

Orijinal makale

Verrülü Hastalarda Serum Çinko Düzeyinin Araştırılması

Hicran ERCAN ¹, Muhterem POLAT ¹, Emine TAMER ¹, Başak YALÇIN ¹, Pınar ÖZTAŞ ¹,
Dilek ÇALIŞKAN ¹, Güneş GÜR ¹, Nuran ALLI ¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada verrülü hastaların serum çinko düzeylerini araştırarak verrü ile serum çinko düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermek istedik.

Çalışmamız prospektif kontrollü yöntemle uygun olarak planlandı. Çalışmaya verrü tanısı konulan 75 hasta ile, 38 sağlıklı kontrol dahil edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde ki-kare, Mann-Whitney, t-test, Levene testleri kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta grubunun serum çinko düzeyleri ortalama 723,8 µgr/L, kontrol grubunun ise ortalama 835,87 µgr/L olarak saptandı. Hasta grubunun serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Hasta grubunda serum çinko düzeyi düşük ve normal olanların verrü sayılarının ve hastalık sürelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Verrü sayısı ve hastalık süresine ilişkin istatistiksel karşılaştırma da anlamlı bulunmadı. Hasta ve kontrol gruplarında yaşa ve cinsiyete göre serum çinko düzeyleri belirgin farklılık göstermiyordu.

HPV'lere karşı konak savunmasında hücrel immünitenin esas rolü oynadığı bilinmektedir. Çinko bütün organizmalar için esansiyel bir element olup, immün sistemde önemli roller üstlenmektedir. Çinko eksikliğinde ortaya çıkan immün sistemdeki değişikliklerin çinko replasmanı ile geri döndüğü gözlenmiştir. Verrülere yönelik tedavi yöntemlerinin etkin olmaması, birçoğunun destrüktif olması ve rekürrens oranının yüksek olması sık karşılaşılan sorunlardır. Oral çinkosülfat ulaşılabilir, ekonomik, kolay uygulanabilir bir tedavidir. Bu nedenle verrülerde güvenli bir tedavi alternatifi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Verrü, çinko, immün sistem, tedavi

ABSTRACT

Evaluation of serum zinc levels in patients with verru

In this study, the aim was to highlight the relation between verru and zinc by evaluating the serum zinc levels of patients with verru.

The study was designed as a prospective controlled study. 75 patients diagnosed with verru and 38 healthy subjects were included. Data were analysed using chi-square, Mann-Whitney, T-test, Levene Test. P<0.05 was considered to be statistically significant.

Serum zinc levels of the patient group was 723.8 µgr/L, and the control group's was 835.87 µgr/L. Serum zinc levels of the patient group was found to be statistically significantly lower than the control group's. No significant difference was detected in the number of verru and the duration of the disease of the patients with low and normal zinc levels. The relation between the number of verru and the duration of the disease was not statistically significant. Serum zinc levels did not differ due to age and gender in both groups.

It is well known that cellular immunity plays the major role in the host defense against HPV. Zinc is essential for all of the organisms and bears important roles in the immune system. It was observed that the changes in the immune system was reversed by zinc replacement. There are problems like the treatments of the verru are ineffective and many of them are destructive, and the recurrence is high. Oral zinc sulphate is easily available, cheap and easily applied treatment, so it might be a safe treatment option.

Key Words: Verru, zinc, immune system, treatment

GİRİŞ

Human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonlarının klinik görünümü olan ve binlerce yıldır bilinen verrüler, enfekte epitelyal keratinositlerin proliferasyonu odaklarıdır¹.

HPV'lere karşı konak savunmasında hücrel immünitenin önemli bir yeri olduğu ve hastalığın virüse karşı parsiyel bir immün yetmezlik sonucu geliştiği bilinmektedir. Lezyon gerilemesinde en önemli faktör Th1 lenfositlerdir. İmmünsüpre hastalardaki verrü insidansı artışı, disseminasyon ve virüs eliminasyonunda hücrel immünitenin önemini göstermektedir^{1,2}.

Esansiyel elementlerden biri olan çinko, birçok biyokimyasal reaksiyonda önemli rol oynamaktadır. Çinko, immünmodülatuar etkisi nedeniyle dermatolojide çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Çinko eksikliğinde primer olarak hücrel immün cevapta azalma olmaktadır. Son yıllarda HPV enfeksiyonları ile çinko arasındaki ilişki dikkati çekmektedir. Gerek hücrel immünite üzerindeki etkilerinden gerekse HPV genleri üzerinde özel çinko bağlayan bölgeler bulunmasından dolayı çinkonun HPV enfeksiyonlarındaki rolü araştırılmaktadır^{3,4-7}.

Biz bu çalışmada, verrülü hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda serum çinko düzeylerine bakarak, serum çinko seviyesi ile verrülerin ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOT

Çalışmamız prospektif kontrollü yöntemle uygun olarak planlandı. Olgular Nisan 2005–Aralık 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji Polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi. Çalışmaya klinik olarak verrü (vulgaris, plantaris, plana, filiformis, anogenitalis) tanısı konulan ve onayları alınan 75 hasta ile, herhangi bir hastalığı yada şikayeti bulunmayan ve yine onayları alınan yaş ve cinsiyet uyumlu 38 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubuna immünsüprese ve epidermodisplazya verrüsiformisli hastalar dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubu son bir hafta içerisinde sistemik ve tropikal olarak ilaç kullanmamış kişilerden seçildi. Hasta grubu verrü nedeniyle hiç tedavi almamış ya da tedaviye dirençli olgulardan oluşmaktaydı.

Hastaların yaşı, ilk lezyonun çıkışına göre hastalığın süresi sorgulandı, verrü tipi ve sayıları tespit edildi. Hastaların ayrıntılı öyküleri alındı, çinko eksikliği dikkate alınarak sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki bütün hastalarda en az 12 saat açlık sonrası, serum çinko düzeyi, rutin biyokimya, hemogram bakıldı ve idrar tetkiki istendi. Serum çinko aralığı 700-1500 µgr/L olarak alındı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde ki-kare, Mann-Whitney, t-test, Levene testleri kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta yaşları 4 ile 64 arasında değişiyordu ve ortalama 25.07 idi. Kontrol grubu yaşları 5 ile 58

arasında değişiyordu ve ortalama 26.63 olarak tespit edildi. Gruplar arası yaş dağılımı istatistiksel olarak homojendi ve grupların yaş ortalamaları birbirine yakındı ($p=0,608$).

Hasta grubunda 43 kadın 32 erkek, kontrol grubunda 23 kadın 15 erkek bulunuyordu; cinsiyet dağılımı da istatistiksel olarak homojendi ($p=0,745$).

Hasta grubunun serum çinko düzeyleri minimum 287 µgr/L, maximum 1500 µgr/L, ortalama 723,8 µgr/L idi. Kontrol grubunun serum çinko düzeyleri minimum 217 µgr/L, maximum 1365 µgr/L ve ortalama 835,87 µgr/L olarak saptandı. Her ne kadar hasta ve kontrol grubunun serum çinko düzeyleri normal sınırlar içerisinde saptandıysa da, iki grubun serum çinko düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,033$) (Tablo 1).

Serum çinko düzeyi düşük olan 32 hasta ve normal olan 43 hastanın verrü sayılarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,486$) (Tablo 2).

En düşük serum çinko düzeyleri lezyon sayıları 10-20 arasında olan hasta grubundaydı (min:287, max:1212, ort:698,8) (Tablo 3).

Hastalık süreleri 2 ay-72 ay (6 yıl) arasında değişiyordu. Ortalama 12 ay idi. Karşılaştırma açısından 12 aydan kısa süredir varolanlarla, 12 ay ve daha uzun süredir varolanlar iki gruba ayrıldı.

Hasta grubunda hastalık süresi ve serum çinko düzeyine ilişkin istatistiksel çalışmada serum çinko düzeyi düşük olanlarla normal olanlar arasında hastalık süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,433$ $p=0,975$).

Verrü sayısı ve hastalık süresine ilişkin istatistiksel karşılaştırma da anlamlı bulunmadı ($p=0,969$), yani hastalık süresinin uzaması verrü sayısında anlamlı bir değişikliğe yol açmıyordu.

Hasta ve kontrol gruplarında yaşa ve cinsiyete göre serum çinko düzeyleri belirgin farklılık göstermiyordu ($p=0,623$, $p=0,906$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun serum-çinko düzeyi karşılaştırılması

Grup	Serum-Çinko Düzeyi				Standart Deviasyon
	Min	Max	Ortalama	Median	
Hasta	287	1500	723,8	744	252,358
Kontrol	217	1365	835,87	821,5	274,705

Tablo 2. Hasta grubunda verrü sayısı ve serum-çinko düzeyi karşılaştırması

		Verrü Sayısı (n)			
Serum - Çinko Düzeyi		n<10	10≤n≤20	n>20	Toplam
Düşük (<700 gr/l)	Sayı (N)	5	20	7	32
	Yüzde	15,6	62,5	21,9	100
Normal (≥700 gr/l)	Sayı (N)	8	30	5	43
	Yüzde	18,6	69,8	11,6	100

Tablo 3. Hasta grubunda verrü sayılarına göre serum-çinko düzeyi karşılaştırması

	Verrü Sayısı (n)		
	n<10	10≤n≤20	n>20
Serum-Çinko düzeyi			
Sayı (N)	13	50	12
Minimum (gr/l)	304	287	298
Maksimum (gr/l)	1500	1212	1384
Ortalama	846,77	698,8	694,75
Standart deviasyon	343,771	215,822	265,292

TARTIŞMA

Verrüler HPV'ler tarafından oluşturulan benign mukokutanöz proliferasyonlardır. Spontan iyileşme oranı yüksek olmasına rağmen bunun için yılları alabilen uzun bir süre gerekirken, ayrıca her hastada bu tip bir iyileşme görülmemektedir^{1,3,8}. HPV'lere karşı konak savunmasında hücrel immünitenin esas rolü oynadığı bilinmektedir. Özellikle gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu enfeksiyöz gerilemenin temelini oluşturmaktadır⁸. Çinko bütün organizmalar için esansiyel bir element olup birçok enzimatik aktivitede önemli roller üstlenmektedir^{4,9,10}. Çinko, immün sistemde T lenfositlerin çoğalması ve aktivasyonundan, IL-2 ve IFN-γ gibi Th1 sitokin üretimine, B lenfositlerin çoğalması, immünglobulin yapımı, NK hücrelerinin, nötrofil ve makrofajların fagositik ve litik etkisine kadar geniş bir etki alanına sahiptir¹⁰. Deneysel olarak insanlarda oluşturulan çinko eksikliğinde lenfopeni, lökositlerde %50 azalma, antikor aracılı ve hücrel immünitede %40-70 oranında azalma saptanmıştır. Çinko replasmanı ile immün sistemde olan bu değişikliklerin geri döndüğü gözlenmiştir¹¹. Çinko eksikliğinde viral, bakteriyel, paraziter ve fungal enfeksiyonlara eğilim artmaktadır^{9,11}. İnsanlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda günlük çinko desteği ile akut ve kronik diyare, alt solunum yolu enfeksiyonlarının epizod ve insidansının azaldığı rapor edilmiştir. Etkisinin multifaktöriyel olmasıyla beraber hücrel ve humoral immün cevabı arttırarak olduğu üzerinde durulmaktadır^{10,11}. İntraselüler yerleşen mikroorganizmalarla meydana gelen tüberküloz, lepra ve leishmaniasis gibi enfeksiyonların konak savunmasında Th1 sitokinleri rol oynamaktadır. İnsanlarda çinko eksikliğinde, hücre içi yerleşen patojenlerin neden olduğu tüberküloz, lepra, leishmania ve viral enfeksiyonlara eğilim artıyor olabilir, ancak bu konuda yapılmış epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır¹⁰. Yapılan bazı çalışmalarda çinkonun tüberkülozda olumlu etkileri görülmüş ve bu durumun artmış TH1 sitokin cevabı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda lepralı hastalara çinko desteği ile eritema nodosum leprozum reaksiyonlarının

kontrolünün daha başarılı olduğu, çok basilli lepranın kliniğinde düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Bu etkilerin hücrel immünitesinin baskılanmış olduğu bilinen lepramatöz lepralı hastalarda TH1 sitokinlerinde artış nedeniyle olduğu vurgulanmıştır¹¹. Leishmaniasisli olgularda yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda çinkonun yararlı etkilerinden bahsedilmektedir. Kutanöz leishmaniasisli hastalarda çinko sülfat tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir^{8,11}. Çinko, immünmodülatuar ve antienflematuvar etkilerinden dolayı dermatolojide yaygın kullanım alanı bulmuştur. Verrülerin, HPV'ye karşı parsiyel bir immün yetmezlik sonucu geliştiği düşünülmektedir⁴. Son yıllarda HPV enfeksiyonları ile çinko arasındaki ilişki dikkati çekmektedir. Gerek hücrel immünite üzerindeki etkilerinden, gerekse HPV genleri üzerinde özel çinko bağlayan bölgeler (E₄, E₆, E₇) bulunmasından dolayı çinkonun HPV enfeksiyonlarındaki rolü araştırılmaktadır^{10,13}. Biz de, çinkonun sağlıklı bir immün yanıtın oluşumunda bilinen etkileri ışığında, verrülerin oluşumu ve kalıcılığında rol oynayabileceği düşüncesinden yola çıkarak, verrülü hastalarda serum çinko düzeyini araştırdık. Hasta grubunun serum çinko düzeyleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu sonuç çinko eksikliğinin hücrel immüniteye olumsuz etkisi ile uyumlu idi. Çinko eksikliği ile konak savunmasında yetersizlik, dolayısı ile hastalık süresinin uzaması beklenebilir. Hastalarımızda hastalık süresi ile çinko düzeyleri karşılaştırıldığında, bu fark anlamlı değildi. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak olan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Hasta grubunda verrü sayısı ile çinko düzeyi karşılaştırıldığında ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verrülerin yayılmasında antikapsid antikorları ile humoral immünitenin asıl rolü oynadığı düşünülmektedir. Çinkonun her ne kadar hücrel ve humoral immüniteye etkisi bilinmekte ise de, yapılan çalışmalarda Th1 cevabı üzerinde durulmaktadır¹³. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet ve yaşa göre serum çinko düzeyleri farklılık göstermemiştir. Bu sonuca göre serum çinko düzeyi cinsiyet ve yaştan bağımsız bir parametredir denilebilir. Çalışmamızda verrülü hastalarda serum çinko düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Verrü sayısı ve hastalık süresi ile serum çinko düzeyi karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çinko eksikliği ile viral, bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlara eğilimin arttığını gösteren çalışmaların ışığında HPV enfeksiyonlarının bu grup hastalıklardan biri olabileceği düşüncesinden yola çıkılmıştır ve sonuç bu durumla uyumlu bulunmuştur.

Al-Gurairi ve arkadaşları yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada dirençli kutanöz verrülerde oral çinko sülfat tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır ve bu karşılaştırma sonucunda, plasebo grubunun aksine, oral çinko sülfat tedavisiyle serum çinko düzeyindeki artışa paralel olarak lezyonlarda gerileme kaydedilmiştir. Sonuç olarak dirençli verrülerde oral çinko sülfatın etkin, güvenilir ve alternatif teropatik bir seçenek olabileceği bildirilmiştir⁸.

Günümüzde verrülere yönelik tedavi yöntemlerinin etkin olmaması, bir çoğunun destrüktif olması ve rekürrens oranının yüksek olması sık karşılaşılan sorunlardır. Oral çinko ulaşılabilir, ekonomik, kolay uygulanabilir bir tedavidir. Elimizdeki bilgilere göre ciddi yan etki ve toksisitesi rapor edilmemiştir. Bu nedenle verrülerde güvenli bir tedavi alternatifi olabilir. Verrülü hastalarda serum çinko düzeyinin araştırılmasının faydalı olabileceğine ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının yararlı olabileceğine inanmaktayız.

REFERANSLAR

1. Lowy DR, Androphy EJ. Warts: In: Fitzpatrick TB; Feedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Dermatology in General Medicine*. 6th Edition. Mc Graw-Hill Book Company, New York 2003;2: 2119-31.
2. Odom RB, Jams WD, Berger TG. Warts. In: *Andrew's Disease of the Skin*. 9th Edition. WB Saunders Company. Philadelphia, 2000; 509-20.
3. Jablonska S. Warts. In: *Clinical Dermatology*; DJ Demis, Lippincott Book Company, Philadelphia, 1992; 3, U14.
4. Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg* 2005;31: 837-47.
5. Krause-Jarres JD. Pathogenesis and symptoms of zinc deficiency. *Am Clin Lab* 2001;20: 17-22.
6. Tüzün Y, Arzuhal N. Çinko Eksikliği ile İlgili Deri Hastalıkları. *Dermatose* 2004;2: 84-91.
7. Perafan-Riveros-C, Franca LF, Alves AC, Sanches JA Jr. Acrodermatitis enteropathica: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19: 426-31.
8. Al Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;146: 423-31.
9. Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *J Nutr Biochem* 2004;15: 572-8.
10. Bhatnagar S, Natchu UC. Zinc in child health and disease. *Indian J Pediatr* 2004;11: 991-5.
11. Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection. *Ann Trop Paediatr* 2005;25: 149-60.
12. Roberts S, Ashmole I, Sheehan TM, Davies AH, Gallimore PH. Human papillomavirus type1 E4 protein is a zinc-binding protein. *Virology* 1994;202: 865-74.
13. Beerheide W, Bernard Hu, Tan YJ, Ganesan A, Rice WG, Ting AE. Potential drugs against servical cancer: zinc- ejecting inhibitors of the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 1211-20.

Yazışma adresi:

Dr. Muhterem POLAT
Numune Hastanesi 1.Dermatoloji Kliniği- Ankara
e-mail: drmuhterempolat@mynet.com
Yayına kabul tarihi: 04.03.2008