

Psoriasis ve D Vitamini Metabolizması

VITAMIN D METABOLISM IN PSORIASIS

Muammer PARLAK*, Sevinç KUŞKAY**,
Teoman ERDEM***, Zuhai ALTAY****, Zuhai UMUDUM**

* Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,
** Yrd.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD,
*** Yrd.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,
**** Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD, ERZURUM

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine başvuran 28 psoriasisli olguda D vitamini, paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri incelendi. Olguların kalsiyum değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede D vitamini değerleri ise anlamsız derecede düşük bulundu.PTH değeri ise olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Diğer bulgular arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdı. Çalışma sonucunda psoriasis patogenezinde D vitamini ve kalsiyum metabolizmasının rolü vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, D vitamini,
Paratiroid hormon, kalsiyum

T Klin Dermatoloji 1997, 7:92-95

Psoriasis toplumda oldukça sık gözlenen eritemli, skuamli bir dermatozdur (1,2). Hastalığın kronik ve stabil giden yada akut ve anstabil giden formları olduğu kabul edilir. Akut ve anstabil giden tablolar eritroderma ve püstüler forma dönüşüm gösterebilir (2).

Etyolojisi kesin olarak anlaşılmamakla birlikte genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar, travma, bazı ilaçlar ve immünolojik faktörler suçlandırılmaktadır (1,3). Hipokalseminin de psoriasis alevlendirdiği ve püstüler formda etyolojik faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir (3). Kalsiyum metabolizması üzerinde etkili olan D vitamininin analoglarının psoriasis tedavisinde başarılı olduğunun bildirilmesi (4), ve son yıllarda D vitamininin, sadece kemik gelişimi ve mineral metabolizmasında değil, aynı zamanda diğer organ sistemlerinde de düzenleyici etkileri olduğu gerçeğinin önemle vurgulanması (5,6,7) psoriasis ve D vitamini üzerine yeniden dikkat çekilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Geliş Tarihi: 20.11.1996

Yazışma Adresi: Dr. Muammer PARLAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ERZURUM

SUMMARY

Vitamin D, parathyroid hormone, calcium phosphate and alkaline phosphatase values were examined in the 28 cases with psoriasis who applied to the department of Dermatology of the Medical Faculty at the Ataturk University. The calcium levels of the cases were significantly lower than that of the controls. Also, the vitamin D levels were insignificantly lower, PTH values of the cases were higher than that of the controls significantly. The differences between the other values are statistically insignificant. The role of vitamin D and calcium metabolism in the pathogenesis of psoriasis was emphasized by this study.

Key Words: Psoriasis, vitamin-D,
Parathyroid hormone, Calcium

T Klin J Dermatol 1997, 7:92-95

Bu nedenle D vitamini ve kalsiyum metabolizmalarının psoriasis etyopatogenezi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Fakültemiz Dermatoloji Kliniğine başvuran toplam 28 psoriasisli olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların seçiminde en az son altı ay içinde calcipotriol, ultraviole tedavisi görmemiş ve herhangi bir vitamin hapi almamış olmalarına, belirgin karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu göstermemelerine dikkat edildi.

Olguların yaş, cinsiyet ve hastalık süreleri kaydedildi. Postmenapozal kadınlarda D vitamini ve Ca metabolizmasında değişiklikler meydana geldiği için bu grup çalışmaya dahil edilmedi. Fizik muayeneleri ve deri muayeneleri yapılan olgularda lezyonların lokalizasyonları, yaygınlığı eritem ve skuam dereceleri saptandı. Olguların PASI (psoriasis alan şiddet indeksi) skorları hesaplandı. PASI skoru 2 nin altında olan olgular çalışmaya alınmadı. Olguların PASI ortalamaları 7,5 olduğundan 7,5 un altındaki olgular hafif, 7,5 un üzerinde olan olgular orta şiddetle kabul edildi. Şiddetli psoriasis olgumuz yoktu.

Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden olgularla benzerlik gösteren 15 sağlıklı birey seçildi.

Olgulardan ve kontrol grubundan tercihen sabah ve mümkün olduğunca aynı saatlerde kan örnekleri alındı. Serumları ayrılan kan numuneleri deney gününe kadar -20°C de bekletildi. Bu kan numunelerinde 25-Hidroksi-vitamin D (Vit D), paratiroid hormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve alkalin fosfataz (ALP) ölçümleri yapıldı. D vit. ölçümü için 25-Hydroxyvitamin D 125/RIA kit kullanıldı. PTH konsantrasyonları, kemiluminesens immunoassay metodu ile tayin edildi. DPC immulite intact PTH kiti ile immulite otoanalizörü kullanıldı.

Serum alkalin fosfataz konsantrasyonu p-nitrofenil fosfat enzimatik metodu ile tayin edildi. Serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları ise DMA ticari kiti ile 717 Hitachi otoanalizöründe tayin edildi.

Sonuçlar student's t testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya PASI skoru 2 nin üstünde bulunan 13 (%46,4)'ü erkek, 15 (%53,5)'i kadın toplam 28 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 27 idi. En küçük olgu 12, en büyük olgu 64 yaşındaydı.

Olguların ortalama hastalık süreleri dokuz yıl olarak saptandı. Dokuz yılın altında ve üstünde hastalık süresine sahip olan olguların değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Dokuz yıldan kısa hastalık süresi tarifeden olgu sayısı 18 (%64,2), dokuz yıldan uzun hastalık süresi tarifeden olgu sayısı 10 (%35,7) idi. Olgularımızın hepsi psoriasis vulgaris tipi lezyonlara sahipti, PASI skorlamasında en hafif olgu 2, en şiddetli olgu 17 PASI skoruna sahipti. Ortalama değer olan 7,5 kriter alındığında 15 (%53,5) olgu hafif, 13 (%46,4) olgu orta şiddetli olarak değerlendirildi. Çalışma grubumuzda çok yaygın tutulumlu, püstüler veya eritrodermik psoriasis gibi şiddetli tutulum gösteren olgu mevcut değildi.

Olgu ve kontrol grubunun değerleri Tablo 1'de, PASI' ye göre hafif ve orta dereceli olguların değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de, hastalık süresine göre yapılan grupların değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Olguların ve kontrol grubunun değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması incelendiğinde olgularda Ca değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede, D vitamini değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamsız derecede düşük bulunduğu, PTH değerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu görüldü. ALP ve P olgularda anlamsız oranda yüksek idi.

PASI skoru göz önüne alındığında orta şiddetli olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bütün değerlerin ortalamalarının (ALP, Ca, P, PTH, D vit) daha düşük olduğu görüldü.

Dokuz yıldan uzun süren olgularda ALP, Ca, P ve D vitamini değerleri dokuz yıldan kısa süren olgulardan daha düşük, PTH değeri ise daha yüksekti fakat istatistiksel anlam ifade etmiyorlardı.

Tablo 1. Olgu ve kontra grubunda çalışılan parametrelerin karşılaştırılması

	Olgu n=28 ortalama	Kontrol n=15 ortalama	P
ALP	81.6146.5	76.1123.1	>0.05
Ca	7.3810.76	8.9110.75	<0.05
P	3.4610.99	3.4110.76	>0.05
PTH	26.4113.3	13.3915.94	<0.05
D Vit	19.3110.3	22.3119.7	>0.05

Tablo 2. Olgularda çalışılan parametrelerin PASI skoruna göre karşılaştırılması

(1. grup hafif olgular PASK7.5, 2. grup orta dereceli olgular PASI>7.5)

	1. grup n=18 ortalama	2. grup n=10 ortalama	P
ALP	89.1156.6	70.3±32.5	>0.05
Ca	9.0310.83	8.7810.64	>0.05
P	3.66±1.10	3.23±0.85	>0.05
PTH	27.4113.9	26.0112.4	>0.05
D Vit	27.H25.0	16.38±9.08	>0.05

Tablo 3. Olgularda çalışılan parametrelerin hastalık sürelerine göre karşılaştırılması

(1. grup= 9 yıldan az süren olgular, 2. grup = 9 yıldan uzun süren olgular)

	1. grup n=18 ortalama	2. grup n=10 ortalama	P
ALP	89.6141.3	67.3154.0	>0.05
Ca	8.9710.60	8.8410.99	>0.05
P	3.51±0.89	3.3711.20	>0.05
PTH	25.5±10.4	29.3116.6	>0.05
D Vit	20.5115.2	20.0118.4	>0.05

TARTIŞMA

Psoriasis, derinin sık görülen, kronik ve benign hiperproliferatif bir hastalığıdır (1,2). Bu tablonun her iki cinsten eşit görüldüğü ve sıklıkla 30 yaşın altında başladığı bildirilmektedir (1,3). Olgularımızın %46,4'ü erkek, %53,5'i kadın olmak üzere kadın erkek oranları birbirine çok yakın ve yaş ortalamaları 27 idi.

Etyopatogeneizde genetik, enfeksiyöz, psikolojik, travmatik ve immünolojik faktörler nedeniyle epidermal hücre turnover'ında hızlanmanın bulunduğu bildirilmektedir (1,3,7). Hipokalseminin de psoriasisı agra ve ettiği bilinmemekte fakat kalsiyum düşüklüğünün etyolojideki rolü fazla önemsenmemektedir. Oysa D vitamininin psoriasis tedavisindeki rolü açıktır, ilk kez, osteoporoz nedeniyle

Vit-D3 kullanan psoriasisli bir hastada mevcut lezyonların iyileşmesi ile D vitamininin psoriasis tedavisi edici etkisi dikkat çekmiştir (3). Günümüze kadar da zaman zaman D vitamininin analogları ile psoriasisde çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (3,4).

Olgularımızdaki ortalama Ca değeri kontrol grubunun değerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. Olgularımızın en yüksek PASI skorunun 17 olması, yani şiddetli tutulum ve püstüler psoriasis bulunmaması bu anlamı daha da kuvvetlendirmektedir. Çünkü literatürde hipokalseminin özellikle püstüler formlar gibi şiddetli psoriasis tutulumlarında etyolojik faktör olduğu vurgulanmaktadır (1,3). Ayrıca PASI skoru 7,5 un üzerinde olan orta şiddetli olguların Ca değeri de hafif olguların Ca değerinden istatistiksel olarak anlamsız da olsa düşük bulundu. Benzer şekilde dokuz yıldan uzun süren olguların ortalama Ca değeri yine istatistiksel olarak anlamsız oranda olmakla birlikte daha düşüktü. PASI ve yıl göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmalardan farklar minimal de olsa kanımızca olgularımızda kontrollere oranla düşük bulunan Ca değerini destekler görünümündedirler. Ancak bu değerlendirmeyi yaparken olgulardaki ortalama Ca değerinin yine de biyokimyasal olarak normal sınırlarda olduğunu ve gerçek bir hipokalsemiyi yansıtmadığını hatırlamak gerekmektedir.

Kalsiyumun alışılmış karşıtı fosfattır ve ekstraselüler sıvıda kalsiyum arttığında fosfat azalır (8). Bütün değerlendirmelerimizde fosfat değerleri normal ve birbirine çok yakındı. Bunu kalsiyum değerlerinin de normal sınırlardan fazla sapmaması ile izah etmek mümkündür.

Vücuttaki kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde iki hormon etkilidir. Bunlardan biri paratiroid hormon (PTH), diğeri kalsitrol yani 1,25 hidroksi vitamin D3 dür (8). Devamlı olarak diyetle yetersiz kalsiyum alınımı, veya intestinal emilim yetersizliği sonucu ekstrasellüler kalsiyum azalması paratiroid hormon ve kalsitrolü kapsayan kompleks bir düzenleyici sistemi harekete geçirir. PTH başlıca kemik ve böbreklerde bulunan reseptörlere bağlanır. Böylece PTH normal ekstrasellüler Ca konsantrasyonunu direkt kemikten çözülme ve böbreklerde atılımın azaltılması yoluyla yada indirekt olarak intestinal mukozadan kalsitrol sentezini stümlü ederek normale döndürür (6,8). İntestinal Ca absorpsiyonunun majör determinantı ise dolaşan 1,25 hidroksi vitamin D3 dür (6).

Psoriasisli olgularımızda PTH un ortalama değeri kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuç düşük kalsiyum değeri ile uyumluydu. Çünkü dolaşımdaki 1,25 hidroksi Vitamin D3 artışı tarafından oluşturulan serum kalsiyumundaki artışın PTH sekresyonunu ve renal kalsitrol oluşumunu inhibe ettiği bildirilmektedir (6). Psoriasisli olgularımızın PTH değerinin artışı bu biyokimyasal düzenlemenin tersi şeklinde yorumlanabilmektedir. Ca değerinin düşmesi PTH sekresyonunu artırmış olmalıdır. Bu, sonuçta psöriasisde Ca metabolizmasının bir rolü olduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda serum kalsiyumunun düşük olması serumda D vitamininde düşük olduğunu ima etmektedir. Bununla

uyumlu şekilde olgularımızdaki D vit ortalaması kontrollere oranla anlamsız oranda düşüktü.

PASI skoruna göre yapılan değerlendirmede orta şiddetteki olguların D vit ortalaması da hafif olgulara oranla anlamsız derecede düşük idi. Bu istatistiksel karşılaştırmada değer anlamsız bulunmasında çalışma kitimizin 25 hidroksi vit D olmasının da rolü olabileceğini düşünmekteyiz. 1,25 hidroksi vitamin D3 ile yapılabilecek bir çalışmada belki değerler daha da anlamlı olabilecekti. Literatürde psoriasisli hastalarda D vitamini metabolizmasıyla ilgili çok sayıda çalışmaya rastlayamadık, Staberg B (5) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada orta dereceli tutulum gösteren olguların 1,25 hidroksi vit D3 değerlerinin kontrollerden anlamlı oranda düşük bulunduğu bildirilmektedir.

Kalsitrol sentezi için gerekli vit D nin büyük çoğunluğu ultraviyole ışınının aracı olduğu nonenzimatik fotoliz reaksiyonu ile epidermisin malpighi tabakasında 7 dehidrokolesterolden oluşur. Bu dönüşüm ışığa maruz kalma şiddeti ile doğru, pigmentasyon miktarı ile ters orantılıdır. Sentezin ikinci basamağı karaciğerde 25 hidroksilasyondur. Sentezin son aşamasında böbreklerde Vit D nin en güçlü metaboliti olan 1,25 dihidroksi vitamin D3 oluşur (5,8). 1,25 hidroksi vit D3 reseptörleri bir çok hücre ve dokuda bulunmuştur (6,7,9). Bu, D vitamininin mineral metabolizmasıyla ilgili etkilerine ilaveten daha başka birçok biyolojik etkisinin olabileceğini göstermektedir (5,6). D vitamini yetmezliğinin, lökosit fonksiyon ve mobilitesinde bozulma, lökosit ve makrofaj migrasyonunda ve fagositozda defekte yol açtığı gösterilmiştir (6). Son yıllarda derinin D vitamini için sadece bir sentez organı olmayıp aynı zamanda D vitamini metabolitleri için bir target organ olduğu gösterilmiştir (5). Dermal fibroblastlarda ve epidermal keratinositlerde 1,25 hidroksi vit D3 için yüksek affiniteli reseptörlerin varlığı kanıtlanmıştır (5).1,25 hidroksi vit D3 hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını regüle eder (6,9). Bu etkiyi interlökin 2 aktivitesini süprese ederek ve antijene bağımlı interlökin üretimini inhibe ederek gerçekleştirir. Çünkü interlökin 2 büyümeyi uyaran lenfokindir (6). Psöriasisin epidermal hücre turnoverinin artmasıyla seyreden proliferatif bir deri hastalığı olduğu düşünüldüğünde psoriasisde D vitamini metabolizmasındaki düzenleyici etkisinin interlökinine bağımlı olabileceği kabul edilebilir. Bu lokal kalsipatriol tedavisinin etkililiğini açıkladığı gibi psoriasis de ultraviyole tedavisinin etkisine de farklı yorum getirebilmektedir. Ultraviyole tedavinin kabul edilen antimitotik etkisinin yanısıra, deriden D vitamini sentezi ile oluşan 1,25 hidroksi vit D3 ün proliferasyonunun düzenleyici etkisini de kabul etmek gerekmektedir. D vitamininin metabolizmasının bilinmesi, psoriasisde alevlendirici olarak kabul edilen hipokalseminin D vitamini yetmezliği ile ilişkili olabileceği sonucunu da düşündürmektedir.

Çalışmamız psoriasis patogenezinde PTH'nun rolünü vurgulamakta ve en azından yaygın tutulumlu ve tedaviye dirençli psoriasis olgularında Ca ve D vitamini metabolizmasının daha dikkatli araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gibson LE, Perry HO. Papulasquamous eruptions and exfoliative dermatitis. In: Samuel L Moschella, Harry J Hurley, editors, dermatology. Third edition Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 607-51.
2. Du Vivier A. Atlas of Clinical Dermatology. London: Gower Medical Publishing. 1993:5.1-5-13.
3. Fry L. Psoriasis. Br, J-Demnatol 1988,119:445-61.
4. Gumowski-Sunek D, Rizzoli R, Saurat JH. Effects of topical calcipotriol on calcium metabolism in psoriatic patients: Comparison with oral calcitriol. Dermatológica 1991, 183: 275-9.
5. Staberg B, Oxholm A, Klemp P, Christiansen C. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. Acta Derm Venerol (Stockh) 1987, 67:65-8.
6. Bel NH. Vitamin D-endocrine system. The Journal Clin Invest 1985;76:1-6.
7. Morimota S, Yoshikawa K. Psoriasis and Vitamin D3. Arch Dermatol 1989; 125:231-4.
8. Granner D.K. Hormons That Regulate Calcium Metabolism. In Harper's Biochemistry Robert K Murray, Peter A Mayes, Daryl K Granner, Victor W Rodwell, editors. 22nd ed. Appleton & Lange, 1990:492-98.
9. Kragballe K. Vitamin D3 and skin diseases. Arc Dermatol Res 1992;1:30-6.