

Uşak Yöresinde Vitiligo Hastalarında Ferritin, Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeyleri

Levels of Ferritin, Vitamin B12 and Folic Acid in Patients with Vitiligo in Uşak Region

Arzu Akağaç Etem*

Ebru Önalın Etem**
Mehmet Kırtay****

Sembol Türkmen Yıldırım***

* Uşak Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Uşak, Türkiye

** Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, Elazığ, Türkiye

*** Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

**** Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği, Kayseri, Türkiye

Başvuru Tarihi: 18 Eylül 2014

Kabul Tarihi: 17 Mart 2015

ÖZET

Amaç: Vitiligo yaygın bir deri hastalığı olup melanositlerin destruksiyonu ile seyreden kazanılmış bir depigmentasyon bozukluğudur. Çalışmamızın amacı Uşak yöresinde vitiligo hastalarında ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 102 (60 kadın ve 42 erkek) vitiligolu hasta ve 102 (60 kadın ve 42 erkek) kontrol bireyi dahil edildi. Serum ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri Advia Centaur XP (Siemens, USA) cihazında kendi kitleriyle ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu ferritin ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,664$). Vitamin B12 ve folik asit ortalama değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit ettik (sırasıyla $p=0,041$ ve $p=0,025$).

Sonuç: Vitamin B12 ve folik asit vitiligo hastalığının etyopatogenezinde rol oynayabilir. Vitiligo hastalarının polikliniklerde vitamin B12 ve folik asit eksikliği açısından değerlendirilerek klinik inceleme ve laboratuvar testlerinin yapılarak periyodik takip edilmelerini tavsiye ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo; ferritin; vitamin B12; folik Asit

ABSTRACT

Objective: Vitiligo is an acquired depigmentation disorder occur with destruction of melanocytes, a common skin disease. We aimed to investigate ferritin, vitamin B12 and folic acid levels in patients with vitiligo in Usak region.

Material and Methods: A hundred and two cases with vitiligo (60 female and 42 male) and a hundred and two control subjects (60 female and 42 male) were enrolled in this study. Ferritin, vitamin B12 and folic levels were measured by Advia Centaur XP (Siemens, USA). The collected data were analyzed by SPSS version11.5.

Results: Comparing the patients and control subjects, the mean values of ferritin were found a statistically significant difference between groups ($p = 0.664$). The mean values of vitamin B12 and folic acid have detected statistically significant difference between groups ($p = 0.041$ and $p = 0.025$, respectively).

Conclusion: Vitamin B12 and folic acid may play a role in the pathogenesis of vitiligo disease. We recommend that vitamin B12 and folic acid deficiency in patients with vitiligo were evaluated in the outpatient clinical examination and laboratory tests are done periodically in follow-up.

Key Words: Vitiligo; ferritin; vitamin B12; folic Acid

GİRİŞ

Vitiligo, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, kazanılmış, idiyopatik, melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak depigmente maküllerle karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada görülme sıklığı yaklaşık %0.5-2 olan vitiligo genellikle çocukluk veya genç erişkin çağlarda başlar (1). Otoimmün ve nöral mekanizmalar, genetik ve biyokimyasal faktörler etiyojide en çok suçlanan mekanizmalardır. Görülme sıklığı açısından ırklar ve cinsiyetler arasında fark yoktur (2-5).

Vitiligo ile B12 vitamini eksikliği ya da pernisiyöz anemi birliktelikleri uzun zamandan beri bilinmektedir. Pernisiyöz anemi, yaygın olmayan bir hastalık olmakla birlikte vitiligo hastalarda artmış sıklıkla gözlenir. Aynı zamanda pernisiyöz anemili hastaların %1.6-10.6'sında da vitiligo bulunduğu bildirilmiştir (6).

Bazı çalışmalarda Vitiligo ile azalmış serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (7,8,9). Ayrıca B12 vitamini ve folik asit ile tedavi sonrası hastalığın düzelmeye başladığı rapor edilmiştir (10). Son yıllarda serum homosistein seviyelerinin vitiligo hastalarında yüksek olduğu bulunmuştur (11). Homosistein seviyesi temel olarak folik asit ve B12 vitamini seviyeleriyle tahmin edilebilir (12). Çünkü her ikisi de metil döngüsünde homosisteinin metionine dönüşümünde görev alan homosistein metil

transferaz enziminin kofaktörüdür (13). Böylece yükselmiş homosistein düzeyleri melanositler üzerinde reaktif oksijen türleri oluşturarak oksidatif strese neden olur (14). Ayrıca homosisteinin tirozinaz aktivitesini inhibe ederek geri dönüşümlü hipopigmentasyona yol açtığı bildirilmiştir (15).

Bu çalışmada bu verilerden yola çıkılarak Uşak bölgesinde vitiligo hastalarının serum ferritin, B12 vitamini, folik asit düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Uşak Devlet Hastanesi Dermatoloji polikliniğine Nisan 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran vitiligo tanısı almış 60'ı kadın, 42'si erkek olmak üzere toplam 102 hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek dahil edildi. Hasta grubuna pernisiyöz anemi, diabetes mellitus hastalığı olanlar, gebeler ve alkol tüketimi olanlar dahil edilmedi. Kontrol grubu 65'ı kadın, 37'si erkek olmak üzere 102 sağlıklı gönüllü hastane çalışanından oluşturuldu. Hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve etnik köken açısından birbirine benzerdi. Hasta grubunun 12'si kız 13'ü erkek olmak üzere toplam 25'i, kontrol grubunun ise 10'u kız 7'si erkek olmak üzere toplam 17'si pediatrik olguydu. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarına laboratuvar bilgi sisteminden ulaşıldı. Serum ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri immüno-

assay prensibine dayanan ticari kitler kullanılarak Advia Centaur® XP cihaz (Siemens, USA) ile ölçüldü. Üretici firmanın verdiği ferritin, B12 vitamini ve folik asit için referans aralıklar sırasıyla 18-276 ng/mL, 214-914 pg/mL ve 5,38-25 ng/mL'dir. Bu değerlere göre hasta ve kontrol grubunun düzeyleri eksiklik, normal ve artmış olarak değerlendirildi. Çalışmamızın etik izini Sağlık Bakanlığı Uşak Devlet Hastanesi'nin Bilimsel Çalışmalar Değerlendirme Komisyonundan alındı.

İstatistik analizler

İstatistik analizler SPSS 11.5 paket programıyla yapıldı. Veriler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için Student's t test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yüzde oranlarının karşılaştırılmasında ki kare analizleri yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de hastaların demografik ve laboratuvar bulguları verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun ortalama ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun B 12 vitamini ve folik asit düzeyi ortalama değerleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptandı. Hasta grubunda B12 vitamini düzeylerinin kontrolle karşılaştırıldığında azaldığı ve folik asit düzeylerinin ise arttığı tespit edildi (Tablo 1). Tablo 2'de hasta ve kontrol grubunda ferritin, B12 vitamini ve folik asit eksikliği olan bireylerin sayısı ve yüzdeleri verilmiştir. Ferritin, B12 vitamini ve folik asit eksiklik yüzdeleri ki kare analizi ile karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Vitiligo etiyolojisi bilinmeyen çok yaygın bir bozukluktur. Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi sıklıkla rapor edilmesinden dolayı otoimmün bir bozukluk olarak düşünülmektedir (17). Alternatif teoriler ototoksiste, nörohumoral ve ekzojen kimyasallara maruziyettir (16,18,19,20). Ancak son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada hastalığın etyolojisinde yüksek homosistein, düşük B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Ancak bu konudaki literatür verileri hem sınırlı sayıdadır hem de özellikle farklı toplumlarda farklı bulgular elde edilmiştir. Tablo 3'de farklı toplumlara mensup vitiligo hastalarının B12 vitamini ve folik asit düzeyleri verilmiştir. Tabloda da görüldüğü üzere vitiligo hastalarında en göze çarpan bulgu folik asitten ziyade özellikle B12 vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında düşük düzeylerde olmasıdır. Bizim çalışmamızın bulguları Kim ve arkadaşlarının aksine hasta B12 vitamini ortalama değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak hasta grubunda bulunduğu yönündedir. Fakat folik asitte hasta grubunda anlamlı derecede yüksek ortalama değerler tespit edilmiştir ki bu bulgumuz varolan diğer çalışmalardan tamamen bir farklılık ortaya koymuştur. Çalışmamızdaki bu bulgu her ne kadar literatüre uyumlu değilse de farklılığın temel sebepleri çalışma grubunun sayısı olarak az olması, bölgedeki beslenme alışkanlıkları, hücre içi folik asit düzeylerindeki farklılıklar ve numunedeki hemoliz varlığının ölçüm üzerine etkisi gibi nedenler ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri ve laboratuvar bulguları (Ort \pm SD)

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Yaş (Yıl)	34,27 \pm 17,24	32,48 \pm 18,40	0,68*
Cinsiyet (E/K)	60/42	65/37	0,56‡
Ferritin (ng/mL)	41,52 \pm 70,72	40,43 \pm 13,01	0,66†
B 12 Vitamini (pg/mL)	314,13 \pm 133,59	349,30 \pm 130,95	0,04†
Folik Asit (ng/mL)	15,07 \pm 6,49	12,88 \pm 5,92	0,02†

* Student's t test

‡ Chi-square test

† Mann Whitney U test

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda ferritin, B12 vitamini ve folik asit eksiklik sayı ve yüzdeleri

	Eksiklik olan Hasta Sayısı	Eksiklik olan Kontrol Sayısı	p	Odd oranı (%95 Güven aralığı)
Ferritin	25 (%24,5)	25 (%24,5)	1	1 (0,52-1,89)
B 12 Vitamini	24 (%23,5)	14 (%13,7)	0,104	0,51(0,25-1,06)
Folik Asit	4 (%3,9)	5 (%4,9)	1	1,26 (0,32-4,84)

Tablo 3. Farklı popülasyonlara mensup vitiligo hastalarında B12 vitamini ve Folik asit düzeyleri

Populasyon	Yazar adı	Vitamin B12	Folik Asit
Arjantin	Montes ve ark (1992)	15/11 (%73,3)	15/5 (%33,3)
Kore	Park ve ark (2004).	K: 875±302 H:668±290 pg/ml	Anlamli değil
Kore	Kim ve ark (1999)	K: 627,16±251,35 H: 630,25±230,94	K: 6,11±3,11 H:6,31±2,82
Mısır	Singh ve ark (2012)	K:536,63±111,43 H:428,46±133,52	K:6,25±0,59 H:4,88±1,52
Türkiye	Gönül ve ark (2010)	Anlamli değil	Anlamli Değil
Türkiye	Arıcan ve ark (2003).	K: 446,60±360,01 pg/ml H: 323,03±156,07 pg/ml	K: 8,684±4,215 ng/ml H: 8,242±3,885 ng/ml

K: Kontrol

H: Hasta

Vitiligoda sık rastlanan B12 vitamini eksikliğine neden olabilecek pek çok olası mekanizma vardır. Bunlardan en önemlisi bir çok çalışmayla belirlenmiş olan B12 vitamini eksikliğinin görüldüğü pernisiyöz anemi ve vitiligo beraberliğidir. Pek çok çalışmada vitiligo ve pernisiyöz anemi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (16,18,19,20). Özellikle geç başlangıçlı vitiligoda pernisiyöz anemi daha yaygın olma eğilimindedir (21). Grunnet ve arkadaşları genel Danimarka popülasyonunda vitiligo insidansının Pernisiyöz anemili hastalarda 10 kez daha yüksek olduğunu, Pernisiyöz aneminin ise vitiligolular arasında genel popülasyona göre 30 kez daha sık olduğunu göstermişlerdir (19). Bununla beraber Song ve arkadaşları Kore'li 1088 vitiligo hastasında Pernisiyöz anemi olmadığını rapor etmişlerdir (21). Bu verilere göre Pernisiyöz anemi ve vitiligo arasındaki ilişkinin farklı popülasyonlarda yapılacak daha çok hasta içeren çalışmalarla dikkatlice değerlendirilmesi gereksinimi olmasına rağmen vitiligodaki B12 vitamini eksikliğinin en

önemli sebeplerinden birinin pernisiyöz anemi olduğu açıktır (8).

Vitiligo hastalarında tanımlanmış olan folik asit ve B12 vitamini eksikliğine bağlı kanda artmış homosistein düzeyleri vitiligo etyopatogenezinde rol alan diğer bir mekanizma olabilir. Kandaki homosistein düzeyleri temel olarak folik asit ve B12 vitamini düzeyleriyle belirlenmektedir. Çünkü her iki vitamin de aktif metil döngüsünde homosisteinden metionin oluşumunda görev alan homosistein metil transferaz enziminin kofaktörleri olarak rol oynamaktadır (23,24). Vitaminlerden herhangi birinin beslenme eksikliği artmış homosistein düzeylerine neden olmakta ve sonuçta dolaşımdaki metionin azalması normal melanogenesis sürecini bozabilmektedir. Yine melanogenezisde tirozinin hidrosilasyonu için bir kofaktör olan tetrahydrobiopterinin (BH4) yeterli miktarda olması gereklidir (23,24). İnsanlar pterin halkasını sentezleyemez ve BH4'ün sentezi için folik asitin dietle alınmasına gerekmektedir (25).

B12 vitamini ve folik asitin tedavide kullanımıyla olumlu sonuçlar elde edilmesi bu vitaminlerin hastalıkta rol oynayabileceklerini gösteren diğer önemli bir bulgudur. Vitiligoda UVB ışın tedavisine ek olarak B12 vitamini ve folik asit desteğinin tedavideki başarıyı artırarak yeniden repigmentasyon oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (10). Diğer bir çalışmada da folik asit, B12 vitamini ve C vitamini ile tedavi edilen hastalarda repigmentasyonun indüklendiği rapor edilmiştir (7).

Çalışmamız literatürde geniş kabul gören vitiligo hastalarında düşük B12 vitamini düzeylerinin hastalık etyopatogenezine katkı sağlayabileceğini belirten çalışmaları destekleyecek yeni bir kaynak sunmaktadır. Vitiligo hastalarında B12 vitamini ve folik asit seviyelerinin ve özellikle hastalığın rutin tedavisine B12 vitamini ve folik asit eklenmesinin tedavideki yerinin daha geniş klinik ve popülasyon çalışmalarıyla irdelenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; B12 vitamini ve folik asit vitiligo hastalığının etyopatogenezinde rol oynayabilir. Vitiligo hastalarının polikliniklerde B12 vitamini ve folik asit eksikliği açısından değerlendirilerek klinik inceleme ve laboratuvar testlerinin yapılarak periyodik takip edilmelerini tavsiye ediyoruz.

KAYNAKLAR

- Jean-Paul Ortonne. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 1st edition. St. Louis: Mosby; 2003: 947-55.
- Lotti T, Gori A, Zanieri F, et al. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther* 2008; 21:110-7.
- Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy--evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5:467-75.
- Halder RM, Chappell JL. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28:86-92.
- Schallreuter KU, Bahadoran P, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008; 17:139-40.
- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortanne JB. Disorders of Pigmentation, Hipomelanoses and Hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, Mc Graw Hill, 1999: 936-45.
- Montes LF, Dias ML, Lajous J, Garcia NJ. Folic acid and vitamin B12 in vitiligo: a nutritional approach. *Cutis* 1992; 50:39-42.
- Kim SM. Serum levels of folic acid and vitamin B12 in Korean patients with vitiligo. *Yonsei Med J* 1999; 40:195-8.
- El-Batawi MMY, El-Tawil NEA, El-Tawil AEA. Serum levels of vitamin B12 and folic acid in Egyptian patients with vitiligo. *Egypt J Derm Androl* 2001;21:77-80.
- Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:460-2.
- Shaker OG, El-Tahlawi SM. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:720-4.
- Robinson K. Homocysteine, B vitamins, and risk of cardiovascular disease. *Heart* 2000;85:127-30.
- Mudd SH, Levy HL, Skorby LF. Disorders of transsulfuration. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D, eds), 7th edn. New York: McGraw-Hill, 1995:1279-327.
- Guilland JC, Favier A, Potier de Courcy G et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? I. Basic data. [In French]. *Pathol Biol (Paris)* 2003; 51:101-10.
- Reish O, Townsend D, Berry SA et al. Tyrosinase inhibition due to interaction of homocysteine with copper: the mechanism for reversible hypopigmentation in homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1995; 57:127-32.
- Held JL, Kohn SR. Vitiligo and pernicious anemia presenting as congestive heart failure. *Cutis* 1990;46:268-70.
- Nordlund JJ, Majumder PP. Recent investigations on vitiligo vulgaris. *Dermatol Clin* 1997;15:69-78.
- Allison JR, Curtis AC. Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol* 1955;72:407-8.
- Grunnet I, Howitz J, Reymann F, Schwartz M. Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol* 1970; 101:82-5.
- Gulden KD. Pernicious anemia, vitiligo and infertility. *J Am Board Fam Pract* 1990; 3:217-
- Dawber RPR. Clinical association of vitiligo. *Postgrad Med J* 1970; 46:276-7.
- Song MS, Hann SK, Ahn PS, Im S, Park YK. Clinical study of vitiligo: Comparative study of Type A and Type B vitiligo. *Ann Dermatol* 1994; 6:22-30.
- Guttormsen AB, Schneede J, Ueland PM, and Refsum H. Kinetics of total plasma homocysteine in subjects with hyperhomocysteinemia due to folate or cobalamin deficiency. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:194-202.

24. Minet JC, Bisse E, Aebischer CP, et al. Assessment of vitamin B-12, folic acid and vitamin B-6 status and relation to sulfur amino acid metabolism in neonates. *Am J Clin Nutrition* 2000; 72:751.
25. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC (1995) The hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th edn. New York: McGraw-Hill, 1015-1075.

Yazışma adresi:

Dr. Arzu Akağaç Etem
Uşak Devlet Hastanesi

Tıbbi Biyokimya

Uşak, Türkiye

Tel: 0276 216 70 00

Faks: 0276 216 70 16

E-mail: arzuetem@yahoo.com
