

# Kronik İdiyopatik Ürtikerde Vitamin D Düzeyi

## Vitamin D Levels in Chronic Idiopathic Urticaria

Hülya NAZİK, Mehmet Kamil MÜLAYİM, Perihan ÖZTÜRK, Mine Müjde KUŞ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Dermatoloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kronik idiyopatik ürtiker kaşıntılı papül ve plaklar ile karakterize olup yaşam kalitesini olumsuz etkileyen fakat etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Vitamin D'nin mast hücrelerinin çoğalması, hayatta kalması, farklılaşması ve işlevi üzerine etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada kronik idiyopatik ürtiker ile Vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Aralık 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında, 18 yaşından büyük, kronik idiyopatikürtikerli 34 hasta ile 33 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, Ig E düzeyi, kullandığı tedaviler kaydedildi. Hastalığın klinik değerlendirilmesinde ürtiker aktivite skoru kullanıldı. Katılımcılardan elde edilen serum örneklerinde, Vitamin D düzeyi, Ca, ALP, P ve PTH seviyeleri tespit edildi.

**Bulgular:** Gruplar yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla p değerleri 0,06 ve 0,936). Hastaların tamamı antihistamin ve/veya omalizumab kullanmaktaydı. Vitamin D düzeyi hasta grubunda 12.61±8.61 ng/ml, kontrol grubunda 15.07±6.03 ng/ml idi. Gruplar Vitamin D düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.18). Ig E düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.019). Ürtiker aktivite skoru ile vitamin D arasında negatif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardı (r=-0.087, p=0.485).

**Sonuç:** Bu çalışmada vitamin D düzeyi, gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadı ancak hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de düşük tespit edildi. Ürtiker aktivite skoru ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmeyişi hasta grubunun sistemik tedavi alıyor olması ile ilişkilendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik idiyopatik ürtiker, Vitamin D, Ig E, Ca, P, ALP

### Abstract

**Objective:** Chronic idiopathic urticaria is a disease characterized by itchy papules and plaques and negatively affects the quality of life, but its etiology is not fully known. The effects of vitamin D on the proliferation, survival, differentiation and function of mast cells have been shown. The purpose of this study was to investigate the relationship between chronic idiopathic urticaria and vitamin D levels.

**Material and Methods:** Between December 2017 and February 2018, over 18 years old, 34 patients with chronic idiopathic urticaria and 33 healthy controls were included in the study. Patients' age, gender, duration of illness, Ig E levels, and treatments were recorded. Urticaria activity score was used in the clinical evaluation of the disease. Vitamin D level, Ca, ALP, P and PTH levels were determined in serum samples obtained from the participants.

**Results:** The groups were statistically similar in terms of age and gender (p values 0.06 and 0.936, respectively). All the patients were using antihistamine and/or omalizumab. The mean vitamin D levels were 12.61±8.61 ng/ml in the patient group and 15.07±6.03 ng/ml in the control group. When the groups were compared in terms of vitamin D levels, there was no statistically significant difference between them (p=0.18). The Ig E level was statistically significantly higher in the patient group (p=0.019). There was a negative but statistically insignificant relationship between the urticaria activity score and vitamin D (r=-0.087, p=0.485).

**Conclusion:** In this study, vitamin D level did not make a significant difference between the groups, but it was found to be low in both patient and control groups. The absence of a significant relationship between urticaria activity score and vitamin D level was associated with the use of systemic therapy by the patient group.

**Keywords:** Chronic idiopathic urticaria, Vitamin D, Ig E, Ca, P, ALP, PTH

**Yazışma Adresi:** Hülya NAZİK, Kahramanmaraş Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Dermatoloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye  
Telefon: +90 0505 501 91 62, Mail: dr.hulyagul@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-4004-3964, 0000-0002-4373-5678, 0000-0002-9303-6808, 0000-0003-3928-7005

**Geliş tarihi:** 11.09.2020

**Kabul tarihi:** 07.11.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.793562

## GİRİŞ

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ), deri ve mukozaları etkileyen, kaşıntılı papül ve plaklar ile karakterizedir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen fakat etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Toplumda yaşam boyu görülme prevalansı %8-10 kadardır (1). Olguların yaklaşık %75'inde atakları tetikleyici durum tespit edilemez (2).

Dolaşımda var olan ve vitamin D düzeyi hakkında en iyi bilgi veren biyomarkır 25 (OH) vitamin D'dir (6). Vitamin D'nin az bir kısmı diyetle alınırken büyük bir kısmı da ultraviyole B (UVB) varlığında deride sentezlenir. Vitamin D, deride keratinosit çoğalması, farklılaşma, apoptoz, bariyer yapısının sürdürülmesi ve immünomodülatör süreçlere kadar değişen çoklu fonksiyonları etkiler (3). Vitamin D'nin ürtikerin patogenezinde etkili olan mast hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve işlevini yoğun şekilde etkilediği bilinmektedir (4,5). Bu çalışmada KİÜ'li hastalarda Vitamin D düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:14.02.2018, Karar No:25, Oturum:2018/4). Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilip gönüllü olur formu dolduruldu. Çalışmaya Aralık 2017 Şubat 2018 tarihleri arasında dermatoloji kliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, KİÜ'li 34 hasta ile bilinen sistemik ve dermatolojik hastalığı olmayan 33 sağlıklı kontrol dahil edildi. Sağlıklı kontrollerin son 3 ayda vitamin ve mineral takviyesi almamış olması kilo verme amaçlı beslenme değişikliği yapmamış olması tercih edildi. Şikayetleri 6 haftadan uzun süren olgulara KİÜ tanısı öykü ve dermatolojik muayene esas alınarak konuldu. Öyküsünde ilaç, enfeksiyon, malignite, sistemik hastalık (diyabet, hipertansiyon, otoimmün tiroiditler, hepatit vb.) ve fiziksel ürtikeri işaret eden olgular çalışmaya dahil edilmedi. Son 3 ay içerisinde Vitamin D takviyesi ve sistemik steroid tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubun tamamı bir antihistamin ve/veya omalizumab tedavisi almaktaydı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, Ig E düzeyi, kullandığı tedaviler kaydedildi. Hastalığın klinik değerlendirilmesinde hasta tarafından doldurulan son 7 günde kabarıklık sayısı ve kaşıntı şiddetini içeren ürtiker aktivite skoru (ÜAS) kullanıldı.

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere aktarıldı. Örnekler 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneklerinde 25 (OH) vitamin D düzeyi, biyokimya laboratuvarında ThermoScientificDionex Ultimate 3000 cihazı ile high pressure'li ki dk romatografi yöntemi kullanılarak tespit edildi. Serum kalsiyum (Ca), alkalin fosfat (ALP) ve fosfor (P) düzeyleri ADVIA 1800 Chemistry (Siemens Healthcare GmbH) otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum parathormon (PTH) seviyeleri Centaur XP (Siemens Healthcare GmbH) immün analizöründe elektro kemilüminesans

prensibine dayanan ölçümle tespit edildi.

Vitamin D seviyesi 10 ng/ml'nin altında ise ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml arasında ise; eksiklik, 20-30 ng/ml arasında ise orta derecede eksiklik veya yetersizlik, 30 ng/ml'nin üzerinde ise yeterli olarak kabul edildi (6).

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS v.17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama ve standart sapma olarak özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ki kare testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise student t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

**SONUÇLAR:** Katılımcılara ait demografik veriler **Tablo 1'de** verilmiştir. KİÜ'li grupta olguların %23.53'ünde (n=8) ürtiker plaklarına anjioödem atakları eşlik etmekteydi. Hastaların %47.1'i (n=16) omalizumab, %20.6'sı (n=7) omalizumab ile birlikte antihistamin, %32.4'ü (n=11) ise sadece antihistamin tedavi almaktaydı. Hastaların ortalama hastalık süresine bakıldığında 20.38±23.11(min-max:3-120) ay idi. Katılımcılara ait laboratuvar verileri **Tablo 2'de** verilmiştir. Vitamin D düzeyi ile kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, Ig E ve ÜAS arasındaki ilişki **Tablo 3'te** verilmiştir.

**Tablo 1. Katılımcıların Demografik Özellikleri**

Cinsiyet % (n)	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Erkek	29.4 (10)	30.3(10)	0.936*
Kadın	70.6 (24)	69.7(23)	
Yaş ortalaması (Yıl)	44.12±9.59 (min-max:29-62)	39.69±9.32 (min-max:23-59)	0.06**

\*Ki kare testi kullanıldı.

\*\*Student t testi kullanıldı.

**Tablo 2. Katılımcılara Ait Laboratuvar Verileri**

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p *
Vitamin D (ng/mL)	12.61±8.61	15.07±6.03	0.180
Kalsiyum (mg/dL)	8.77±0.1	8.72±0.1	0.058
Fosfor (mg/dL)	3.34±0.56	3.42±0.17	0.393
ALP (U/L)	64.96±10.77	65.22±10.83	0.922
PTH(pg/mL)	61.03±16.14	56.33±10.80	0.138
Ig E (IU/mL)	46.41±29.5	31.15±21.92	0.019

\*Grupların karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. ALP:Alkalin Fosfat, PTH: Paratiroid Hormon, Ig E:İmmunoglobulin E

**Tablo 3. Vitamin D Düzeyi İle Kalsiyum, Fosfor, ALP, PTH, Ig E ve ÜAS Arasındaki İlişki**

	r	p*
Kalsiyum (mg/dL)	0.050	0.689
Fosfor (mg/dL)	0.127	0.308
ALP (U/L)	0.167	0.176
PTH(pg/mL)	(-) 0.778	0.000
ÜAS	(-) 0.087	0.485

\*Pearson korelasyon testi kullanıldı. ALP:Alkalemin Fosfataz, PTH:Paratiroid Hormon, ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

## TARTIŞMA

Vitamin D'nin vücudun hemen her hücresi ile etkileşerek genel iyilik halinin sürdürülmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ülkemiz yeterince güneş ışığı almasına rağmen gün ışığına az maruziyet, güneş koruyucu kullanma, kapalı mekan aktivitelerinin artması ve diyetle yetersiz alım vitamin D eksikliğine neden olabilmektedir (7). Bu çalışmada vitamin D ortalamaları hem KİÜ'li grupta hem de sağlıklı kontrollerde 10-20 ng/ml arasında olup düzeyi eksik olarak tespit edildi. Vitamin D'nin her iki grupta da düşük olması çalışmanın kış aylarında yapılmış olması ile ilişkilendirilebilir. Diğer taraftan bu çalışma her ne kadar kış aylarında yapılmış olsa da olguların elde edildiği ilimiz ülkenin güneyinde olup kış aylarında da yeterince güneş ışığı almaktadır. O nedenle çalışmaya dahil edilen olgulardaki vitamin D eksikliğine toplumun giyinme alışkanlıkları gibi toplumsal veya vitamin D'nin önemini yeterince anlayamaması gibi kişisel nedenlerin de etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Vitamin D'nin otoimmün hastalıklar, kanser, transplant-rejeksiyonu gibi immün aracılı durumlarda rol aldığı bilinmektedir. İmmün aracılı alerjik hastalıklarda da vitamin D'nin rolü dikkat çekmektedir. Vitamin D eksikliğinin astım, dermatit ve alerjik rinitle bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Thorb ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik ürtikerli hastalar ile alerjik rinitli hastaların serum vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kronik ürtikerli hastalarda vitamin D düzeyinin anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir (9).

Atopik dermatit, T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller, keratinositler, dendritik hücreler ve makrofajların aşırı aktivasyonu ile proinflamatuvar kemokin ve sitokinleri içeren yaygın bir inflamatuvar deri hastalığıdır. DiFilippo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vitamin D takviyesi ile hastalık şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. Vitamin D'nin atopik dermatitli hastalarda değişen Th1, Th2, IL-2, IL-4, IL-6 ve IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar mediyatörleri normalize ederek hastalık üzerine olumlu etkide bulunduğu sonucuna varılmıştır (10).

Ultraviyole B ışınları çoğu insan için vitamin D'nin primer kaynağıdır. Camargo ve ark. tarafından Amerika'da yapılan bir çalışmada anjioödem tedavisinde kullanılan ka-

lem epinefrin tüketiminin bölgesel dağılımı araştırılmıştır. Ülkenin kuzeyindeki eyaletlerde reçete oranlarının daha yüksek olduğu, güneydeki eyaletlerde ise daha az olduğu görülmüştür. Güneş ışığına daha az maruz kalma, kuzeydeki yüksek reçete oranları ile ilişkilendirilmiştir (11). Movahedi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KİÜ'li hastalarda vitamin D düzeyi araştırılmış ve hasta grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Vitamin D eksikliğinin KİÜ'e duyarlılığı artırabildiği sonucuna varılmıştır (12).

Sanchez ve ark. ürtikerli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ürtiker şiddeti ve seyri üzerine etkili olabilecek klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirmişlerdir. Yazarlar bazofil sayısı, inflamatuvar belirteçler, ekstrinsek pıhtılaşma yolunun aktivasyon belirteçleri, IgE ve vitamin D'nin hastalığın şiddeti ve seyrinde etkili biyobelirteçler olduğu sonucuna varmışlardır (1). D vitamini sinyal yolağında baskılanmanın ürtikere neden olan faktörleri arttırdığı düşünülmektedir. İmmün sistemde yer alan T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin birçok hücresinde D vitamini reseptörleri belirlenmiştir. D vitamininin dendritik hücre migrasyonu ve IL-6, IL-12, IL-23, Creaktif protein, TNF- $\alpha$  ve IgE üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (13). Bu çalışmada vitamin D KİÜ'li grupta kontrol grubuna göre düşüktü. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı.

Bu çalışmada hasta grubun tamamı omalizumab ya da antihistamin tedavisi aldığı için vitamin D ile Ig E arasındaki ilişki değerlendirilmedi. Tedavi açısından naif olan hastalarda bu değerlendirmenin daha objektif bir sonuç ortaya koymaya yardımcı düşünülürdü.

Bu çalışmada hastalık şiddetini gösteren bir diğer parametre olan ÜAS ile vitamin D arasında da negatif yönde ancak anlamlı olmayan bir korelasyon vardı. Benzer şekilde bu durum da hastaların tamamının sistemik tedavilerden birini alıyor olması ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde vitamin D'nin kronik ürtiker tedavisinde etkinliğini gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur. Goetz tarafından yapılan bir çalışmada 57 kronik ürtikerli hastanın şikayetlerinin vitamin D takviyesi ile gerilediği gözlemlenmiştir (14). Sindler ve ark. ise vitamin D eksikliği olan 58 yaşında kronik ürtikerli bir erkek hastaya vitamin takviyesi vermişlerdir. Vitamin D düzeyi 4.7 'den 65'e yükseltiletilen hastanın şikayetlerinin tamamen gerilediği bildirilmiştir (15). Rorie ve Poole tarafından yapılan randomize girişimsel çalışmada ÜAS ile vitamin D düzeyi arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (13). Yapılan çift kör randomize kontrollü bir diğer çalışmada ise hastalara 12 hafta süre ile yüksek ve düşük doz vitamin D takviyesi yapılmıştır. Hastaların 1. hafta ve 3. ay takipleri karşılaştırıldığında yüksek doz vitamin D takviyesi yapılanlarda ÜAS'nin yaklaşık %40 oranında gerilediği tespit edilmiştir (16). Ariaee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan kronik ürtikerli hastalar değerlendirilmiştir. Hastalara yapılan vitamin D takviyesinin yaşam kalitesini arttırdığı ve hastalık şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır (17).

Bu çalışmada vitamin D düzeyi, gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadı ancak hasta ve kontrol grubunun her ikisinde düşük tespit edildi. Hastalık şiddeti ile ilişkili parametrelerden ÜAS ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilmeyişi ve Ig E ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmemiş olması hasta grubun sistemik tedavi alıyor olması ile ilişkilendirildi. Bu çalışma ile genel olarak toplumumuzda vitamin D eksikliğinin varlığı ortaya konulmuştur.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):964-971.
2. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23(2):147-69.
3. Bikle DD: Vitamin D and the skin: physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012; 13: 3-19.
4. Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimaldeston MA. Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(1):41-6.
5. Baroni E, Biffi M, Benigni F, Monno A, Carlucci D, Carmeliet G, et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol.* 2007; 81(1):250-62.
6. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease Will It Live Up to its Hype? *Journal of the American College of Cardiology.* 2011; 58:1547-56.
7. Uçar F, Yavuz TM, Özden SA, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci.* 2012;2:12- 15.
8. Cheng HM, Kim S, Park G-H, Chang SE, Bang S, Won CH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1048-55.
9. Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):413-4.
10. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino MI, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015; 166: 91-96.
11. Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(1):131-6.
12. Movahedi M, Tavakol M, Hirbod-Mobarakeh A, Gharaogzlou M, Aghamohammadi A, Tavakol Z, et al. Vitamin D deficiency in chronic idiopathic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(2):222-7.
13. Rorie A, Poole JA. Vitamin D supplementation: a potential booster for urticaria therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1269-71.
14. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J.* 2011;107(1):14-20.
15. Sindher SB, Jariwala S, Gilbert J, Rosenstreich D. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:359-60.
16. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(4):376-82.