



Vitiligolu hastalarda serum İL-23 düzeyleri

Serum IL-23 levels in patients with vitiligo

Fatma Pelin Cengiz, Nazan Emiroğlu*, Bengü Çevirgen Cemil**, Ümmü Gül Bahar Erdem***, Funda Kemeriz**

Kars Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kars, Türkiye

*Kütahya Tavşanlı Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji, *Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: İnterlökin-23 otoimmün hastalıkların patogenezinde etkili olduğu düşünülen, bu yüzden otoimmün hastalıkların tedavisinde hedef molekül olarak kullanılabilen bir sitokindir. Th17 hücrelerini indükleyerek, bu hücrelerden interlökin-17 (İL-17) salgılanmasına neden olur. Bu çalışmada vitiligolu hastalarda serum interlökin-23 (İL-23) düzeyinin araştırılarak, sağlıklı gönüllülerle kıyaslanması ve vitiligo etiolojisindeki olası rollerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız, dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik olarak ve wood lambası muayenesi ile vitiligo tanısı konulan 34 kadın ve 17 erkek toplam 51 vitiligo hastasını içermektedir. Yaş ve cins uyumlu 24 kadın ve 12 erkek sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak çalışmada yer aldı. Alınan periferik venöz kan örneklerinde İL-23 düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analiz SPSS 16.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 51 vitiligolu hastanın 34'ü (%66,7) kadın, 17'si (%33,3) erkekti. Otuz altı kişiden oluşan kontrol grubunun 24'ü (%66,7) kadın, 12'si (%33,3) erkekti. Vitiligolu olgular ile kontrol grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p>0,05$) ($p>0,05$). Elli bir hastanın 13'ünde (%25,5) fokal tip, 3'ünde (%5,9) segmental tip, 5'inde (%9,8) akrofasiyal tip, 3'ünde (%5,9) universal tip vitiligo saptanırken; 27'sinde (%52,9) generalize tip vitiligo saptanmıştır.

Serum İL-23 ortalama değerleri açısından; hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,171$). Ayrıca vitiligonun vücut yüzey alanı tutulumuyla, anogenital tutulumunun olmasıyla, tipiyle, hastalığın süresi ve hastaların cinsiyetiyle; İL-23 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,904$, $p=0,335$, $p=0,354$, $p=0,317$, $p=0,729$).

Sonuç: Literatürde araştırabildiğimiz kadariyle, çalışmamız vitiligoda İL-23 serum düzeyini araştıran ilk çalışmadır. İL-23 düzeyi vitiligolu hastalarda yüksek saptanmamıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçların geçerliliğinin doğrulanması açısından, daha geniş hasta gruplarında serum İL-23 düzeyine yönelik çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı kanısındayız. (Türkderm 2014; 48: 204-7)

Anahtar Kelimeler: İL-23, serum, vitiligo

Summary

Background and Design: Interleukin-23 (IL-23) is a cytokine which is believed to have an important role in the pathogenesis of autoimmune diseases. Therefore, it can be used as a target molecule in the treatment of autoimmune diseases. The aim of our study was to determine serum IL-23 levels in patients with vitiligo to understand their possible roles in the disease etiology and to compare the results with the healthy controls.

Materials and Methods: Fifty-one patients, who applied to the dermatology outpatient clinic and were diagnosed with vitiligo clinically and by wood lamp inspection, were enrolled in our study. Thirty-six age- and sex-matched healthy subjects were also enrolled as the control group. Serum IL-23 levels were studied in peripheral venous blood samples. Statistical analyses were made by SPSS version 16.0 for Windows.

Results: Vitiligo group and control group were similar in terms of age and sex. Generalized type vitiligo was detected in 27 (52,9%), whereas focal, acrofacial, segmental and universal forms were detected in 13 (25,5%), 5 (9,8%), 3 (5,9%) and 3 (5,9%) of the patients, respectively. Mean serum IL-23 values were not significantly different between patient and control group ($p=0.606$). We also showed that serum IL-23 levels

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatma Pelin Cengiz, Kars Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kars, Türkiye
Tel.: +90 312 236 71 14 E-posta: fpelinozgen@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 11.07.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.10.2013

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

did not show any statistically significant difference in patients according to the size of the body surface area involved, involvement of the anogenital area, clinical manifestation, duration of disease and gender respectively ($p=0.904$, $p=0.335$, $p=0.354$, $p=0.317$, $p=0.729$, respectively).

Conclusions: To our knowledge, this is the first study investigating IL-23 levels in vitiligo. According to our findings, IL-23 level was not higher in vitiligo patients. Because of the small number of subjects involved in our study, further studies involving larger groups are needed to verify our results in IL-23 levels in vitiligo patients. (Türkderm 2014; 48: 204-7)

Key Words: Vitiligo, IL-23, serum, vitiligo

Giriş

Vitiligo, kalıtsal veya edinsel olabilen, deride melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak iyi sınırlı depigmente makül ve yamalarla seyreden konjenital veya edinsel bir deri hastalığıdır¹.

Vitiligoda melanosit kaybını açıklamaya yönelik çeşitli teoriler ileri sürülse de, kesin neden belirsizdir. Otoimmün, sitotoksik, biyokimyasal, nöral ve oksidan-antioksidan mekanizmalarla ilgili teoriler ileri sürülmüş, ayrıca virüslerin ve genetiğin rolü üzerinde durulmuştur.

Otoimmün hastalıklar ile vitiligonun birlikte görülmesi, vitiligolu deride inflamatuvar değişikliklerin varlığı ve vitiligolu hastaların serumlarında çeşitli organlara özgü otoantikörlerin saptanması vitiligonun da otoimmün bir hastalık olduğunu ve etiolojisinde immünolojik olayların rol oynadığını düşündürmüştür.

Son yıllarda yeni tanımlanan bir yardımcı T hücre alt tipi olan Th17 ve ilişkili sitokinler, birçok çalışmanın araştırma konusunu oluşturmaktadır. Th17 hücrelerinin ürettiği en önemli efektör sitokin interlökin-17'dir (İL-17). Th17 hücrelerinin stabilizasyonu ve gelişiminde interlökin-23 (İL-23) molekülüne gereksinim vardır. Çalışmalarda birçok otoimmün hastalığın patogenezinde İL-23 ve İL-17'nin etkin rol aldığını destekleyen bulgular vardır².

İL-17'nin serum ve doku düzeyleri daha önceki çalışmalarda vitiligolu hastalarda araştırılmıştır. İlk olarak Başak ve ark. vitiligolu hastaların serumlarında İL-17'yi yüksek olarak bulmuştur³. Daha sonra yapılan çalışmalar da vitiligolu hastaların serumlarında İL-17'nin yüksek olduğu görüşünü desteklemiştir^{4,5}.

Yukarıdaki bilgiler ışığında, planladığımız bu çalışmada, otoimmün süreçte rol alan ve Th17 hücreleriyle ilişkili olan sitokinlerden İL-23'ün vitiligo hastalarındaki serum düzeylerini araştırdık. İL-23, İL-6 ve TGF- β varlığında naif CD4 T hücreleri, Th17 hücrelerine dönüşmektedir. Th17 hücrelerinin salgıladığı ana sitokin ise; İL-17'dir. Daha önce yapılan çalışmalarda vitiligolu hastaların serumlarında yüksek düzeyde İL-17 saptanmıştır. Bu sonuçlara bakarak, vitiligolu hastaların serumlarında İL-23 düzeylerinin yüksek olması beklendi. Araştırmamızda, aralarında yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark göstermeyen 36 sağlıklı kişiyi kontrol grubu olarak değerlendirdik ve sonuçları hasta grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlarla karşılaştırdık. Böylece sözü edilen sitokinin hastalık şiddetiyle ve vitiligonun otoimmün teorisi ile ilişkisini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu'nun 01/30 sayılı onayı alınarak Şubat 2012-Nisan 2012 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran 51 vitiligo hastası ve 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Hastalara vitiligo tanısı klinik olarak ve Wood lambası muayenesi ile konuldu.

Çalışma dışı bırakma kriterleri; vitiligo nedeniyle son üç ay içinde sistemik veya son bir ay içinde topikal herhangi bir tedavi almak, son üç ay içinde fototerapi almış olmak, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, tip 1 ve 2 diyabet, psoriasis, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, kronik

obstruktif akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, beslenme bozukluğu, otoimmün hastalık, tiroid hastalıkları, immunsupresif hastalık hikayesi olmak ve sistemik tedavi almak olarak belirlendi. Ayrıca gebeler ve emzirenler de çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu ise kendisinde ve ailesinde vitiligo bulunmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan, yaş, cinsiyeti çalışma grubu ile uyumlu sağlıklı 36 bireyden oluşturuldu.

Her hasta ve kontrol, çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalığın başlama yaşı, ailesel vitiligo öyküsü, aldıkları sistemik ve topikal tedaviler sorgulandı. Dermatolojik muayene sonrasında hastalar fokal, segmental, akrofasiyal, generalize, universal olmak üzere 5 farklı şekilde gruplandı.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan kişilerden en az sekiz saatlik açlık sonrası periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Santrifüj edilen serum örnekleri -70 derecede saklandı. İşlemden önce çalışılacak tüm serum örnekleri oda sıcaklığına taşındı.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum İL-23 düzeyleri E-bioscience Human ELISA kiti (Avusturya) ile Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği'nde Elisa laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) 16.0 paket programı kullanıldı. Verilerin analizi tanımlayıcı istatistikler, T-testi, Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi ile yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 51 vitiligolu hastanın 34'ü (%66,7) kadın, 17'si (%33,3) erkekti. Hastaların yaşları 19-73 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 36,94±15,67 olarak bulundu. Otuz altı kişiden oluşan kontrol grubunun 24'ü (%66,7) kadın, 12'si (%33,3) erkekti. Kontrol olgularının yaşları 19-77 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 38,19±15,16 olarak bulundu. Vitiligolu olgular ile kontrol grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p>0,05$) ($p>0,05$). Vitiligolu hastalarda hastalık başlangıç yaşı 7 ile 65 arasında değişiyordu. Ortalama başlangıç yaşı 27,94±16,25 olarak bulundu. Elli bir hastanın 35'inde (%68,6) soygeçmişte vitiligo öyküsüne rastlanmazken, 16 (%31,4) hastada aile öyküsü pozitif.

Vitiligolu hastalar, hastalığın klinik tiplerine göre gruplandırıldı. Klinik dağılıma bakıldığında 51 vitiligo hastasının 13'ünün (%25,5) fokal tip, 3'ünün (%5,9) segmental tip, 5'inin (%9,8) akrofasiyal tip, 27'sinin (%52,9) generalize, 3'ünün (%5,9) universal tipte olduğu saptandı.

Hasta grubunun İL-23 değerleri 0 ile 625,85 pg/ml arasında olup ortalaması 27,24±9,24 pg/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunun İL-23 değerleri 0 ile 47,74 pg/ml arasında olup ortalaması 6,35±1,02 pg/ml olarak tespit edildi. Vitiligo grubuna ait ortalama serum İL-23 düzeyleri, kontrol grubuna ait ortalama serum İL-23 düzeylerinden yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,171$) (Tablo 1).

Hasta grubunun İL-23 düzeyleri; vitiligonun tipi, hastalık tutulumunun olduğu vücut yüzey alanı, anogenital tutulum, cinsiyet, hastalık süresi açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Vitiligolu hastaların ortalama serum İL-23 düzeyleri ile vitiligonun tipi, hastalık tutulumunun olduğu vücut yüzey alanı, anogenital tutulum, cinsiyet ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlam taşıyan bir ilişki görülmedi ($p=0,354$, $p=0,904$, $p=0,335$, $p=0,729$, $p=0,317$) (Tablo 2, 3).

Tartışma

Vitiligoda otoimmünite hipotezi primer olarak genetik faktörlere ve vitiligonun diğer immün bozukluklarla olan ilişkisi üzerine odaklanır. Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri hastalığın bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi ve bu hastalarda da otoantikörlerin varlığıdır. Otoimmün teori, hücrenel veya humoral immünitadaki değişikliklerin melanosit yıkımına neden olduğunu ileri sürer. İnflamatuvar vitiligoda lezyon sınırında bulunan T hücre infiltratı vitiligo patogenezinde hücrenel immünitinin varlığını gösteren ilk ipucu olmuştur. Yardımcı T (Th) hücreleri ve sitotoksik T hücreler tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) üretimiyle Th1 aracılı immün cevaba neden olurlar. Th1 aracılı immün cevaplar, inflamatuvar reaksiyonu indükleyerek otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Tablo 1. Vitiligo ve klinik tiplerine ait ortalama serum İL-23 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Grup	n	İL-23 (pg/ml)
Vitiligo	51	27,24±9,24
Generalize	27	13,59±2,96
Fokal	13	60,40±17,08
Segmental	3	26,64±2,58
Akrofasyal	5	30,75±6,83
Universal	3	1,16±0,2
Kontrol	36	6,35±1,02

Tablo 2. Vitiligo vücut yüzey alanı (VYA) tutulumuyla İL-23 düzeyleri arasındaki ilişki

VYA	n	İL-23 (pg/ml)
≤%5	30	34,14±15,89
%5-20	11	21,83±3,59
%20-50	3	16,35±2,31
≥%50	7	10,84±1,89
Toplam	51	27,24±9,24

Tablo 3. Vitiligo süresi ile İL-23 düzeyleri arasındaki ilişki

Hastalık Süresi (yıl)	n	İL-23 (pg/ml)
0-5	24	35,03±12,36
5-10	10	15,06±6,18
10-15	9	20,35±10,20
>15	8	28,84±9,85
Toplam	51	27,24±9,24

Otoimmün hastalıkların gelişiminde immünitinin T regülatuar (Treg) ve Th2'lerden uzaklaşıp Th1 veya Th17 yolağında olması, Th1 ve Th17 lenfositlerinin vitiligo patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir⁸. Daha önce yapılan çalışmalar değişmiş hücrenel immünite, otoimmünite ve sitokinlerin vitiligo patogenezinde rolü olduğunu destekler niteliktedir. Bu çalışmaların çoğu vitiligo patogenezinde Th1 ve Th2'lerin rolünü araştırırken çok azı Th17 ve Treglerin katkısını araştırmıştır.

İnterlökin-23 (İL-23), interlökin-12 (İL-12) ile ortak p40 alt birimi içeren, heterodimerik bir sitokindir. İL-23, İL-12'den farklı olarak İFN- γ ve Th1 aktivitesini artırıcı etki göstermemektedir. İL-23, interlökin-17 (İL-17) üreten ayrı bir T hücre alt tipi olan Th17 hücrelerinin gelişiminde rol oynamaktadır⁹. Th17 hücreleri İL-17 dışında İL-6, İL-21, İL-22 ve TNF- α da üretir¹⁰.

Yapılan ilk çalışmalar deneysel otoimmün ensefalit (EAE) ve romatoid artrit (RA) hayvan modelleri üzerine odaklanmış, İL-17 blokajının ve İL-17 üreten hücrelerin inhibisyonunun hastalıklar üzerinde terapötik etkisinin olduğu gözlenmiştir^{11,12}. Th17 hücreler, ürettiği kemokinler ve sitokinlerle organ spesifik destrüktif inflamatuvar süreçleri tetikleyerek bu hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Literatürdeki çalışmalar, çeşitli sitokinlerin ve İL-17'nin güçlü proinflamatuvar kapasitesi ile vitiligo patogenezinin farklı aşamalarında etkili olduğunu düşündürmüştür.

İlk olarak Swope ve ark.'nın yaptığı çalışmada, TNF- α ve İL-6'nın melanosit proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür¹³. Bu çalışmadan sonra vitiligoya ilgili yapılan sitokin çalışmalarının sayısı artmıştır.

Yu ve ark. da vitiligolu hastalarda İL-6 üretiminde anlamlı bir artmayla birlikte TNF- α 'yı azalmış olarak bulmuşlardır¹⁴. Khan ve ark.'nın yaptığı çalışmada vitiligolu hastaların serumlarında İL-17 kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksektir⁵.

Treg hücrelerinin; CD8 T hücrelerini, NK hücrelerini ve CD4 T hücrelerini inhibe etme yeteneği vardır, bu yüzden Treg hücrelerinin otoimmün hastalıkların önlenmesinde önemli bir rolü olabilir. Veldhoen ve ark. Treg hücrelerinin varlığında naive CD4 T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşebildiğini, Treg hücrelerinin yokluğundaysa Th1 yönünde diferansiye olduğunu göstermiştir¹⁵.

Jandus ve ark. beş tane vitiligo hastasında Th17 hücrelerini araştırmış ama sağlıklı gruba göre vitiligolu hastalarda artmış düzeyde Th17 hücresi saptamamışlardır¹⁶. Başak ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise serum İL-17 düzeylerinin, hastalığın başlangıç yaşının erken olması ve tutulum olan vücut yüzey alanıyla korele olarak yüksek olduğu görülmüştür³. Hastalığın erken yaşlarda başladığı hastalarda İL-17 düzeyinin yüksek olmasını, İL-17'nin farklı bir mekanizmayla hastalığın başlangıç döneminde immünolojik cevaba katkısı olmasına bağlamıştır. Vücut yüzey alanı tutulumunun fazla olduğu hastalarda, İL-17'nin yüksek olmasını ise vitiligonun ilerleyip, yayılmasında bu sitokinin etkili olmasıyla açıklamıştır³.

Bassiouny ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise; Başak ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumlu olarak vitiligolu hastalarda kontrol grubuna göre serum İL-17 düzeyleri belirgin olarak yüksektir, yine Başak ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumlu olarak serum İL-17 düzeyleri vücut yüzey tutulum alanı ve hastalık süresiyle korele olarak yüksek bulunmuştur⁴. Ek olarak, vitiligo lezyonlarında normal deriye göre doku İL-17 düzeyi de yüksektir. Serum sonuçlarına benzer şekilde İL-17'nin doku düzeyi ile vitiligonun süresi ve yayılımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır⁴. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, vitiligo patogenezinde İL-17'nin önemli bir rolü olduğu düşünülmüş, bunun sonucu olarak immün sistemin Treg ve Th2 hücrelerinden uzaklaşıp, Th1 ve Th17 yolağında olmasının

otoimmün hastalıkların gelişimine neden olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, İL-17'yi nötralize edecek tedavinin vitiligo hastalığının tedavisinde önemli bir yeri olacağını düşünmüşlerdir.

Bu çalışmalardan yola çıkarak tedavisi zor ve dirençli bir hastalık olan vitiligonun patogenezinde İL-17 stimülasyonuna neden olan sitokini araştırmayı hedefledik. İL-23, Th17 hücrelerini stimüle ederek, İL-17 salgılanmasına neden olmaktadır. İL-23'ün vitiligo patogenezinde önemli olduğu ve başlangıç aşamasında hastalığı Th17 yolağına sürdüğü hipotezini kurduk. Çalışmamızda İL-23 düzeylerinin vitiligolu hasta grubunda yüksek olmasını bekliyorduk, buna göre İL-23'ün vitiligo hastalarının serumlarında yüksek olduğunu saptarsak İL-23'e yönelik tedavilerin (örneğin Ustekinumab) vitiligolu hastalarda kullanılabilecek etkili bir ajan olabileceğini ve başlangıç aşamasında hastalığın ilerlemesini durdurabileceğini düşündük.

Bu çalışmada, yaş ve cinsiyet olarak birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermeyen hasta ve kontrol gruplarının serum İL-23 düzeyleri ölçülmüştür. İL-23 ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık 4 kat yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ayrıca serum İL-23 düzeyinin, vitiligo tipleriyle, hastaların cinsiyetiyle, vücut yüzey alanı tutulumuyla, anogenital tutulumla, hastalık süresiyle ilişkisi araştırılmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İL-23 ile Th17 hücreleri arasındaki ilişkiyi gösteren kuvvetli delillerden birisi İL-23'ün aktive T hücrelerinden İL-17 salınımını arttırmasıdır¹⁷. Th17 farklılaşmasını sağlayan sitokinlerin (İL-6, TNF α ve İL-21) tespitinden sonra İL-23'ün Th17 hücrelerine farklılaşma sürecinin başlangıç aşamalarına katılmadığı tespit edilmiştir. İL-23, Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve kalıcı olmasında etkilidir¹⁸. Ek olarak İL-23 proinflamatuvar efektör sitokinlerin salınımını indükleyebilir ve Th17 hücrelerinden İL-10 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayabilmektedir¹⁹. Ancak İL-23 reseptörünün T hücrelerinde ne zaman ve hangi yoğunlukta eksprese edildiği ve bunun T hücre fonksiyonlarına etkisi net bir şekilde bilinmemektedir.

Sonuç olarak; daha önce yapılan çalışmalarda vitiligolu hastaların serum ve dokularında artmış Th17 hücresi ve artmış İL-17 düzeyi gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda serum İL-23 düzeyleri, hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark göstermemiştir. Çalışmamız, vitiligolu hastaların serum İL-23 düzeylerini araştıran ilk çalışma olmuştur. Ancak çalışmamızda vitiligolu hastalarda sadece serum İL-23 düzeyleri ölçülmüştür, bu da çalışmanın kısıtlayıcı özelliği olmuştur. İL-23 ile birlikte İL-23'ün etki ettiğini düşündüğümüz Th17 hücrelerinden salınan İL-17, İL-6, İL-21, İL-22 ve TNF- α sitokinlerinin birlikte bakıldığı, daha çok hasta ve kontrol grubundan yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecekte, immünoterapinin vitiligo hastalığının tedavi edilmesinde ve

kontrol edilmesinde uygun bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. İleride CD4 T hücrelerinin Th17 yönüne farklılaşmasını sağlayan sitokinlere yönelik yeni tedaviler bu dirençli hastalıkta umut vaat edebilir.

Kaynaklar

1. Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al: eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York, NY: McGraw-Hill; 2008:616-22.
2. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al: IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.
3. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM; et al: The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:256-60.
4. Bassiouny DA, Shaker O: Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:292-7.
5. Khan R, Gupta S, Sharma A: Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor- β) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:510-1.
6. Sehgal VN, Srivastava G: Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat* 2006;17:262-75.
7. Bystryjn JC: Immune mechanisms in vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:853-61.
8. Weaver CT, Murphy KM: The central role of the Th17 lineage in regulating the inflammatory/autoimmune axis. *Semin Immunol* 2007;19:351-2.
9. Boniface K, Blom B, Liu YJ, de Waal Malefyt R: From IL-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol Rev* 2008;226:132-46.
10. Kolls JK: Th17 cells in mucosal immunity and tissue inflammation. *Semin Immunopathol* 2010;32:1-2.
11. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al: Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006;203:2673-82.
12. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y: Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003;171:6173-7.
13. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ: Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1991;96:180-5.
14. Yu HS, Chang KL, Yu CL, et al: Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997;108:527-9.
15. Veldhoen M, Withers DR: Immunology. Innate lymphoid cell relations. *Science* 2010;330:594-5.
16. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al: Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008;58:2307-17.
17. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003;278:1910-4.
18. Korn T, Betteli E, Oukka M, Kuchroo VK: IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
19. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al: TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 2007;8:1390-7.