

Vitiligolu Hastalarda Serum Demir ve Ferritin Düzeyleri

Serum Iron and Ferritin Levels in Patients with Vitiligo

Ayşe Tülin Mansur, İkbal Esen Aydıngöz, Fatih Göktay, Sacide Atalay*

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Son yıllarda vitiligoda oksidatif stresin rolü konusunda çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Demir ve ferritin inflamasyon ve oksidatif reaksiyonlarda önemli rollere sahiptir, ancak bugüne dek vitiligolu hastalardaki demir metabolizması konusunda çok az yayın bulunmaktadır. Bu çalışmada lokalize ve jeneralize vitiligolu hastaların serum demir ve ferritin düzeylerinin bir kontrol gurubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma gurupları son 1 aydır sistemik tedavi veya fototerapi uygulanmayan vitiligolu 68 hasta ve yaş/cins uyumlu, tinea pedis, nevus ve keratozlar gibi vitiligo dışı deri hastalığı olan 72 kontrol bireyinden oluşmaktaydı. Her hasta ve kontrol bireyinden sözlü onay alındıktan sonra kahvaltı öncesinde kan örnekleri alındı.

Bulgular: Vitiligolu hastalarla kontrol bireyleri arasında serum demir ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,478$, $p=0,307$). Bu parametreler lokalize ve jeneralize vitiligolu hastalar arasında farklılık göstermedi ($p=0,054$, $p=0,867$). Ayrıca, serum demir ve ferritin düzeyleri ile hastalık süreleri arasında anlamlı bir bağlantı görülmedi ($p=0,382$, $p=0,485$).

Sonuç: Sonuçlarımız serum demir ve ferritin düzeylerinin vitiligo ve kontrol bireyleri arasında benzer olduğunu göstermektedir. Demir ve ferritin doku düzeylerinin belirleneceği yeni araştırmalar bu moleküllerin vitiligodaki olası rollerine ışık tutabilir. (*Türkderm 2010; 44: 153-5*)

Anahtar Kelimeler: Demir, ferritin, hematolojik parametreler, oksidatif stres, vitiligo

Summary

Background and Design: In recent years, the role of oxidative stress in vitiligo has been widely investigated. Iron and ferritin have important roles in inflammation and oxidative reactions. However, up to date, there are very limited studies on iron metabolism in patients with vitiligo. In this study, we aimed to investigate serum iron and ferritin levels in patients with localized and generalized vitiligo in comparison with a control group.

Material and Method: The study groups comprised 68 patients with vitiligo who did not receive systemic treatment or phototherapy in the preceding month, and 72 age- and sex-matched patients with skin disorders other than vitiligo including tinea pedis, melanocytic nevi, and keratoses. Blood samples for serum iron and ferritin levels were obtained before breakfast, after verbal informed consent.

Results: No statistically significant differences were found between vitiligo patients and control population with regard to serum levels of iron and ferritin ($p=0.478$, $p=0.307$). Patients with localized and generalized vitiligo were also similar for these parameters ($p=0.054$, $p=0.867$). Moreover, serum levels of iron and ferritin did not show any significant correlation with disease duration ($p=0.382$, $p=0.485$).

Conclusion: Our results showed that serum iron and ferritin levels were similar in patients with vitiligo and control subjects. Further studies determining the skin levels of iron and ferritin may elucidate the probable role of these molecules in vitiligo. (*Turkderm 2010; 44: 153-5*)

Key Words: Ferritin, hematologic parameters, iron, oxidative stress, vitiligo

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Tülin Mansur, Yunus Nadi Cad., Düzenli sitesi, No: 80/9, Armutalan, Marmaris 48750 Muğla, Türkiye Te.: +90 252 417 77 77 E-posta: tulinmansur@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 23.12.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.03.2010

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



Giriş

Vitiligo birbiriyle örtüşen genetik, otoimmün ve metabolik faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir etyopatogeneze sahiptir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar vitiligoda hücrel oksidatif stresin etkilerine işaret etmektedir¹⁻⁴. Demir, hidroksil radikallerinin oluşumu üzerinden pigmentasyon bozuklukları, inflamasyon ve kanserler dahil çeşitli deri hastalıklarında rol oynayan ve toksik etki gösterebilen bir elementtir. Ancak demir melanosit yıkımında etkili olan nitrik oksit (NO) üretimini azaltarak bu hücreleri koruyucu bir etki de gösterebilir. Öte yandan hücre içinde demirin depolandığı temel protein olan ferritin demirin oksidatif reaksiyonlarda rol oynama yeteneğini kısıtlayabilmektedir⁵. Bugüne dek vitiligolu hastalarda demir metabolizmasına ilişkin çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada lokalize ve jeneralize vitiligolu hastalarda serum demir ve ferritin düzeyleri ölçülerek değerler kontrol gurubu ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Polikliniğimize 2005-2007 yılları arasında başvuran 68 vitiligolu hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların son 1 aydır vitiligo için herhangi bir sistemik tedavi veya fototerapi almamış olmaları şartı arandı. Bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, tinea pedis, çeşitli nevuslar veya seboreik keratoz gibi selim deri tümörleri nedeniyle polikliniğimize başvurmuş olan ve demir tedavisi altında olmayan 72 hasta da kontrol gurubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan sözlü onay alındıktan sonra kahvaltı öncesinde serum demir ve ferritin düzeyleri için kan örnekleri alındı. Serum demir düzeyleri modüler sistem (DPPi, Roche Diagnostics, Almanya) analizöründe ölçüldü (Referans aralık: 24-145 µg/dl). Serum ferritin düzeyleri ise, Modüler Sistem (E170, Roche Diagnostics, Almanya) immünanalizöründe ölçüldü (Referans aralık: 13-150 ng/ml). Demir ölçümünde çalışma-içi presizyon (%CV) 0,8-1,2, çalışmalar-arası presizyon (%CV) 0,6-1,8 iken; ferritin ölçümünde çalışma-içi presizyon (%CV) 3,2-4,0, total presizyon (%CV) 4,8-11,7 idi. İstatistiksel analiz için SPSS programı (version 11.0) kullanıldı. Normalite analizi, Kolmogorov-Simironov testi ile yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösterenler ortalama + SD olarak Student t testiyle, göstermeyenler ortanca değerleri olarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı düzey kabul edildi.

Bulgular

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Vitiligo hastalarının klinik verileri ise Tablo 2'de özetlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet (2, p=0,929) ve ortalama yaş (t test, p=0,739) açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

	Vitiligo	Kontrol
Yaş aralığı	5-76	5-75
Ortalama yaş	34,05±17,82 SD	35,05±17,54 SD
Cinsiyet		
Kadın (K)	42 (%61,8)	45 (%62,5)
Erkek (E)	26 (%38,2)	27 (%37,5)

Guruplar serum demir ve ferritin düzeyleri açısından benzer bulundu (demir için t testi, p=0,478; ferritin için Mann-Whitney U, p=0,307), (Tablo 3). Erkek vitiligo hastalarının serum demir ve ferritin düzeyleri kadın vitiligolulara göre anlamlı ölçüde yüksekti (demir için p=0,003, ferritin için p<0,001, her iki parametre için t testi kullanıldı). Erkek kontrol bireylerinin serum ferritin düzeyleri kadın kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksekti (t test, p=0,005). Serum demir düzeyleri açısından erkek ve kadın kontrol bireyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu (t test, p=0,372).

Jeneralize vitiligolu hastalarda ortalama serum demir düzeyi lokalize olgulara göre hafifçe daha yüksekti, ancak guruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla 93,11±43,92 µg/dL ve 72,65±33,86 µg/dL, t test, p=0,054). Ortanca serum ferritin düzeyleri de jeneralize ve lokalize vitiligo hastalarında benzerdi (sırasıyla 31,80 ng/ml ve 34,40 ng/ml, Mann-Whitney U test, p=0,867). Hastaların ortalama serum demir düzeyleri hastalık sürelerine göre karşılaştırıldığında, hastalık süresi 50 günden az olanlarda 76,85±38,50 µg/dL, 50 gün ve daha çok olanlarda ise 85,77±31,03 µg/dL olarak bulundu ve iki gurup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (t test, p=0,382). Spearman korelasyonu hastalık süreleriyle demir düzeyleri arasında pozitif veya negatif bir bağıntı göstermedi (p=0,582). Kısa ve uzun süreli hastalığı olan vitiligolu bireylerde serum ferritin düzeyleri ortancaları açısından da istatistik olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla 31,22 ng/ml ve 41,06 ng/ml, Mann-Whitney U, p=0,485). Spearman korelasyonu ile serum ferritin düzeyleriyle hastalık süreleri arasında pozitif veya negatif bir bağıntı görülmedi (p=0,996).

Tartışma

Vitiligo patogenezindeki ilk olayın melanositlerin serbest radikallerle toksik hasara uğraması olabileceği ileri sürülmektedir. Bu bağlamda demir ve NO çok özel bir öneme sahiptir. Nitrik oksit inflamatuvar hücreler ve Langerhans hücrelerinde

Tablo 2. Vitiligolu hastaların klinik özellikleri

Deri tutulumunun derecesi	
Lokalize (akral, akrofasyal, segmental)	47/64* (% 73,4)
Jeneralize	17/64 (% 25,5)
Hastalık süresi	
<50 gün	48/66** (% 72,6)
≥50 gün	18/66 (% 27,2)
* Verileri tam olan toplam 64 hasta değerlendirmeye alındı	
** Verileri tam olan toplam 66 hasta değerlendirmeye alındı	

Tablo 3. Vitiligo ve kontrol guruplarının ortalama serum demir ve ferritin düzeyleri bakımından karşılaştırılması

	Ortalama serum demir düzeyi (µg/dL)	Ortalama serum ferritin düzeyi (ng/ml)
Vitiligo		
K	67,50±30,31 SD	28,07±17,35 SD
E	95,32±42,03 SD	83,64±65,84 SD
Kontrol		
K	71,24±29,41 SD	38,22±26,13 SD
E	77,85±31,52 SD	71,93±52,32 SD

NO sentaz enzimiyle l-argininden üretilen bir mediatördür⁶. NO'in inflamatuvar süreçler sırasında normalden fazla üretimi bu hücrelere yakın komşuluktaki melanositlerin ölümüne yol açabilir⁷. Buna ek olarak NO melanositlerin hücre dışı matrikse tutunmasını da engeller ve bu nedenle vitiligodaki melanosit kaybında rol oynar⁸. Demir, NO sentaz için gerekli hem ko-faktörüne bağlanarak bu enzimi engeleyebilir⁵. Demir eksikliği anemisinin sağlıklı ergenlerde NO üretimini arttırdığı gösterilmiştir⁹. Bunları destekler şekilde Qureshi ve ark. vitiligolu bir hastada demir eksikliği anemisinin tedavisinden sonra hızlı bir repigmentasyon geliştiğini bildirmişlerdir⁶.

Öte yandan demir, hidrojen peroksidin hücre membranlarına, protein ve DNA'ya hasar veren serbest radikal iyonlarına dönüşümünde katalizör olarak etki göstererek doku hasarına yol açabilir. Bu zararlı etki yeterli miktarda "serbest" demir varlığıyla bağlantılıdır. Demir metabolizmasındaki ince düzenlemeler sayesinde sağlıklı bireylerde serbest demir miktarı düşüktür. Ferritin çeşitli doku bölmelerinde demiri bağlayan temel koruyucu mekanizmadır. Demiri eriyebilir ve toksik olmayan bir biçimde tutan ferritin demirin katalizör etkisiyle ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engeller⁷. Farelerle yapılan bir deneysel çalışmada karaciğerde ferritin yapımının oksidatif stresle uyarıldığı gösterilmiştir¹⁰.

Bugüne dek vitiligoda antioksidanların rolleri konusunda yapılan çalışmalar esas olarak selenyum, katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon, glutatyon peroksidaz, malondialdehit, ksantin oksidaz ve NO'in serum ve/veya doku düzeyleri üzerine odaklanmıştır^{5,6}. Bu çalışmalar arasında bazı tutarsızlıklar bulunmakla birlikte, genel olarak oksidan ve antioksidan sistemler arasında bir dengesizlik bulunmasının vitiligo patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Kan ferritin düzeyleriyle ilgili tek çalışma Boisseau-Garsaud ve ark. tarafından küçük bir vitiligolu hasta gurubu üzerinde yapılmıştır³. Yazarlar kısa süre önce aktif vitiligo lezyonlarının geliştiği 11 hasta ve yaş/cins uyumlu eş sayıda kontrol bireyinde tam kan antioksidan durumu, serum selenyum, ferritin, transferrin, seruloplazmin, tokoferol ve retinol düzeylerini değerlendirmişlerdir. Vitiligolu hastalarda tam kan antioksidan durumu ve selenyum düzeyleri anlamlı ölçüde artmışken, ferritin ve diğer parametreler kontrollerden farklı bulunmamıştır. Daha geniş bir hasta topluluğu üzerinde yapılmış olan çalışmamız serum ferritin düzeyleri açısından bu çalışmaya benzerlik göstermektedir.

Lokalize vitiligolu hastalarda lezyonlu deride oksidan-antioksidan dengesizliklerinin araştırılan parametrelerin serum düzeylerini etkileyecek yeterli düzeylere ulaşamayacağı düşünülebilir. Bu konuyu aydınlatmak üzere son zamanlarda yapılan bir çalışmada lokalize vitiligolu bir gurup hastada oksidatif stres belirteçleri değerlendirilmiştir. Serum süperoksit

dismutaz ve malondialdehit düzeylerinin kontrol bireylerine göre anlamlı ölçüde yüksek bulunması, oksidatif stresin sınırlı tutulum gösteren vitiligo olgularında bile rol oynayabileceğine işaret etmektedir². Çalışmamızda serum demir ve ferritin düzeylerinin jeneralize ve lokalize olgularda farklı olmadığı görülmüştür.

Serum ferritin düzeyinin hücrel demir depolarının değerlendirilmesinde en güvenilir test olduğu bilinmekle birlikte, bu molekülün doku düzeyleri oksidatif stresin varlığı açısından daha doğru bir gösterge olabilir. Nitekim psoriasis, atopik ekzema ve rozase gibi bazı inflamatuvar deri hastalıklarında deride aşırı miktarda demir veya ferritin bulunduğu ortaya konmuştur¹¹.

Sonuç olarak bizim çalışmamız serum demir ve ferritin düzeylerinin vitiligo ve kontrol bireylerinde benzer olduğunu göstermektedir. Demir ve ferritin derideki düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalar yapılması halinde bu moleküllerin vitiligodaki rolleri daha iyi anlaşılabilir.

Kaynaklar

1. Westerhof W, d'Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res* 2007;20:345-59.
2. Arican O, Kurutas EB. Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2008;17:12-6.
3. Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Lejoly-Boisseau H, Robert M, Quist D, Arveiler B. Increase in total blood antioxidant status and selenium levels in black patients with active vitiligo. *Int J Dermatol* 2002;41:640-2.
4. Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, Gürel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:406-9.
5. Emerit J, Beaumont C, Trivin T. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001;55:333-9.
6. Qureshi AA, Lerner LH, Lerner EA. From bedside to bench and back. Nitric oxide and the cutis. *Arch Dermatol* 1996;132:889-93.
7. Iuga AO, Qureshi AA, Lerner EA. Nitric oxide is toxic to melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 2004;17:302-6.
8. Ivanova K, Le Poole IC, Gerzer R, Westerhof W, Das PK. Effect of nitric oxide on the adhesion of human melanocytes to extracellular matrix components. *J Pathol* 1997;183:469-76.
9. Choi W, Pai H, Kim K, Ito M, Park S, Cha N. Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents. *Ann Hematol* 2002;81:1-6.
10. Cairo G, Tacchini L, Pogliaghi G, Anzon E, Tomasi A, Bernelli-Zazzera A. Induction of ferritin synthesis by oxidative stress. Transcriptional and posttranscriptional regulation by expansion of the "free" iron pool. *J Biol Chem* 1995;270:700-3.
11. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M et al: Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:270-6.