng sự [10] cho thấy việc bổ sung vitamin D3 trong 2 -3 tháng điều trị dẫn đến sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ vitamin D và cải thiện lâm sàng so với giả dược, hay nghiên cứu của tác giả El-Hamd MA và cộng sự kết luận nồng độ vitamin D huyết thanh tăng lên đáng kể sau khi điều trị bằng Isotretinoin ở bệnh nhân TCTT với $p = 0,001$ [3].

Trong khi đó, nồng độ IL-17 huyết thanh sau điều trị giảm đi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở cả 2 nhóm, kết quả này tương đồng với nghiên cứu trước đó của Wafaa MA và cộng sự [10]. Phát hiện của chúng tôi có ý nghĩa trong điều trị vì các loại thuốc hoạt động trên con đường Th17 như vitamin D, isotretinoin đã được báo cáo là có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá và việc mở rộng thêm các nghiên cứu trong tương lai về các loại thuốc ức chế con đường Th17 có thể đóng vai trò quan trọng trong điều trị mụn.

Cả nồng độ vitamin D lẫn IL-17 huyết thanh sau điều trị đều không khác biệt khi so sánh giữa nhóm điều trị bằng isotretinoin phối hợp vitamin D uống với nhóm điều trị bằng isotretinoin đơn thuần, điều này không phù hợp với giả thuyết của một số tác giả cho rằng sự kết hợp giữa isotretinoin và vitamin D sẽ ức chế các thụ thể Retinoid ($ROR\alpha$ và $ROR\gamma$) mạnh hơn nhờ tác dụng hiệp đồng của cả hai [10]. Có thể giải thích vì vai trò của isotretinoin trong cơ chế sinh lý bệnh của TCTT là quá vượt trội nên che lấp đi vai trò của vitamin D. Tuy nhiên để có kết luận chính xác

cho vấn đề này, cần thêm các nghiên cứu mở rộng trong tương lai.

5. Kết luận

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Vit D huyết thanh ở nhóm bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng thấp hơn người bình thường khoẻ mạnh trong khi đó nồng độ IL-17 huyết thanh của nhóm bệnh TCTT cao hơn nhóm khoẻ mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ vitamin D ở bệnh nhân TCTT trung bình và nặng liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính, trong khi đó, nồng độ IL-17 liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi. Cả nồng độ vitamin D và IL-17 đều khác biệt có ý nghĩa thống kê theo thói quen sử dụng kem chống nắng, nhưng không khác biệt theo mức độ nặng của bệnh TCTT. Việc điều trị bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng bằng Isotretinoin và vitamin D3 đường uống cho kết quả thay đổi có ý nghĩa thống kê về nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh sau điều trị so với trước điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim M, Krutzik SR, Tristan GR, Elashoff D, Garban HJ, Kim J (2014) *Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D*. Journal of Investigative Dermatology 134(2): 366-373.
2. Ebrahim AA, Mustafa AI, Awad ME (2019) *Serum interleukin-17 as a novel biomarker in patients with acne vulgaris*. J Cosmet Dermatol 18(6): 1957-1959.
3. El-Hamd MA, Moustafa AE, Ibrahim HM, Aly SS (2019) *Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin*. J Cosmet Dermatol 18(1): 16-20.
4. Ghadah A, Elneam AI, Alsenaid A, Al-Dhubaibi (2020) *Vitamin D Levels in patients with and without acne and its relation to acne severity: A case-control study*. Clin Cosmet Investig Dermatol 13: 759-765.
5. Lim SK, Ha JM, Lee YH, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, Lee JH, Im M (2016) *Comparison of Vitamin D levels in patients with and without Acne: A case-control study combined with a randomized controlled trial*. PLoS One 11(8): 0161162.
6. Maulinda S, Hindritiani R, Ruchiatan K, Suwarsa O (2018) *Comparison of interleukin-17 serum level between papulopustular and comedonal types of acne vulgaris*. Majalah Kedokteran Bandun 48: 160-163.
7. Mostafa Wedad Z, Hegazy Rehab A (2015) *Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review*. J Adv Res 6(6): 793-804.
8. Singh A, Khurana A, Sardana K (2021) *Correlation of serum 25-hydroxy vitamin D and interleukin-17 levels with disease severity in acne vulgaris*. Indian J Dermatol 66(3): 291-296.
9. Topan AE, Savk E, Karaman G, Sendur N, Uslu M, Karul A (2019) *Assessment of the role of vitamin D and interleukin-17 in the pathogenesis of acne vulgaris*. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology 53: 68-72.
10. Wafaa MA, Essam AM, Hassan MH (2018) *Lesional and circulating levels of interleukin-17 and 25-hydroxycholecalciferol in active acne vulgaris: Correlation to disease severity*. Journal of Cosmetic dermatology 18(2): 1-6.