

## Vitiligo Etiyolojisinde Nöropeptid Y'nin Rolü Var mı?

Savaş Yaylı\*, Sevgi Bahadır\*, Orhan Değer\*\*, Gülseren Cimşit\*, Köksal Alpay\*

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

\*\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

### Özet

Sinir uçlarından salınan çeşitli nöropeptidlerin vitiligoya yol açabileceği savunulmaktadır. Çalışmamızda, vitiligolu hastaların serum Nöropeptid Y (NPY) düzeylerini ölçerek, NPY'nin, hastalığın klinik tipleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 35 vitiligolu hasta ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı gönüllü alındı. Otuz beş hasta, vitiligonun klinik tipleri ve hastalık aktivasyonu açısından gruplandırıldı. Hastalar ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerin serum NPY düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. Ayrıca, hastalığın klinik tipleri ve hastalık aktivasyonuna göre NPY düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Vitiligolu hastalar ve kontrol grubu arasında serum NPY düzeyleri açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Vitiligolu hastalardan generalize, fokal ve segmental tip hastalığı olanların ortalama NPY düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen farklar istatistiksel anlam taşııyordu ( $p>0.05$ ). Vitiligonun klinik tiplerine ait ortalama NPY düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında da fark yoktu ( $p>0.05$ ). Progressif hastalığı olan vitiligoluların ortalama NPY düzeyleri, stabil hastalığı olanlardan farklı değildi ( $p>0.05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Vitiligo, Nöropeptid Y

Yaylı S, Bahadır S, Değer O, Cimşit G, Alpay K. Vitiligo etiyolojisinde nöropeptid Y'nin rolü var mı? TÜRK-DERM 2005; 39: 41-45.

### Summary

**Background and design:** It is suggested that various neuropeptides secreted by nerve fibres may cause to vitiligo. In this study, we measured the serum NPY levels of the patients in order to investigate the possible role of NPY in the clinical types and its relevant influence on the activity of the disease in the patients with vitiligo.

**Materials and methods:** Thirty-five patients with vitiligo and 30 healthy volunteers as controls were enrolled in the study. The patients were grouped according to clinical types and the disease activity of vitiligo. The serum NPY levels of the patients and the controls were measured and compared to each other. Also, the serum NPY levels of the groups arranged according to clinical types and the disease activity were compared to each other.

**Results:** There was no difference between the patients with vitiligo and controls in the average serum levels of NPY ( $p>0.05$ ). The average levels of NPY in the patients with generalized, focal and segmental types of vitiligo were compared to controls. The results did not reflect any statistical importance ( $p>0.05$ ). When the average NPY levels of the clinical types of the disease were compared to each other, there was no difference ( $p>0.05$ ). There was no difference in the NPY levels between the patients with progressive disease and those in stable disease, too ( $p>0.05$ ).

**Key Words:** Vitiligo, Neuropeptide Y

Yaylı S, Bahadır S, Değer O, Cimşit G, Alpay K. Is there an any role of neuropeptide Y in the etiology of vitiligo? TÜRKDERM 2005; 39: 41-45.

Vitiligo, etiyolojisi net olarak açıklanamayan, herediter veya edinsel olabilen, spesifik olarak melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak ise iyi sınırlı depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır<sup>1,2</sup>.

Melanositlerin yıkımını açıklamaya çalışan üç önemli teori hala geçerliliğini sürdürmektedir. Bunlar otoimmün, nöral ve ototoksik teorilerdir. Sinir uçlarından salınan

bir nörokimyasal ajanın pigment hücreleri olan melanositlerin ölümüne yol açtığını ileri süren nöral teori hala tartışma konusudur<sup>3,4</sup>.

Periferik ve santral sinir sisteminin nöronlarından sekrete edilen 36 aminoasitlik bir polipeptid olan Nöropeptid Y (NPY)'nin birçok fizyolojik sürecin kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir<sup>5</sup>. İnsan lenfosit, monosit ve olgun makrofajlarında immün sistem

**Alındığı Tarih:** 19.11.2004 **Kabul Tarihi:** 02.02.2005

**Yazışma Adresi:** Uzm.Dr. Savaş Yaylı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Trabzon

hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü olduğuna işaret eden NPY mRNA ekspresyonu gösterilmiştir<sup>6,9</sup>.

NPY'nin vitiligo etyolojisinde rol alabileceğine dair ilk çalışma Al'abadie ve arkadaşları tarafından 1994'te yayınlanmıştır<sup>10</sup>. Sonraki yıllarda hastalığın etyolojisinde NPY'nin rolünü araştıran çalışmalarda bu görüşü destekleyen bazı sonuçlara ulaşılsa da, bir grup araştırmacı tam tersini savunmuştur<sup>11-14</sup>.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Şubat 2003-Ağustos 2003 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran vitiligolu hastalardan, öyküsünde otoimmün, allerjik, endokrinolojik, kardiyovasküler hastalıklar, yoğun psikolojik stres bulunmayan ve son bir ay içinde topikal veya sistemik tedavi almamış 35 hasta alındı. Olguların 21'i erkek, 14'ü kadındı. Yaşları ise 10 ile 64 arasında değişmekteydi.

Otuz beş hasta, vitiligonun klinik tipleri ve hastalık aktivasyonu açısından değerlendirildi. Hastaların 18'i generalize, 8'i fokal ve 9'u segmental tip olarak tanımlandı. Yeni makül oluşumunun sürdüğü, varolan maküllerin ise genişleme gösterdiği 19 olgu progressif olarak değerlendirilirken, belirgin hiperpigmente sınırları ile genişleme göstermeyen makülere sahip 16 hasta stabil olarak kabul edildi. Bu hastaların klinik tiplere göre dağılımı ise şöyledi: Generalize vitiligoluların 10'u progressif, 8'i stabil; fokal vitiligoluların 3'ü progressif, 6'sı stabil; segmental vitiligoluların 6'sı progressif, 2'si stabil.

Kontrol grubu ise öyküsünde herhangi bir sistemik hastalık bulunmayan 30 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Bunların 18'i erkek, 12'si kadındı. Yaşları ise 6 ile 58 arasında değişmekteydi.

Hastalar ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerden sabah aç karnına 5 ml. venöz kan alındı. + 4°C soğutmalı santrifüjde serum ayrıştırıldı. Elde edilen serum - 70 °C'de çalışma zamanına kadar bekletildi. Serum NPY değerlerinin ölçülmesinde NPY RIA kiti (RK 049 03) kullanıldı. Değer skalası 10-1280 pg/ml arasında idi.

İstatistiksel değerlendirmeler Student t testi, Mann Whitney U testi, Kikare testi, Kolmogorov Smirnov

testi, Kruskal Wallis varyans analizi, Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapıldı.

### Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 35 vitiligolu hastanın 21'i (%60) erkek, 14'ü (%40) kadındı. Olguların yaşları 10 ile 64 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.91±12.96 idi. Kontrol grubundaki 30 olgunun 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kadındı. Yaşları 6 ile 58 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.77±13.44 idi.

Vitiligo ve kontrol grupları, yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,764; p=0,799).

Vitiligolu hastalar, hastalığın klinik tipleri ve hastalık aktivitesi açısından gruplandırıldı. Vitiligo grubuna ait ortalama serum NPY düzeyleri, kontrol grubuna ait ortalama serum NPY düzeylerinden yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,818).

Klinik tiplere göre yapılan değerlendirmede ise generalize ve segmental tip hastalığa sahip vitiligoluların ortalama NPY düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fokal hastalığa sahip vitiligoluların ortalama NPY düzeyleri ise kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı taşıymıyordu (p=0,568; p=0,578; p=0,881) (Tablo 1) (Şekil 1,2).

Vitiligonun klinik tiplerine ait ortalama NPY düzeyleri de kendi arasında karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel anlamlı fark elde edilmedi (p=0,672). Vitiligolu hastaların ortalama serum NPY düzeyleri ile yaş ve hastalık süresi arasında istatistiksel anlam taşıyan bir ilişki yoktu (p=0,673 ; r=0,534 / p=0,913 ; r=0,019).

**Tablo 1 : Vitiligo ve klinik tiplerine ait ortalama serum NPY düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.**

Grup	n	NPY (pg/ml)
Vitiligo	35	198,11 ± 88,92
Generalize	18	209,08 ± 96,57
Fokal	8	173,70 ± 83,90
Segmental	9	197,86 ± 82,21
Kontrol	30	193,02 ± 88,08

Vitiligo hastalarının ortalama NPY düzeyleri, klinik tipleri ve hastalık aktivasyonuna göre karşılaştırıldı. Bu durumda da istatistiksel anlamlı fark elde edilemedi ( $p=0,677$ ;  $p=0,460$ ;  $p=0,820$ ;  $p=0,955$ ).

### Tartışma

NPY'nin vitiligo etyopatogenezinde olası rolü, nöro-immüno-kutanöz sistem olarak adlandırılan yapıdaki fonksiyonları ile açıklanmaya çalışılmıştır<sup>14,15</sup>. NPY, deride sinir uçlarından sekrete edilebilen bir nöro-peptiddir<sup>10,12,15</sup>. Lökositlerin NPY için reseptörler eksprese edebildikleri, bu reseptörlere uygun ligandların bağlanması ise immunolojik hücrelerde fonksiyon değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. NPY'nin antijen spesifik Th1 hücrelerden IFN- $\gamma$  ve IL-2 salınımını uyarabildiği saptanmıştır<sup>7</sup>. İmmünohistokimyasal metodlarla yapılan bir başka çalışmada ise vitiligo lezyonlarında epidermal melanositlerin olmadığı alanlardaki hücreyel infiltratta, IFN- $\gamma$  ve IL-2 reseptör ekspresyonu gösterilmiştir<sup>8</sup>. Bu durumun melanosit yıkımına yol açan süreçteki hücreyel immünojenik mekanizmalarda NPY'nin rolünü işaret ettiği savunulmuştur<sup>14</sup>.

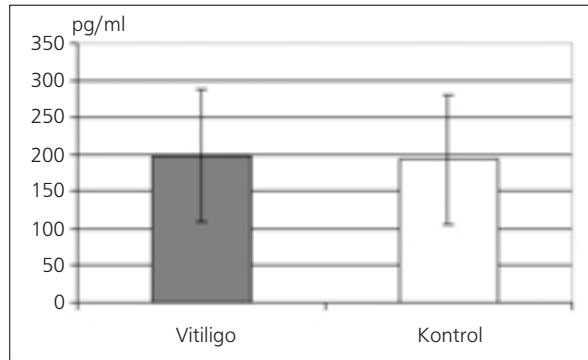
NPY'nin immunolojik olmayan mekanizmalar ile de direkt veya indirekt olarak melanosit yıkımında rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Elektron mikroskopik incelemeler melanositler ve intraepidermal sinir sonlanmaları arasındaki teması açık olarak ortaya koymuşlardır<sup>16</sup>. Tam olarak mekanizması anlaşılmasa da bu durumun NPY'nin melanosit üzerindeki direkt etkisini düşündürdüğü savunulmuştur<sup>14</sup>. Ayrıca NPY'nin sağlıklı bireylerde periferik kanda IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimini arttırdığı gösterilmiştir<sup>17</sup>. IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın ise melanosit büyümesi için güçlü inhibi-

törler olduğu saptanmıştır<sup>18,19</sup>. Bunun da, NPY'nin melanosit yıkımına yol açabileceği indirekt bir mekanizmayı işaret ettiği savunulmuştur. Bu sonuçlarla NPY'nin, hem immunopatogenezin daha çok sorumlu tutulduğu non-segmental tip vitiligoda, hem de nöral patogenezin daha çok ilişkili bulunduğu segmental vitiligoda melanositlerin yıkımında rolü olabileceği ileri sürülmüştür<sup>14</sup>.

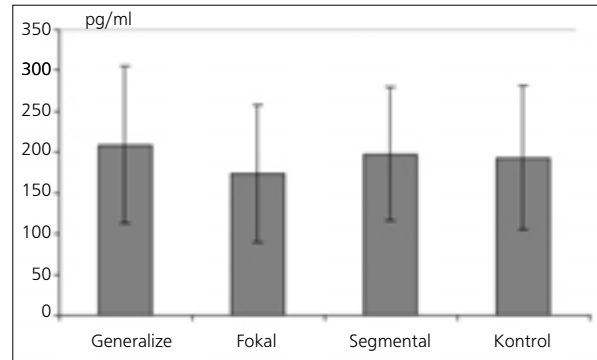
Deride, melanositler ile sinir sonlanmaları arasındaki yakın temas elektron mikroskopik incelemeler sonucu gösterilmiştir. Buradan hareketle bazı araştırmacılar, sinir uçlarından salınan nöropeptidlerin, nöral teoride bahsedilen melanositlerin yıkımına yol açan moleküller olabileceğini ileri sürmüştür. NPY,  $\beta$ -Endorfin, Substans P (SP), Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP), Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptidlerin hastalığın etyopatogenezindeki rolünü ortaya koymayı amaçlayan çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir<sup>10-14</sup>.

Al'Abadie ve arkadaşları, 12 vitiligo hastadan alınan biyopsilerde NPY immünoaktivitesini semikantitatif olarak ölçmüşler, lezyon kenarlarından alınan on deri biyopsisinden beşinde ve lezyonal deriden alınan 12 biyopsinin üçünde NPY antikolarına karşı reaktivite artışı saptamışlardır. Araştırmacılar buradan hareketle NPY'nin vitiligo patogenezinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>10</sup>.

Liu ve arkadaşları 18 vitiligo hastadan aldıkları lezyonal deri biyopsilerinde NPY, CGRP, VIP immünoaktivitesini, aynı hastaların tutulmayan deri sahalarından alınan deri biyopsileri ve sağlıklı gönüllülerden alınan deri biyopsileriyle karşılaştırmışlardır. Lezyonal deriden aldıkları biyopsilerde CGRP antikolarla-



Şekil 1: Vitiligo ve kontrol grubunun ortalama serum NPY düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 1: Vitiligo ve kontrol grubunun ortalama serum NPY düzeylerinin karşılaştırılması.

rına karşı oluşan reaktiviteyi kontrollere göre artmış bulan araştırmacılar elde ettikleri bu sonuçla nöropeptidlerin hastalığın patogenezinde rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>11</sup>.

Lazarova ve arkadaşları vitiligolu hastalardan aldıkları lezyonal deri biyopsilerinde SP, SOM, CGRP, NPY immunreaktiviteyi indirekt immunfloresan yöntemi ile ölçerek lezyon kenarından ve normal sahalardan alınan kontrol biyopsileri ile karşılaştırmışlar, lezyondan alınan biyopsilerde NPY ve CGRP'e karşı artmış immunreaktivite elde etmişlerdir. Bu sonuçlarla özellikle NPY'nin nöral teorisinin işaret ettiği nörokimyasal ajan olabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>12</sup>.

Falabella ve arkadaşları altısı bilateral, beşi unilateral 11 vitiligolu hastanın lezyondan, lezyon kenarından ve normal deriden alınan biyopsilerinde, NPY, CGRP ve SP immunoreaktiviteyi indirekt immunfloresan yöntemi ile ölçmüşler, bilateral stabil vitiligolu hastalarda lezyonal SP immunoreaktivitesini artmış olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar, SP'nin bilateral vitiligoda stabilizeyi gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. NPY ve CGRP immunoreaktivitelerinde ise farklılık saptamamışlardır<sup>13</sup>.

Caixa ve arkadaşları 47 vitiligolu hastanın plazma NPY düzeylerini ölçerek sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmışlar, klinik tipi ne olursa olsun vitiligolularda NPY düzeylerini artmış olarak bulurlarken, ayrıca fokal ve segmental tip progressif hastalığı olanların NPY düzeylerini stabil hastalığı olanlardan yüksek olarak saptamışlardır. Generalize tip için ise hastalık aktivasyonuna bağlı bir değişiklik elde edilmemiştir. Aynı çalışmada vitiligolu hastaların 32'sinde lezyonal ve normal deriden elde edilen doku sıvılarındaki NPY düzeyleri karşılaştırılmış, fokal ve segmental tip hastalığa sahip olanların lezyonal derisinden elde edilen doku sıvısında NPY düzeyleri artmış bulunmuştur. Bu sonuçlarla, araştırmacılar NPY'nin vitiligo etyopatogenezinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>14</sup>.

Bizim çalışmamızda ise vitiligolu hastaların ortalama serum NPY düzeyleri, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.818$ ). Serum NPY düzeyleri; generalize ve segmental tip hastalığa sahip olan vitiligolularda kontrol grubundan yüksek saptanırken, fokal hastalığa sahip olanlarda ise daha düşük olarak bulundu.

Bu gruplar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,518$ ;  $p=0,881$ ;  $p=0,578$ ).

Hastalık aktivasyonuna göre yapılan değerlendirmede ise progressif hastalığı olanların ortalama NPY düzeyleri, stabil hastalığı olanlardan daha yüksekti. Bu fark da istatistiksel anlam taşımıyordu ( $p=0,677$ ). Hastalığın klinik tipleri ve aktivasyonu dikkate alınarak yapılan değerlendirmede ise serum NPY değerleri, generalize ve segmental tip hastalığa sahip vitiligolulardan progressif hastalığı olanlarda, stabil hastalığı olanlardan daha yüksek saptandı. Fokal tip progressif hastalığı olanların serum NPY düzeyleri ise stabil hastalığı olanlardan daha düşük olarak belirlendi. Bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,460$ ,  $p=0,955$ ,  $p=0,820$ ).

Çalışmamızda vitiligolu hastalarda ortalama serum NPY düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olsa da, bu fark istatistiksel anlam ifade etmiyordu.

Vitiligonun etyopatogenezi hala tam olarak izah edilememiştir. Hastalığın gelişiminde farklı mekanizmalar ve birçok faktörün birlikte rol aldığı görüşü daha çok taraftar bulmaktadır. Vitiligolu hastaların serum NPY düzeylerini, kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulmamıza rağmen, lezyonal mikroçevrede NPY düzeylerini ve fonksiyonlarını hedef alan ileri çalışmaların, NPY'nin vitiligo etyopatogenezindeki olası rolünün aydınlatılmasına katkılar sağlayacağı görüşündeyiz.

#### Kaynaklar

1. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y: Vitiligo. *Dermatology in General Medicine*, Vol 1.(Ed.) Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen, Wolff K . 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1999; 949-960.
2. Odom RB, James WD, Berger TG : *Andrews' Diseases of the Skin*, 9th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 1057-1068.
3. Lerner A: Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959;32:285-310.
4. Orecchia G: *Neural Pathogenesis. Vitiligo*. (Ed.) Hann SK, Nordlund JJ . Oxford, Blackwell Science, 2000; 142-150.
5. Palmiter RD, Erickson JC, Holoopeter G, Baraban SC, Schwartz MW: Life without neuropeptide Y. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:163-199.
6. Friedman EM, Irwin MR: Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 1997;74:27-38.
7. Levite M: Neuropeptides, by direct interaction with T

- cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype (T helper cells 1 and 2). *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:12544-12549.
8. Abdel-Naser MB, Krasagakis KS, Krasagakis K, Gollnick H: Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;7:1-8.
  9. Schwarz H, Villiger PM, von Kempis J, Lotz M: Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system. *J Neuroimmunol* 1994;51:53-61.
  10. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrodger DJ: Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994;131:160-165.
  11. Liu PY, Bondesson L, Löntz W, Johansson O: The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Arch Dermatol Res* 1996;288:670-675.
  12. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem* 2000;108:262-267.
  13. Falabella R, Barona MI, Echeverri IC, Alzate A: Substance P may play a part during depigmentation in vitiligo. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:355.
  14. Caixia T, Daming Z, Xiran L: Levels of neuropeptide Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 2001;27:178-182.
  15. Misery L: Neuro-immuno-cutaneous system. *Pathol Biol* 1996;44(10):867-874.
  16. Hara M, Toyada M, Yaar M, Bhawan J: Innervation of melanocytes in human skin. *J Exp Med* 1996;184:1385-1395.
  17. Hernanz A, Tato E, De la Fuente M, De Miguel E: Differential effects of gastrin-releasing peptide, neuropeptide Y, somatostatin and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  production by whole blood cells from healthy young and old subjects. *J Neuroimmunol* 1996;71:25-30.
  18. Krasagakis K, Garbe C, Zouboulis CC, Orfanos CE: Growth control of melanoma cells and melanocytes by cytokines. *Recent Results Cancer Res* 1995; 139:169-182.
  19. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ: Interleukin 1- $\beta$  and 6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1991;96:180-185.