

Orijinal araştırma-Original research

Psoriyaziste demir metabolizması ve kortizol: Bir ön çalışma

A preliminary study on ferrous metabolism and cortisol in psoriasis vulgaris

Sibel Berksoy Hayta*, Mustafa Tosun

Dermatoloji Kliniği (Dr. S. B. Hayta), Sivas Numune Hastanesi, TR-58040, Dermatoloji Kliniği (Dr. M. Tosun), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi TR-58140 Sivas

Özet

Amaç. Psoriyazis, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri ve eklem hastalığıdır. Etyopatogenezi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen, tam açıklık kazanmamıştır. Psoriyazise yönelik son 20 yılda yapılan deneysel çalışmalar hastalığın etiolojisinde psikoloji, nöroendokrinoloji ve immünolojinin birlikteliğine dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı psoriyazis vulgarisli olgularda demir metabolizması, C-reaktif protein (CRP), kortizol değerleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. **Yöntem.** Çalışmaya psoriyazis vulgaris tanısı alan 12'si kadın 16'sı erkek toplam 28 olgu alındı. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi kaydedildi. Olgularda serum demiri, demir bağlama kapasitesi (TIBC), ferritin, CRP, tam kan ve bazal kortizol değerleri ölçüldü. **Bulgular.** Olgularda demir değerleri ile CRP değerleri arasında kuvvetli korelasyon, TIBC değerleri ile kortizol değerleri arasında orta derecede korelasyon saptandı. **Sonuç.** Psoriyazis vulgarisli hastalarda demir metabolizması gözardı edilmemelidir. Özellikle inflamatuvar dönemde uygulanabilecek parenteral demir uygulaması gibi yöntemlerin geliştirilebilmesi, hastalığın kontrol edilmesini kolaylaştırabilecektir.

Anahtar sözcükler: Psoriyazis, C-reaktif protein, kortizol, TIBC

Abstract

Aim. Psoriasis is a disease of the skin and joints, which is chronic, recurrent, and inflammatory. Although etiopathogenesis is a disease on which one of the most studied was made so far, it wasn't gain a complete clearness. Experimental studies made about Psoriasis for the last 20 years, draws attention to coexistence psychology, neuroendocrinology, and of immunology in the etiology of the disease. The purpose of this study, is to emerge the relationship between ferrous metabolism, C-reactive protein (CRP), cortisol values in patients with psoriasis vulgaris. **Method.** 12 women and 16 men who were diagnosed with psoriasis vulgaris were included in a total of 28 patients who were diagnosed with psoriasis vulgaris were included in the study. Age of patients, gender, and duration of disease were recorded. The patients serum ferrous, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, CRP, whole blood and basal cortisol levels were measured. **Results.** It was observed that a strong correlation between Patients with ferrous values, CRP levels, and a moderate correlation between cortisol levels and TIBC values. **Conclusions.** Ferrous metabolism in patients with Psoriasis vulgaris should not be ignored. Especially the improvement of methods such as parenteral ferrous application which can apply to the period of inflammatory will make easy to control illness.

Keywords: Psoriasis, C-reactive protein, cortisol, TIBC

Geliş tarihi/Received: 15 Kasım 2011; **Kabul tarihi/Accepted:** 25 Kasım 2011

*İletişim adresi:

Dr. Sibel Berksoy Hayta, Dermatoloji Kliniği, Sivas Numune Hastanesi, TR-58040 Sivas. E-posta: drberksoy@gmail.com

Giriş

Psoriasis, toplumda yaklaşık %1-3 oranında görülen, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri ve eklem hastalığıdır [1, 2]. Etiyopatogenezi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen, tam açıklık kazanmamıştır. Oluşumunda kalıtsal bir predispozisyonun olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Psoriasisın ortaya çıkışında travma, enfeksiyonlar, endokrin değişiklikler, iklim ve mevsimsel değişiklikler, bazı ilaçlar ve çeşitli metabolik değişiklikler, beslenme ve sigara kullanımı tetikleyici faktörler olarak rol oynamaktadır [1]. Psoriasisine yönelik son 20 yılda yapılan deneysel çalışmalar hastalığın etiolojisinde psikoloji, nöroendokrinoloji ve immünolojinin birlikteliğine dikkat çekmektedir. Bu alandaki çalışmalar nörotransmitterler, nöropeptidler, adrenokortikotropinler, katekolaminler, kortikosteroidler, opioidler, lenfokin ve monokinleri içeren sitokinleri kapsamaktadır [3].

Bu çalışmanın amacı psoriasis vulgarisli olgularda demir metabolizması, C reaktif protein (CRP), kortizol değerleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya psoriasis vulgaris tanısı alan 12'si kadın 16'sı erkek toplam 28 olgu alındı. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi kaydedildi. Olgularda serum demiri, demir bağlama kapasitesi (TIBC), ferritin, CRP, tam kan ve bazal kortizol değerleri ölçüldü. Elde edilen değerler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS vers. 14,0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde t testi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. p değerlerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan olguların yaşları 17-67 arasında idi (39,35±15,14). Olguların 12'si kadın (%42,9), 16'sı erkek (%57,1) idi. Yaş ve hastalık süresi açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,837, p=0,839). Cinsiyete göre laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, ferritin ve kortizol seviyeleri hariç diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Serum ferritin değeri kadın olgularda 48,39 (±47,25), erkek olgularda ise 90,11 (±73,18) olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,04). Serum kortizol değeri kadın olgularda 14,23 (±6,42) iken, erkek olgularda 12,29 (±3,70) olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,01). Olgulara ait parametrelerin korelasyon analizlerinin sonuçları tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Tüm olgulara ait laboratuvar parametrelerinin korelasyonları.

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	Anlamlılık (p)
Fe ve kortizol	-0,087	0,659
Fe ve CRP	-0,535	0,003
Hastalık süresi ve kortizol	0,343	0,074
Hastalık süresi ve CRP	-0,078	0,694
Ferritin ve kortizol	0,028	0,887
Ferritin ve CRP	-0,131	0,506
TIBC ve kortizol	-0,461	0,014
TIBC ve CRP	-0,208	0,288
Kortizol ve CRP	0,311	0,107

Yaş ve hastalık süresiyle hiçbir laboratuvar parametresi arasında anlamlı bir korelasyon gösterilemedi. Olgular cinsiyete göre ayrılarak korelasyon analizleri tekrarlandığında, erkeklerde hiçbir karşılaştırmada anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Kadın olgularda saptanan anlamlı korelasyon analizi sonuçları tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Kadın olgulara ait istatistiksel olarak anlamlı korelasyon analizi sonuçları.

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	Anlamlılık (p)
Fe ve CRP	-0,637	0,026
Hastalık süresi ve kortizol	0,647	0,023
TIBC ve kortizol	-0,601	0,039

Yaş ile hiçbir laboratuvar parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilemedi.

Tartışma

Psoriasis, genetik zeminde epidermal büyüme ve farklılaşmada değişiklikler ve çok sayıda biyokimyasal, immünolojik ve vasküler bozukluklarla karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır [4]. Epidermis ve nöral plağın aynı epidermal yapraktan ektodermden köken alması deri ve santral sinir sistemi ilişkisinin kurulmasını sağlamıştır [3, 5]. Birçok çalışmada psikonöroimmünolojik faktörlerin dermatolojik hastalıklardaki önemi vurgulanmıştır. Psikolojik stresörlerin etkisi ile artan nöropeptidler aynı zamanda hastalığın immünolojik kompenentini tetiklemekte ve idiopatik ürtiker, atopik dermatit, psoriasis gibi hastalıkların alevlenmesine yol açmaktadır [3, 6]. Psikofizyolojik etkileşimle ilişkili üç mekanizma üzerinde durulmaktadır; hastalık süreçlerinin hipofiz adrenokortikal eksen üzerine etkileri, nöropeptidler, immün sistemin düzenlenmesinde stres ile oluşan etkiler [7]. Stres yaşayan insanlarda lenfositlerdeki interferon sentezinin aktivasyonu, doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinin azalması ve nötrofil fagositozunun artışı bildirilmiştir [8]. Beyin ve periferdeki stres sistemi hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks, sempatik ve arosal sistemden oluşmaktadır. Stres ile aktivasyonunda bu sistem davranışsal, nöroendokrin ve immün değişikliklere yol açar. Kortikotropin salgılatıcı hormon, arjinin-vazopressin, adrenokortikotropik hormon, glukokortikoidler, katekolaminler ve ek olarak birçok mediatör ve sitokinler stres cevabında önemli rol oynar [6]. Stres, periferik ve santral HPA aks aktivitesi ile kortizol gibi hormonların salınımını stimüle eder. Deride mast hücreleri aktive olur. Derinin bariyer fonksiyonu bozulur ve proinflamatuvar sitokinler artar [9]. Bununla birlikte psoriasisli olgularda strese kortizol yanıtının normal sağlıklılarından düşük olduğu da gösterilmiştir [10, 11]. Kortizol yanıtının oluşmaması, stres anında gerekli immünsupresyona engel olduğu için psoriasis alevlenebilir. Psoriasis, histopatolojik değerlendirmede, dermis ve epidermiste belirgin inflamatuvar değişikliklerle karakterizedir. Aktif psoriasis lezyonlarında özellikle nötrofillerden oluşan bir hücre infiltrasyonu gözlenir. Nötrofillerin aktivasyonu, reaktif oksijen türevlerinin oluşumu, bazı enzimlerin salgılanması ve degranülasyonu gibi bir dizi fonksiyonel ve metabolik cevabı tetikler. Aktive nötrofillerin degranülasyonu doku hasarı ve inflamatuvar cevapta önemlidir. Nötrofil degranülasyonu özellikle tümör nekroz faktör alfa ve interlekin 6 sekresyonunu artırır ve bunu takiben bir akut faz reaktanı olan CRP'nin karaciğerden salınımını artırır [2]. Stober ve ark. [12]'nin yayınladığı bir raporda, psoriasisli artrit olan ve olmayan orta-şiddetli plak psoriasisli hastalarda CRP seviyelerinin yüksek olduğu ve sadece deri lezyonu olan hastalarda da hastalık aktivitesi ile CRP yüksekliğinin anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Orta-şiddetli ve şiddetli psoriasisli olan 175 hasta ve 30 kontrolle yapılan bir çalışmada CRP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, topikal ve sistemik tedavi sonrasında plazma seviyelerinde anlamlı yüksekliğin devam ettiği gözlenmiştir [13]. Demir vücutta tüm hücreler için gerekli esansiyel bir elementtir. En önemli görevi oksijen taşıyan hemoglobinin yapısına girmesi dışında, DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücre solunumu, pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gerekli olmasıdır. Kan kaybı (gastrointestinal kanama, mens ya da diğer kanama tipleri üzerinden) ya da deri ve barsaktan epidermal hücre hasarı demirin kaybına neden olur [14]. Tüm vücut demirinin % 15- 20'sini oluşturan ferritin, hemaglobinden sonra organizmada en fazla demir bulunduran yapıdır. Demiri çok hızlı bir şekilde bağlayan ferritin, metabolizma için gereksinim duyulan demiri de sağlar. Ferritin seviyesi demir eksikliği anemisinde, teropatik flebotomi sonrasında, retikuloendotelial sistem demir

depolarında azalmaya sebep olan kan kaybında düşer. Bununla birlikte birçok hastalıkta serum ferritin konsantrasyonu artmıştır ki bu hastalıklar; lösemi, lenfoma, pankreas ve karaciğer hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, folik asit eksikliği, polisitemi, akut miyokard infarktüsü, aşırı demir ve transfüzyon tedavisi, hemosiderozis ve hemakromatozistir. Serum ferritin düzeyi kadınlarda daha düşük seviyededir. Ferritin ile depolamış demir konsantrasyonu arasında direkt ilişki vardır. Normal kişilerde plazma ferritini ile demir emilimi arasında negatif ilişki vardır [15]. Bizim çalışmamızda da kadın olgulardaki ferritin değeri erkek olgulardaki ferritin değerinden düşük bulunmuştur. Toplam plazma kortizol düzeyi dolaşımdaki östrojen düzeyi yüksek olduğunda (örneğin gebelik süresince, ekzojen östrojen ya da oral kontraseptif kullanıldığına) kortizol bağlayıcı globülinin bağlama kapasitesinin artmasıyla yükselir [16]. Çalışmamızda kadın olgulardaki kortizol değerleri erkek olgulardaki kortizol değerinden daha yüksek bulunmuştur. Kadın olguların oral kontraseptif ya da ekzojen östrojen kullanımı sorgulanmadığından bu sonucun östrojenemiden mi yoksa cinsiyet farklılığından mı kaynaklandığını tam olarak açıklayamayız. Psoriyazisde deskuamasyonun artması ve epidermal demir içeriğinin fazla olması nedeniyle demir kaybının artması ve demir eksiliğinin ortaya çıkması beklenebilir [17]. Çalışmamızda demir değerleri ile CRP arasında kuvvetli ve negatif bir korelasyon saptanmıştır. Demir arttıkça CRP azalmaktadır. Bu durum, hastalık aktivitesinin azalmasının bir işareti olarak kabul edilebilir. İnflamasyonun serum demir konsantrasyonlarını azalttığı bilinmektedir. Kooistra ve ark. [18] renal yetmezliği olan hastalarda barsaklardan demir emiliminin bozulduğunu ve CRP'nin de yükseldiğini göstermişlerdir. Bu, akut faz reaksiyonu sırasında transferrin sentezinin bozulduğunun bir göstergesi olarak düşünülmüştür. Buna göre psoriyazisli olgularda da hastalığın aktif döneminde demirin barsaktan emiliminin azalması, serum demir ve CRP arasında negatif korelasyonun nedenini açıklayabilir. Serum demirindeki bu fonksiyonel azalma, psoriyazisli hastalarda gelişebilecek olası demir eksikliği anemisinin tedavisinde dikkate alınmalıdır. Çünkü inflamasyonda oluşacak olan fonksiyonel eksiklik geçici olarak düşünülmelidir. Çalışmamızda ferritin ve CRP ilişkisine baktığımızda, ikisi arasında anlamlı bir korelasyonun bulunmadığı dikkati çekmektedir. Bu sonuç, psoriyazisli olgularda bu iki akut faz reaktanının birbirinden bağımsız ve başka faktörlerden etkilenmiş olabileceğini de düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada psoriyazisi olan ve birebir eşlenmiş sağlıklı gönüllülerde standardize edilmiş stresör uygulanarak psikoendokrin ve metabolik reaksiyonlarına bakılmış, istirahat durumunda her iki grubun psikolojik ve biyokimyasal parametreleri (kortizol düzeyi, glukoz vb.) arasında anlamlı fark yokken, stresör maruziyetinde psoriyazis grubunda kan basıncı, nabız, plazma glukozu ve idrar adrenalın salınımında anlamlı bir artma bildirilmiştir. Serum kortizol, prolaktin, progesteron ve idrar kortizol düzeyinde her iki grupta düşme bildirilirken serum kortizolünde düşme psoriyazis grubunda daha anlamlı bulunmuştur. Bu durum psoriyazisli hastaların stresi kontrol grubuna göre daha belirgin algıladıkları hipotezi ile uyumludur [3]. Richards ve ark. [19]'nın, yaptığı bir çalışmada da standardize edilmiş stresör uygulanarak hastaların tükrük kortizol düzeylerine ve serum kortizol düzeylerine bakıldığında, hastalıklarının stres kaynaklı olduğunu düşünen grubun tükrük kortizol miktarı ve serum kortizol miktarları, hastalıklarının stres ten bağımsız olduğunu düşünen hastalarınkine göre anlamlı derecede düşük bulunurken, her iki grup arasında stres sonrası kalp değişkenliğinde anlamlı fark bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada kontrol grubunda stres sonrası kalp hızı ve serum kortizol seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon gözlenirken, psoriyaziste bu ilişki anlamsız olarak bulunmuş, bu da psoriyazis hastalarında sempatik adrenomedüller sistem ile HPA aksı arasında bağlantı bozukluğu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Olgularımızda TIBC ile kortizol arasında anlamlı ve ters bir korelasyon bulunmaktadır. Düşük serum demir konsantrasyonuna sahip olgularda demir bağlama kapasitesinin artması beklenir. Demir eksikliği olanlarda kortizol sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir [20]. Psoriyazisli hastalarda serum demirinin azalmasının hipokortizolizme neden olabilmesi, hastalık aktivasyonun kontrolü açısından önemli olabilir.

Sonuç olarak psoriasis vulgarisli hastalarda demir metabolizması gözardı edilmemelidir. Bu açıdan, özellikle inflamatuvar dönemde uygulanabilecek parenteral demir uygulaması gibi yöntemlerin geliştirilebilmesi, hastalığın kontrol edilmesini kolaylaştırabilecektir. Bunun için psoriasisli hastalarda, bu ön çalışma verilerinin ışığında, demir metabolizması, kortizol ve diğer hormonların ilişkisi, daha geniş hasta serilerinde hastalık şiddetleri de göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL editör. Dermatoloji. 3 baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 745-64.
2. Emre S, Kılınç F, Demirseren D, Akyol M. Psoriasis hastalarında C-reaktif protein, yüksek sensitif C-reaktif protein ve hastalık şiddeti ilişkisi. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2011; 33: 179-82.
3. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkileri. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Özel Sayısı 2005; 1: 50-5.
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7 th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008; 169-93.
5. İşçimen A, Kayaalp L. Psikokutan hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL editör. Dermatoloji. 3 baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 2095-134.
6. Zoumakis E, Kalantaridou SN, Chrousos GP. The "brain-skin connection": nerve growth factor-dependent pathways for stress-induced skin disorders. J Mol Med 2007; 85: 1347-9.
7. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venerol 2000; 14: 267-71.
8. Aydemir EH, Sukan MY. Psoriasisde psikosomatik faktörler, psikolojik durum ve psoriasisli hastaya yaklaşım. Türkderm 2008; 42:2: 26-30.
9. Evers AW, Verhoeven EW, Kraaijmaat FW, de Jong EM, de Brouwer SJ, Schalkwijk J, Sweep FC, van de Kerkhof PC. How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. Br J Dermatol 2010; 163: 986-91.
10. Thaller V, Vrkljan M, Hotujac L, Thakore J. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. Coll Antropol 1999; 2: 611-9.
11. Schmid-Ott G, Jacobs R, Jäger B, Klages S, Wolf J, Werfel T, Kapp A, Schürmeyer T, Lamprecht F, Schmidt RE, Schedlowski M. Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study. Psychother Psychosom 1998; 67: 37-42.
12. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, Dann F. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol 2008; 159: 322-30.
13. Bozkurt NM, Yıldırım M, Cyhan AM, Kara Y, Vural H. Psoriasisli hastalarda serum vistafin düzeylerinin araştırılması. Türkderm 2010; 44: 15-8.
14. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16: 265-86.
15. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980; 69: 491-7.
16. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Glukokortikoidler ve adrenal androjenler. Gardner DG, Shoback D Editör. Greenspan's Temel ve Klinik

- Endokrinoloji. 8. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009; 346-95.
17. Kelekçi H, Baysal V, Yıldırım M. Psoriasis vulgariste demir metabolizmasının araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 8: 18-22.
 18. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 82-8.
 19. Richards HL, Ray DW, Kirby B, Mason D, Plant D, Main CJ, Fortune DG, Griffiths CE. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2005; 153: 1114-20.
 20. Saad MJ, Morais SL, Saad ST. Reduced cortisol secretion in patients with iron deficiency. Ann Nutr Metab 1991; 35: 111-5.