



Alopesi areatalı hastalarda 25 hidroksi vitamin D3 düzeyinin değerlendirilmesi

Evaluation of 25 hydroxy vitamin D3 levels in patients with alopecia areata

Atiye Oğrum, Nermin Boyraz*, Arzu Karataş Toğral**, Seval Karasatı***, Hatice Meral Ekşioğlu*

Tokat Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Tokat, Türkiye

*Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

***Kars Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kars, Türkiye

Özet

Amaç: Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği ile birçok otoimmün hastalık arasında muhtemel bir ilişki gözlenmiştir. Bu çalışmada sık görülen otoimmün dermatolojik bir hastalık olan alopesi areata (AA) ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: AA tanısı alan 40 hasta ile yaş grubu, cinsiyet ve deri fenotipi eşleştirilmiş 40 kişilik kontrol grubunun 25 hidroksi vitamin D3 (25 OH D) düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm hastaların 25 OH D düzeyleri ölçüldü ve "normal" (>30 ng/ml), "eksik" (15-30 ng/ml) ve "yetersiz" (<15 ng/ml) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol gruplarının her ikisi de 21 kadın ve 19 erkekten oluşmaktaydı. Ortalama yaş grupları için sırasıyla 31,23±7,34 (21-50) ve 30,58±7,19 (21-48) idi. Hasta grubunun vitamin D3 düzeyleri [normal: %2,5 (n=1), yetersiz: %15 (n=6), eksik: %82,5 (n=33)] kontrol grubundan [normal: %2,5 (n=1), eksik: %25 (n=10) yetersiz: %72,5 (n=29)] farksız bulundu (p>0,05). Her iki grupta da 25 OH D düzeyi normalin altında saptanan hasta oranı %97,5'ti.

Sonuç: Çalışmada AA'lı hastalar ve kontrol grubunun vitamin D düzeyleri benzerdi. Bu benzerlik AA ile vitamin D arasında bağlantı olmadığına işaret ediyor olabilir. Ancak AA ve Vit D arasındaki ilişkinin Vitamin D düzeyi değil Vitamin D reseptörü (sayı ve/veya yapı) üzerinden olmasından da kaynaklanabilir. (Türkderm 2015; 49: 50-3)

Anahtar Kelimeler: Alopesi, alopesi areata, D vitamini, 25 (OH) D, vitamin D reseptörü

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Summary

Background and Design: Current studies link vitamin D deficiency with many autoimmune diseases. Alopecia areata (AA) is a common autoimmune dermatological disease. The aim of this study was to investigate the relationship between vitamin D levels and alopecia areata.

Materials and Methods: 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels in 40 patients with alopecia areata and age, gender and skin phototype-matched healthy controls were evaluated. Serum 25(OH)D levels were measured in all subjects and grouped as normal/sufficient (>30 ng/ml), insufficient (15-30 ng/ml) and deficient (<15 ng/ml).

Results: Both the study and control groups were composed of 21 females and 19 males. The mean age was 31.23±7.34 (21-50) and 30.58±7.19 (21-48), respectively. In the study group, 2.5% of patients (n=1) had normal, 15% (n=6) insufficient and 82.5% (n=33) of patients had deficient 25(OH)D levels. In the control group, 2.5% (n=1) of patients had normal, 25% (n=10) insufficient and 72.5% (n=29) of patients had deficient 25(OH)D levels. There was no statistically significant difference between the groups (p>0.05). In both groups 97.5% of patients had 25(OH)D levels below the normal range.

Conclusion: Vitamin D levels in patients with AA were similar to those in the controls. This similarity may suggest that there is no relationship between vitamin D and AA. However, it may also indicate that the relationship between AA and Vitamin D is not via the level but vitamin D receptor (number and/or structure). (Türkderm 2015; 49: 50-3)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Arzu Karataş Toğral, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 291 15 75 E-posta: arzukrts@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 05.01.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.03.2014

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Key Words: Alopecia, alopecia areata, vitamin D, 25(OH)D, vitamin D receptor

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Alopesi areata (AA), ani ve skarsız kıl kaybıyla karakterize olan organ spesifik otoimmün kıl folikülü hastalığıdır¹.

Vitamin D kan kalsiyum dengesi, immün sistem dengesi, hücre büyüme ve farklılaşmasında önemli rol oynar². 25 hidroksi vitamin D3 (25 OH D), dolaşımında en fazla bulunan ve vitamin D düzeyini saptama en güvenilir vitamin D formudur. Vitamin D, vitamin D reseptörü (VDR) eksprese eden T ve B lenfosit, makrofaj ve dendritik hücreler aracılığıyla doğal ve adaptif immün cevapta rol oynamaktadır³. Çeşitli otoimmün hastalıklarda Vitamin D düzeyinin normalden düşük olduğunu ve takviyesinin bu hastalıkların ortaya çıkışını önleyip, atak sıklığını azaltarak hastalıkların tedavisine yardımcı olduğunu savunan yayınlar mevcuttur^{3,4}.

VDR çekirdek yerleşimli hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. 1,25 hidroksi vitamin D - VDR bağlanması ile bazı gen dizilerinin transkripsiyonu artar². VDR insan ve sıçan kıl foliküllerinde yoğun olarak eksprese edilir². VDR yoksun edilmiş sıçanlarda ve herediter 1,25 dihidroksi vitamin D3 dirençli rikets tip 2'li hastalarda sağlıklı kıl döngüsü oluşmaz ve alopesi izlenir⁵⁻⁷. Bu bulgular kıl foliküllerinin sağlıklı gelişimi için D vitaminin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

AA etiolojisi tam olarak açık olmasa da, immün cevabın etiolojide belirgin rol oynadığı bilinmektedir. D vitaminin hem sağlıklı kıl döngüsünün gelişmesinde hem de immün yanıt oluşmasındaki etkisi göz önüne alındığında, AA hastalarında vitamin D düzeyinin normal popülasyondan farklı olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada AA'lı 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrolün D vitamini düzeyleri karşılaştırılarak AA ile D vitamini ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mart-Mayıs 2011 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran 40 kişilik AA tanılı hasta grubu ve bu grup ile eşleştirilmiş yaş grubu, cinsiyet ve deri tipi dağılımı gösteren, bilinen herhangi bir otoimmün hastalığı olmayan 40 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Hastanemiz etik kurulundan çalışma onayı ve hasta ve kontrol grubundaki her bireyden imzalı aydınlatılmış onam alındı. Her iki grup için de çalışmaya alınma kriterleri; son 3 aylık sürede sistemik steroid kullanmamış olmak, D vitamini veya kalsiyum desteği almamak, böbrek veya karaciğer hastalığı bulunmamak, 20-50 yaş arasında olmak ve kadınlar için menapozal dönemde olmamaktı.

Hastaların yaş, cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi (1-6), AA klinik tipi (alopesi areata [plak tip, ofiazis, retiküler], alopesi totalis, alopesi universalis), Severity of Alopecia Areata Tool skoruna (SALT) göre saçlı deride kıl kaybı oranı (S1-S5), eşlik eden otoimmün hastalık varlığı ve güneş koruyucu kullanım alışkanlıkları kaydedildi.

Otoimmün hastalık araştırmak için ANA, vitamin B12, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikoları değerlendirildi.

25 OH D, DIASource marka cihazda radioimmunoassay yöntemi ile coated tüplerde çalışıldı. Düzeyleri; >30 ng/ml değerler "normal" (eksiklik yok) 15-30 ng/ml arasındaki değerler "eksiklik", <15 ng/ml değerler "yetersizlik" olarak kabul edildi.

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows version15.0 istatistiksel paket programında yapıldı ve değişkenler arasındaki ilişki χ^2 (Chi-Square) istatistik metodu ile analiz edildi. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş ve deri tipi dağılımları benzerdi (Tablo 1).

Hastaların AA skorlaması değerlendirildiğinde %95'inin hafif ağırlıkta (S1, S2) olduğu, S4 ve S5 grubunda hasta bulunmadığı izlenmektedir. AA tipleri değerlendirildiğinde hastaların çoğunluğunda yamalı tip AA izlendiği, alopesi totalis ve universalisli hasta olmadığı saptandı (Tablo 2). Hasta ve kontrol gruplarında düzenli güneş koruyucu kullanımı öyküsü olan birey yoktu.

AA'lı hastaların 12'sinde tiroid otoantikor pozitifliği, 1'inde vitiligo, 7'sinde alerjik rinit, 3'ünde atopik dermatit mevcuttu. Bunların dışında eşlik eden otoimmün ve/veya dermatolojik hastalık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de 25 OH D düzeyi %97.5 oranında normalden düşük saptandı. 25 OH D düzeyi her iki grup ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve Fitzpatrick deri tipi dağılımları

	Alopesi areata Grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=40)	p
Kadın /erkek (n)	21/19	21/19	>0,05
Yaş ortalaması	31,23±7,34 (21-50)	30,58±7,19 (21-48)	>0,05
Fitzpatrick deri tipi (n (%))			
Açık*	6 (%15)	6 (%15)	>0,05
Koyu**	34 (%85)	34 (%85)	>0,05

*Fitzpatrick deri tipi 1, 2, 3, **Fitzpatrick deri tipi 4, 5, 6

Tablo 2. Alopesi areatalı hastaların klinik özellikleri

Alopesi areata	Sıklık (n)	%
Hastalık		
Yeni başlayan (ilk atak)	24	60
Kronik/tekrarlayan	16	40
SALT alt grupları		
S1	35	87,5
S2	3	7,5
S3	2	5
AA tipi		
Yamalı	37	92,5
Ofiazis	2	5
Retiküler	1	2,5

AA: Alopesi areata, SALT: Severity of alopecia areata tool

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının 25(OH)D düzey sınıflaması

	Alopesi areata grubu (n (%))			Kontrol grubu (n (%))		
	Kadın	Erkek	Toplam n (%)	Kadın	Erkek	Toplam n (%)
Normal*	0	1	1 (%2,5)	1	0	1 (%2,5)
Eksik**	3	3	6 (%15)	3	7	10 (%25)
Yetersiz***	18	15	33 (%82,5)	17	12	29 (%72,5)

*normal: >30 ng/ml, **eksik: 15-30 ng/ml, ***yetersiz:<15 ng/ml

(p>0.05) (Tablo 3). 25 OH D yetersizliği; normalin altında olanlar (eksik+yetersiz) veya yetersiz olanlar olarak gruplandırıldığında da hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı (p>0,05).

Tartışma

D vitamini keratinosit farklılaşması ve sağlıklı kıl döngüsü oluşmasında önemli rol sahibidir. Kıl folliküllerinde VDR yoğun olarak eksprese edildiği ve VDR yokluğunun kıl çıkışını bozduğu saptanmıştır⁵. Bununla birlikte etiolojisinde otoimmün faktörlerin de suçlandığı AA ile D vitamini ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur^{8,9}. İtalya'da yapılan bir çalışmada erişkin tekrarlayıcı AA hastalarının relapslarının sonbahar ve kış mevsimlerinde yoğunlaştığı saptanmış, bu durumun mevsimsel bir otoantijen artışı ya da yazın artıp kışın azalan bir faktörle ilişkili olabileceği düşünülmüştür¹⁰. d'Ovidio ve ark. kronik ve tekrarlayan AA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada normalin altında vitamin D düzeyinde gruplar arasında fark saptamamış ancak, derin eksikliğe işaret eden yetersiz vitamin D düzeyini AA grubunda (%42,5) kontrol grubundan (%29,5) daha yüksek saptamıştır⁹. Alopesi areata tutulum yaygınlığı saçlı derinin %25'inden fazla olan hastaları dahil ettikleri çalışmalarında vitamin D düzeyi ile AA yaygınlığı arasında ise anlamlı ilişki saptamamıştır⁹. Yine benzer şekilde ülkemizden yapılan bir çalışmada Yılmaz ve ark. AA'lı hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında AA'lı hastalarda 25 OH D ve 1,25 (OH)2 D düzeyini çalışma grubunda daha düşük saptamışlar, vitamin D düzeyi ile hastalık yaygınlığı arasında ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmada hastaların %85,6'sı S1-S2 tutulum yaygınlığındadır⁸.

Bizim çalışmamızda d'Ovidio ve ark. ve Yılmaz ve ark.⁸ çalışmalarından farklı olarak iki grup arasında vitamin D düzeyi açısından fark saptanmaması 25 OH D düzeyi ile AA arasında ilişki olmadığına işaret ediyor olabilir. Ancak bizim çalışmamızda hastalık yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde hastaların %95'i S1-S2 iken, diğer çalışmaların hasta grupları bizim hasta grubumuzdan daha yaygın tutulumlu AA'lı hastalardan oluşmuştur. Her ne kadar çalışmacılar 25 OH D düzeyini, hastalık şiddeti ve AA kliniği ile korele bulmamış olsalar da yaygın ve kronik hastalıkta D vitamini düşüşü hafif klinikli hastalardan daha belirgin olabilir. Ya da ağır AA'lı hastalar toplumsal stigmatizasyon nedeniyle daha az açık havada kalmayı tercih ediyor bu nedenle de vitamin D düzeyleri toplumdaki düşük kalıyor olabilir.

Ülkelerin enlemleri, değerlendirmenin yapıldığı mevsimler, kişilerin deri tipleri, giyim alışkanlıkları ve güneş koruyucu kullandıkları D vitamini değerlerinde farklılıklara neden olabilir¹¹. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları deri tipleri açısından eşleştirilmişti, iki grupta da kimse güneş koruyucu kullanmıyordu, bununla birlikte katılımcıların giyinme alışkanlıklarının sorgulanmamış olması çalışmamızdaki bir eksiklik. d'Ovidio ve ark. çalışmalarını yaptıkları İtalya (36-47 kuzey) ile Türkiye (36-42 kuzey) benzer enlemlerde yer alan ve iklim

benzerliği gösteren ülkelerdir. Bu nedenle çalışma sonuçları arasındaki fark bu faktörlere bağlanamaz. Ancak d'Ovidio ve ark (Ekim-Mart), Yılmaz ve ark.⁸ (Haziran-Ekim) ve bizim çalışmamızın (Mart-Mayıs) farklı mevsimlerde yapılmış olması farklı sonuçlar elde etmemize neden olmuş olabilir.

Vitamin D'den fakir diyetle beslenen farelerde alopesi yaygın bir bulgu değilken; VDR mutantlaştırılan farelerde, vitamin D dirençli rikets olgularının bazılarında alopesi izlenmesi kıl döngüsünde VDR'nin rolünün hormonun kendisinden daha güçlü olabileceğini düşündürür¹²⁻¹⁵. Kim ve ark. sundukları olguda AA tanılı hastanın alopesik alanından aldıkları biyopside vitamin D reseptör eksikliği saptadıklarını, tedavi sonrası tekrarlanan biyopside keratinositlerin reseptör eksprese etmeye başladıklarını gördüklerini belirtmiştir¹⁶. Ülkemizden Akar ve ark. AA ile VDR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, subgruplar arasında fark saptamamışlar¹⁷. Bu bulgular AA da VDR subgrupundan çok sayısının önemli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda iki grubun vitamin D düzeylerinin farksız saptanması, AA gelişiminde vitamin D'nin rolü olmadığına ya da sınırlı rolü olduğuna işaret ediyor olabilir. Diğer bir ihtimal ise vitamin D'nin AA gelişiminde rolü olması, ancak AA'ya yol açanın bu vitaminin eksikliği değil, vitamin D reseptörlerinin sayı ve/veya yapısındaki sorunlar olmasıdır. Gelecekteki çalışmalarda vitamin D düzeyinin ölçülmesinin yanı sıra dokuda vitamin D reseptör sayı ve yapısının da incelenmesi ile bu sorular aydınlatılacaktır.

Sonuç

AA ile D vitamini arasında daha önce yapılan sınırlı sayıdaki çalışmadan farklı olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, AA ile D vitamini ilişkisinin değerlendirilmesinde daha geniş serili ve VDR'nin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Madani S, Shapiro J: Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol 2000;42:549-66.
- Reichrath J, Schilli M, Kerber A, Bahmer FA, Czarnetzki BM, Paus R: Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptors during the murine hair cycle. Br J Dermatol 1994;131:477-82.
- Cantorna MT: Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? Proc Soc Exp Biol Med 2000;223:230-3.
- Cantorna MT: Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Biol 2006;92:60-4.
- Sakai Y, Kishimoto J, Demay MB: Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knockout mice. J Clin Invest 2001;107:961-6.
- Forghani N, Lum C, Krishnan S, Wang J, et al: Two new unrelated cases of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from the same novel nonsense mutation in the vitamin D receptor gene. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23:843-50.
- Xie Z, Komuves L, Yu QC, et al: Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. J Invest Dermatol 2002;118:11-6.

8. Yilmaz N, Serarslan G, Gokce C: Vitamin D concentrations are decreased in patients with alopecia areata. *Vitamins & Trace Elements* 2012;1:105-9.
9. d'Ovidio R, Vessio M, d'Ovidio FD: Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing alopecia areata. *Dermatoendocrinol* 2013;5:271-3.
10. d'Ovidio R, d'Ovidio F: Recidive stagionali dell'alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 1995;295:130-4.
11. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91:115-24.
12. Mathews CH, Brommage R, DeLuca HF: Role of vitamin D in neonatal skeletal development in rats. *Am J Physiol* 1986;250:E725-3013.
13. Beer S, Tieder M, Kohelet D, et al: Vitamin D resistant rickets with alopecia: A form of end organ resistance to 1,25 dihydroxy vitamin D. *Clin Endocrinol* 1981;14:395-402.
14. Pavlovitch JH, Galoppin L, Rizk M, Didierjean L, Balsan S: Alterations in rat epidermis provoked by chronic vitamin D deficiency. *Am J Physiol* 1984;247:E228-33.
15. Li YC, Pirro AE, Amling M, et al: Targeted ablation of the vitamin D receptor: An animal model of vitamin D-dependent rickets type with alopecia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9831-5.
16. Kim DH, Lee JW, Kim IS, et al: Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol* 2012;24:341-4.
17. Akar A, Orkunoglu FE, Tunca M, Tastan HB, Kurumlu Z: Vitamin D receptor gene polymorphisms are not associated with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007;46:927-9.