



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1.BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik Eğitim Sorumlusu: Dr. Rüstem Şaşmaz

**VİTİLİGOLU HASTALARDA SERUM İNTERLÖKİN-23
DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Pelin CENGİZ

ANKARA

2013



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1.BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim Sorumlusu: Dr. Rüstem Şaşmaz

VİTİLİGOLU HASTALARDA SERUM İNTERLÖKİN-23
DÜZEYLERİ

Dr. Fatma Pelin CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr Bengü ÇEVİRGEN CEMİL

ANKARA

2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum hocalarım Dr. Fatma Eskiöğlü'na ve Dr. Rüstem Şaşmaz'a, bu tez çalışmasının tüm aşamalarında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Bengü Çevirgen Cemil'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, öğrettikleri ve arkadaşlıkları için uzmanlarım Dr. Damla Atacan, Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar'a, uzmanlık eğitimine birlikte başlayıp birlikte bitirdiğim, varlığıyla bu dönemi kolaylaştıran, güzelleştiren eşkıdemlim, dostum Dr. Nazan Emiroğlu'na, asistan arkadaşlarım Dr. Funda Kemeriz, Dr. Mehmet Koçak'a, her zaman yanımda olan aileme, gösterdikleri sabır ve anlayış için eşime ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Pelin CENGİZ

Ankara 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. VİTİLİGO	2
2.1.1. TANIM	2
2.1.2. TARİHÇE	2
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.1.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	3
2.1.5. KLİNİK BULGULAR.....	10
2.1.6. VİTİLİGONUN SINIFLANDIRILMASI	13
2.1.7. TANI VE AYIRICI TANI.....	15
2.1.8. HİSTOPATOLOJİ	18
2.1.9. TEDAVİ.....	19
2.1.9.1. Topikal Tedaviler	20
2.1.9.2. Sistemik Tedaviler	22
2.1.9.3. Vitiligoda Fotokemoterapi.....	22
2.1.9.4. Vitiligoda Lazer Tedavisi	23
2.1.9.5. Vitiligoda Cerrahi Tedaviler.....	24
2.1.9.6. Vitiligoda Depigmentasyon Tedavisi	24

2.2. EFEKTÖR T HÜCRELERİ, İL-17 VE İL-23 HAKKINDA GENEL BİLGİLER	25
2.2.1. Th17 Hücrelerinin Keşfi	25
2.2.2. Th 17 Hücrelerinin Farklılaşması	26
2.2.3. İL-17 ve İL-23	27
2.2.4. Kronik ve Sistemik Otoimmün Hastalıklarda İL-17, İL-23 ve Th17	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	48
7. ÖZET	49
8. SUMMARY	50
9. KAYNAKLAR.....	51
10. ÖZGEÇMİŞ	68

KISALTMA VE SİMGELER

5-FU	: 5-florourasil
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
AIRE I	: Otoimmün regülatör I
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi
bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CMV	: Sitomegalovirüs
CTLA	: Sitotoksik T lenfosit antijen
EAE	: Deneysel otoimmün ensefalit
EBV	: Epstein-Barr virüs
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
Foxp3	: Forkhead box p3
HIV	: Human immün yetmezlik virüsü
HLA	: Human lökosit antijenleri
HSV	: Herpes simpleks virüs
HTLV-1	: Human T lenfosit virüs-1
H2O2	: Hidrojen peroksit
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
İL	: İnterlökin
Melan A	: Melanosit spesifik protein
MCHR-1	: Melanin konsantre hormon reseptörü
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi

MSH : Melanosit stimüle edici hormon

NGF : Sinir büyüme faktörü

PGE2 : Prostoglandin E2

PUVA : Psoralen ve ultraviyole A

PUVASOL: Solar UVA ile psoralen

ROR : Retinoid ilişkili orfan reseptörler

SLE : Sistemik lupus eritematozus

TAP-1, 2 : Transporter ilişkili protein-1,2

TCR : T hücre reseptörleri

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü- β

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör α

TRP-1,2 : Tirozinaz ilişkili protein-1,2

UV : Ultraviyole

VCAM-1 : Vasküler adezyon molekülü-1

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 2.1.	Farelerde Th 17 hücrelerinin farklılaşması 26
Şekil 2.2.	Th17 hücrelerinin insanlarda gelişimi 27
Şekil 4.1.	Kontrol ve Hasta Grubunun Yaş Dağılımı 32
Şekil 4.2.	Hastalığın Başlangıç Yaş Dağılımı 34
Şekil 4.3.	Kontrol ve Hasta Grubunun İL-23 Düzeylerinin Dağılımı..... 36
Şekil 4.4.	Kontrol ve Hasta Grubunun İL-23 Düzeyleri 37
Şekil 4.5.	Vitiligo tiplerinin İL-23 Düzeyleri 38
Şekil 4.6.	İL-23 Düzeyi ile Hastalığın Başlangıç Yaşı Arasında İlişki..... 40
Şekil 4.7.	İL-23 Düzeyi ile Hastalığın Süresi Arasındaki İlişki..... 40

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 4.1. Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo 4.2. Vitigolu Hasta Soygeçmişinin Cinsiyete Göre Dağılımı	33
Tablo 4.3. Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı	35
Tablo 4.4. Vitiligoda anogenital tutulum ile klinik tipleri arasındaki ilişki.....	35
Tablo 4.5. Kontrol ve Hasta Grubunun IL-23 Düzeyleri	36
Tablo 4.6. Vitiligo tipleri ile IL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	37
Tablo 4.7. Vitiligo Vücut Yüzey Alanı Tutulumuyla IL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki	38
Tablo 4.8. Vitiligoda Anogenital Tutulum ile IL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki	39
Tablo 4.9. Vitiligolu Hastalarda Cinsiyet ile IL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitiligo etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, depigmentasyon ile seyreden bir hastalıktır. 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 otoantikorların saptanması vitiligo etyopatogenezinde immünolojik bir temel olduğunu düşündürmüştür.

Vitiligolu hastalarda saptanan bu organ spesifik otoantikorlar gelişmiş veya gelişebilecek bir sistemik otoimmün hastalık için önemli bir gösterge olabilir. Bu vitiligo hastalığının takibi süresince hedef organların düzenli bir fonksiyonel incelenmesi gerekliliğini haklı kılar.

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

İL-17'nin serum ve doku düzeyleri daha önceki çalışmalarda vitiligolu hastalarda araştırılmıştır. İL-17 vitiligolu hastaların serumlarında ve dokularında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda vitiligo hastalarında İL-23 düzeylerinin tayini ve bu sitokinin klinik ve laboratuvar verileri ile olası ilişkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışma sonuçlarının vitiligo patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağını, ayrıca bu konuda bir çalışma henüz yapılmamış olduğundan elde edilecek sonuçların önemli olacağını ümit ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTİLİGO

2.1.1. TANIM

Vitiligo, kalıtsal veya edinsel olabilen, deride melanosit yıkımı ile seyreden, klinik olarak iyi sınırlı depigmente makül ve yamalarla seyreden konjenital veya edinsel bir deri hastalığıdır (1). Tedavisi zor olan bir depigmentasyon hastalığı olmasından dolayı yarattığı kozmetik bozukluk nedeniyle özellikle koyu tenli ırklarda psikososyal bozukluklara neden olabilmektedir.

2.1.2. TARİHÇE

Vitiligo, patogenezi ve genetiği hakkında az şey bilinen bir hastalık olsa da göze batan görünümünden dolayı binlerce yıldır bilinmektedir. M.Ö 1500-1000 yıllarında Hint literatüründe derideki beyaz yamaları tanımlamaya yönelik ‘kilas’ ve ‘palita’ kelimeleri kullanılmıştır. M.Ö 624-544 yıllarında Budizmin kutsal kitabı ‘Vinay Pitak’ içinde kilastan muzdarip olanların kutsanamayacağı yazmaktadır. Hint kutsal kitabı Manusmriti’de ‘svitra’(deride yaygın beyazlaşma) olan insanların saygı görmemeleri gerektiği belirtilmiştir. Kuran’da kullanılan ‘baras’ kelimesi ise, İsa peygamber tarafından iyileştirilen derideki beyazlıkları tanımlamak için kullanılmıştır (2).

Vitiligo teriminin orijini hakkında değişik görüşler vardır. Latince’de leke ya da hata anlamına gelen vitium veya milattan sonra 1. yüzyılda Romalı hekim Celsus’un yazdığı ‘De Medicina’ adlı eserde dana anlamına gelen vitelius kelimelerinden türediğine inanılmaktadır. Vitiligodaki depigmente alanlar benekli danalardaki beyaz yamalara benzetilmiştir (2,3).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligonun dünya üzerindeki prevalansı % 0.1- 2 arasındadır (1). Ülkemizde de sıklık %0.15- 0.32 olarak bildirilmektedir (4). Genellikle çocukluk çağı ve genç erişkinlik döneminde başlayan hastalık 10- 30 yaş aralığında pik yapar. Tüm ırkları etkileyen vitiligodan her iki cins eşit oranda etkilenir. Hastalığın başlangıcı doğumla 81 yaş arasında herhangi bir yaş olabilir (1). Konjenital vitiligo çok nadirdir.

Çocuklardaki epidemiyolojik çalışmalarda vitiligonun kız çocuklarını daha sık etkilediği, en sık rastlanan tipin generalize vitiligo olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çocuklarda vitiligonun en sık 4-8 yaş aralığında ve baş boyun lokalizasyonunda başladığı belirtilmiştir (5).

Vitiligonun ailesel yatkınlığı 1933'den beri bildirilmiş olup hastalığın altta yatan genetik nedenleri üzerine çok sayı çalışma yapılmış ve sonuçlar genetik faktörlerin vitiligonun gelişiminde önemli rolü olduğunu öne sürmüştür (6).

Vitiligolu hastaların % 30'dan fazlasında bir aile üyesinin ve % 21'den fazlasında da birinci kuşak aile üyelerinin etkilenebildiği tespit edilmiştir (7, 8). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalar içinde vitiligo görülme sıklığı % 11.5 olarak bulunmuştur (9). Ayrıca vitiligoluların birinci derece akrabalarında hastalık riskinin 7-10 kat arttığı düşünülmektedir (1).

Vitiligonun kalıtım şekli Mendelyen paterne uymamaktadır. Araştırmacılar hastalığın daha büyük olasılıkla multifaktöryel ve poligenik tabanlı olduğunu düşünmektedir.

2.1.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Vitiligo patogenezi kompleks olan multifaktöryel ve poligenik bir hastalıktır. Epidermal 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 (1).

Vitiligoda Genetik

Her ne kadar vitiligo vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıksa da hastaların % 15-30'unun birinci derece akrabalarında vitiligo mevcuttur. Ailesel yığılma poligenik ve multifaktöryel kalıtımı düşündürmektedir (10). On yıldan daha uzun süre önce ileri sürülen vitiligoda otozomal resesif kalıtım modeline göre hastalığı kontrol eden 3 veya 4 otozomal lokus olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitiligonun çoğu klinik tipinde poligenik kalıttan söz edilmektedir (11). Beyaz ırka mensup vitiligo hastalarında yapılan bir çalışmada generalize vitiligoluların kardeşlerinde risk artışının % 6.1 olduğu ve bu değerin normal popülasyonun 18 katına tekabül ettiği ileri

sürülmüştür. Aynı çalışmada tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı % 23 olarak bulunmuştur (12). Ayrıca başka bir çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşının ailesinde vitiligo olanlarda daha düşük olduğu belirtilmiştir (13).

Human lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma değişik bulgular göstermiştir (1). Belirli HLA haplotipleri, vitiligoya ait aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve populasyonun yaşadığı coğrafya ile güçlü olarak ilişkilidir (14-16). HLA inceleyen vaka kontrol çalışmaları tutarlı şekilde göstermiştir ki HLA DR4 ile vitiligo arasında pozitif bir ilişki, HLA DR3 ile negatif bir ilişki vardır. Rapor edilmiş diğer ilişkiler ise DW7, DR7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 ve DR52'dir (17). HLA lokusunun MHC Klas 2 bölgesinde bulunan gen polimorfizmi, tip1 diabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (18,19).

Kontrollerle karşılaştırıldığında kültüre vitiligo melanositlerinde DNA sentezi, tirozinaz aktivitesi ve UVB'ye cevapta anlamlı bir fark gösterilmemiş olmakla birlikte bu melanositlerde uzun süreli kültürlerde spesifik sitolitik değişiklikler görülmüştür. Bu melanositlerde herediter ve intrinsik bir defekt olabileceğini de düşündürmektedir (20).

Fonksiyonel olarak yatkınlık oluşturan genlerin son ürünlerinin vitiligo patogenezindeki faktörlere katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu genlerden önemlileri TAP1, TAP2, CTLA-4, ACE ve katalaz genleridir. Pozisyonel olarak yatkınlık oluşturduğu ileri sürülen gen lokusları ise AIS1, (1p31), AIS2 (7q), AIS3 (8p) ve SLEV1 (17p) olarak tanımlanmıştır (2).

Sonuç olarak vitiligo inkomplet penetrans, multipl duyarlı gen lokasyonu ve genetik heterojenite ile karakterize bir hastalıktır. Vitiligoda kalıtım melanin biyosentezi, oksidatif strese cevap ve otoimmünite regülasyonu ile ilişkili genlerin aktarımı şeklinde olmaktadır (1).

Otoimmün Teori

Vitiligonun otoimmün etyolojisi olduğu düşünülen hastalıklarla ilişkisine dayalı bir hipotezdir (7). Asıl görevi canlıyı ultraviyole ışınlarından korumak olan melanositlerin immün sistem ile bağlantısı yeni anlaşılmaktadır. Melanositler major histokompatibilite kompleksi (MHC) class 1 ve 2 moleküllerini, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) gibi adezyon

moleküllerini ayrıca İL-1, İL-6, İL-8 gibi sitokinleri ve transforming growth faktör (TGF- β)'i de salgılamaktadır. Ayrıca melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanısıra T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev alıyor olabilecekleri düşünülmektedir (21). Bu yeni bulgular melanositleri de immün sistem içine çekmekte ve vitiligonun immün sistemle bağlantısına daha çok ağırlık verilmesi gerektiğinin işaretlerini taşımaktadır (22).

Vitiligolularda birçok otoantikor saptansa da melanositlere karşı olanlar en güçlülerdir. Bu otoantikorların hastalık oluşumunda primer etken olmaktan çok sekonder geliştiği düşünülmektedir (10). Naughton ve arkadaşları, 12 vitiligolu hastanın tümünün serumunda anti pigment hücre antikoruna tespit ederken, kontrol grubunun hiç birinde antikor oluşmadığını göstermişlerdir (23). Harning ve ark.'nın çalışmasında hastalık aktivitesi ile melanositlere karşı oluşan antikor düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiştir. Aktif hastalığı olan 10 hastanın 8'inde melanositlere karşı dolaşan antikor izlenirken, stabil vitiligolu 14 hastanın ve 19 kişilik kontrol grubunun hiç birinde antikor saptanmamıştır (24). Noughton ve ark.'nın bir diğer çalışmasında ise vitiligonun yaygınlığı ile melanositlere karşı antikor oluşumu arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve tutulan vücut yüzey alanı % 2'nin altında olanlarda antikor tespit edilme oranı % 50 iken, % 2-5 arasında olanlarda % 90, % 5'in üzerindekielerde bu oran % 93 olarak bulunmuştur (25).

Vitiligolu hastalarda tirozinaz, TRP-1, TRP-2, melanozomal matriks proteini gp100 (Pmel 17), melanosit antijeni olan Melan-A (MART-1), melanosit transkripsiyon faktörü olan SOX10 ve MCHR-1 gibi otoantijenlere karşı antikorlar saptanmıştır (26). Vitiligolu hastalarda tirozinaza karşı antikor tespitine yönelik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Song ve ark. çalışmaya alınan vitiligolu hastaların % 61'inde antikor saptadıklarını bildirirken (27), Kemp ve ark. bu oranı % 10.9 olarak bulmuşlardır (28). Vitiligolu hastalarda TRP-1'e karşı antikor gelişimi % 5.7 (29) ve TRP-2'ye karşı antikor gelişimi % 61 olarak bildirilmiştir (30). Norris ve ark. aktif vitiligolu hastalardan aldıkları anti-melanosit antikorları kullanarak kompleman aracılı melanosit hasarını invitro olarak göstermişlerdir (31). Anti-melanosit IgG antikorları yoluyla invitro olarak melanositlerden HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonunun arttığı da Li ve ark. tarafından bildirilmiştir (32). Ruiz-Argüelles ve ark. tarafından vitiligolu hastaların serumundaki IgG yapısındaki antikorlar ile melanosit kültüründeki hücrelerde

apoptozis geliştiği invitro olarak gösterilmiştir. Kontrol grubundan elde edilen antikorlar ile ise apoptozis oluşmamıştır (33).

Melanosit spesifik antikorlar fibroblast ve melanositlerden İL-6 ve İL-8 salınımını artırmaktadır. İL-6 melanositlerden ICAM-1 salınımını, İL-8 ise T hücre kemotaksisine neden olarak kümülatif melanosit hasarını artırmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda vitiligo lezyonlarının komşuluğundaki dermiste CD8 (+) T lenfositlerden oluşan infiltrasyon gösterilmiştir. Hastalığın başlangıç döneminde CD4 (+) T hücre sayısında ve CD4/CD8 oranında düşme saptanmıştır. Ayrıca melanosit antijenlerine duyarlı CD8 (+) lenfositlerin aktif vitiligolularda, orta şiddette hastalığı olanlara göre daha fazla saptandığı bildirilmiştir (34).

Vitiligo patogeneğinde dentritik hücrelerin rolü tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, dentritik hücre aracılı melanosit hasarının patogeneze katkısı olduğu son zamanlardaki yayınlarda ileri sürülmektedir. Patogeneze rolü olduğu düşünülen myeloid seri hücrelerinin özellikle monositlerin aktif vitiligolularda proinflamatuvar sitokin salınımını artırdığı ve dermiste CD68 (+) makrofajların aşırı miktarda biriktiği gösterilmiştir (35).

TNF- α vitiligolu hastaların perilezyonal deri alanlarında yüksek oranda tespit edilmiştir. Lenfosit, keratinosit ve makrofajlardan salınan bu sitokin melanosit proliferasyonunu ve melanogenezi baskılayarak ve melanosit apoptozisine yol açarak vitiligo patogeneğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca bir diğer teoriye göre de IFN- γ ve TNF- α melanosit yüzeyinde ICAM-1 ekspresyonunu artırarak T hücrelerin melanosit yüzeyine bağlanmasını sağlamakta ve sonuçta melanosit hasarı oluşmaktadır (36).

Vitiligonun birçok otoimmün hastalıkla olan ilişkisi gösterilmiştir. Vitiligonun klinik ve subklinik tiroid disfonksiyonları ve/veya tiroid antikorları ile ilişkisi %40'lara ulaşan oranlarda günümüze kadar çok iyi dökümanite edilmiştir (37).

Vitiligo ile diabetes mellitus arasındaki ilişki de iyi bilinmektedir ve diabetin her iki tipi de bu deri hastalığına eşlik edebilmektedir (38, 39). Diabetes mellitusun hem juvenil hem de erişkin başlangıçlı tipleri vitiligolu hastaların %1- 7.1'inde görülürken, vitiligo diabetes mellituslu hastaların % 4.8'inde görülür (1). Hastalarda sık görüldüğü bildirilen bir diğer otoimmün hastalık da vitamin B12 düşüklüğü ile giden pernisiyöz anemidir (12).

Vitiligo daha çok mukokutanöz kandidiyazis, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm ile karakterize bir hastalık olan otoimmün poliglandüler sendrom tip 1'in bir belirtisidir. Bu bozukluk normalde timus ve lenf nodları gibi immünite ile ilişkili organlarda AIRE genindeki mutasyonlarla meydana gelir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ve bununla ilişkili vitiligonun protein fonksiyonunu etkileyen AIRE'deki mutasyonların sonucu gelişen immün disregülasyonla olduğu düşünülür (40). Vitiligo Schmid multiple otoimmün sendromunun da bir komponenti olabilir (41, 42). Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi (APECED) olan hastalarda vitiligo insidansı %13 olarak bildirilmiştir. Bu ilişki de vitiligonun (en azından hastaların bir grubunda) otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürür (1).

Nöral Teori

Nöral hipotez, stres ve ciddi emosyonel travmanın vitiligoyu başlatabileceği veya presipite edebileceği gözlemlerine dayandırılmıştır (43). Vitiligo lezyonlarının paralizili ekstremiteler üzerinde yayılması, ayrıca vitiligonun viral ensefalit, multipl skleroz ve Horner sendromuna eşlik edebilmesi nöral hipotezi desteklemektedir. Melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik orijini ve segmental vitiligonun dermatomal yayılımı bu bakış açısını desteklemek için ortaya konulan söylemlerdir. Vitiligoda kutanöz serbest sinir uçları ile epidermal melanositler arasında temas ortaya konulmuştur. Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarının kenarlarından melanositler üzerinde toksik etki gösteren nörokimyasal mediatörler salınmaktadır (10).

Vitiligo maküllerinde çevredeki normal deriye göre terleme daha fazla, lokal ısı daha yüksek ve kanama zamanı daha uzundur (44). Tirozin hem epinefrin, hem de melanin sentezinde rolü olan bir substrattır. Epinefrin ve melanin prekürsörleri arasındaki kimyasal benzerlikler nedeniyle, epinefrin oluşumu esnasında sinir uçlarından salınan çeşitli ara ürünler melanositleri zedeleyici etkiye sahip olabilmektedir. Melanin biyosentezinin regülasyonunda kofaktör olan 6-tetrahidrobiopterin, L-tirozinden→L-fenilalanin ve L-dopadan→L-tirozin hidroksilaz oluşumunda hız kısıtlayıcı bir kofaktördür. Aktif vitiligolu hastaların epidermisinde artmış biopterin düzeyleri hidrojen peroksit birikimine neden olur. Hidrojen peroksidin ani artışı melanositler için sitotoksiktir ve depigmentasyona neden olmaktadır (45). Bu bulgular da, vitiligo patogenezinde nörojenik etkilerin olasılığını desteklemektedir.

Otositotoksik Teori

A.B. Lerner tarafından ilk olarak ortaya konulan bu hipoteze göre vitiligoda melanositler melanogenezis yolundaki toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu mekanizmayı kaybetmişlerdir (1). Bu self destrüksiyon veya kimyasal hipotez modeli, melanin sentezi metabolitleri veya ara maddelerinin toplanması ve melanositleri yok etmesini tanımlar (10). Etkilenmiş bireylerin melanositleri akümüle eden ve melanositlerin hasarına neden olan serbest radikaller gibi toksik prekürsörlerle başetmek veya bu prekürsörleri elimine etmekte intrinsik bir defekte sahip oldukları düşünülür (46). Çok sayıda melanin prekürsörünün toksik potansiyeli iyi bilinmektedir.

Melanositler melanogenez sırasında ürettikleri kinonlar gibi toksik ara maddeler sonucu yıkıma uğrayabilirler. Normalde melanozomlar arasında paylaşılarak zararlı etkileri azaltılan bu toksik maddeler, kinon/melanin oranının arttığı durumlarda veya melanozomlarda sızıntı varlığında melanositlerde hasar oluşturmaktadır (47). Ayrıca melanositlerde MSH uyarımı ile melanin sentezindeki dopakrom gibi öncü maddelere karşı duyarlılık olduğu gösterilmiştir. Başka bir mekanizma ise melanosit hücre membranında bulunan ve serbest radikalleri temizleyen bir enzim olan tiyoredoksin redüktazın inhibisyonu sonucu oluşan melanosit hasarlanmasıdır. Bu enzimin inhibisyonundan keratinosit membranındaki artmış kalsiyum düzeylerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Artmış ekstraselüler kalsiyum düzeyleri tirozinazı inhibe eden süperoksit radikallerinin artışına sebep olmakta ve sonuçta vakuolizasyon ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. Ayrıca dopaminin diğer katekolaminlere oranla daha hızlı otooksidasyona uğradığı ve hidroksidopaminin serbest radikal üreterek melanom ve nöroblastom hücrelerinde hasar oluşturduğu gösterilmiştir (2).

Vitiligolu hastaların tüm epidermisinde artmış oksidatif strese dair kanıtlar gösteren birkaç rapor vardır (48). Vitiligolu hastaların tutulan ve tutulmayan derilerinde düşük epidermal katalaz seviyeleri bulunmuştur (1, 7). Azalmış katalaz seviyesinin yanında E vitamini artışını reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini azaltmak için koruyucu bir mekanizma olarak yorumlamışlardır (49). Ayrıca melanositlerin otodestrüksiyonuna neden olan nitrik oksit düzeylerinin ise bu hastalarda arttığı gösterilmiştir (50).

Defektif Adezyon Teorisi

Vitiligo olgularında lezyonların başlamasından önce travma, bası, tekrarlayan friksiyon, ekskoriasyon gibi lokal faktörlerin varlığı bilinmektedir. Buradan hareketle melanosit adezyonundaki defektlerin hastalığın ortaya çıkışına yol açtığı ileri sürülmüştür.

Birleşik Teori

Segmental olmayan vitiligonun patogenezinde, otoimmün, nöral, ototoksik teoriler ile melanosit ayrılması ve transepidermal eliminasyonunu kapsayan yeni bir entegre teori savunulmuştur. Buna göre vitiligo, friksiyon veya olası diğer streslerin etkisiyle melanositlerin bazal tabakadan ayrılması ve transepidermal eliminasyonu sonucu oluşan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Katekolaminler ve reaktif oksijen ürünleri, melanositlerin dendrit oluşumunu azaltmaktadırlar. Genetik yatkınlığı olan bireylerde adezyon defektleri ve dendritlerdeki bu kayıp, melanositlerin bazal tabakaya tutunmasını zayıflatır. Deriye uygulanan bası ve travma gibi faktörler melanositlerin bazal tabakadan ayrılmasına yol açar. Ayrılma sonrası epidermis içerisinde başlayan göç, immün süreci tetikler. Sitokinler ve nöropeptidler gibi birçok mediatör melanositlerin bazal tabakadan ayrılmasını hızlandırır. Melanosit ayrılmasının ciddi seyrettiği olgularda vitiligo ortaya çıkarken, daha hafif seyreden olgularda klinik ortaya çıkmamaktadır (5).

Virüsler

Viral enfeksiyonların birçok otoimmün hastalığın patogenezinde katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda bazı vitiligolu hastaların deri biyopsilerinde virüs DNA'sına rastlanmıştır. Grimes ve ark. 29 vitiligolu hastanın % 38'inin deri biyopsi materyalinde CMV DNA'sı tespit ettiklerini, kontrol grubunda ise hiçbir hastada viral genoma rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada HSV, EBV, HTLV ve HIV viral genomları tespit edilememiştir (51). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise 20 vitiligolu hastadan alınan deri biyopsi materyalinde bir hasta dışında CMV DNA'sına rastlanmadığı bildirilmiştir (52). Ayrıca ülkemizden Yıldız ve ark. vitiligo lezyonlarında emme bülü oluşturarak elde ettikleri bül sıvısının incelemesinde bir hasta dışında CMV DNA'sına rastlamamışlardır (53).

Tetikleyici Faktörler

Vitiligo etyopatogeneğinde genetik, otoimmün, nörojenik ve otositotoksik hipotezler çok iyi tanımlanmalarına rağmen hastalığı tetikleyen veya öncülük eden faktörler nadiren vurgulanmıştır. Major hastalık, şiddetli emosyonel stres, gebelik, cerrahi operasyon ve fiziksel travma sonrası başlayan vitiligo olgularına dair veriler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada vitiligoda tetikleyici faktörlerler incelenmiş olup, hastaların %51.4’de tetikleyici faktör beslenme ile ilgiliyken, %34.26’sında tekrarlayan enfeksiyonlar, %23.26’sında ilaçlar (antibiyotikler, antihipertansifler, non-steroid antiinflamatuvarlar) ve %20.46’sında emosyonel stres ile ilişkili bulunmuştur (54). Başka bir çalışmada ise 21-30 yaş aralığındaki vitiligolu hastaların %60’ında emosyonel stres tetikleyici faktör olarak tespit edilmiştir (55).

2.1.5. KLİNİK BULGULAR

Hastalık bireylerin kendi iç dünyalarında ve diğer kişilerle olan ilişkilerinde yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Vitiligo hastalarının %50’sinde hastalık 20 yaş öncesi dönemde görülür (7,56). Pediatrik çağıdaki vitiligo tüm vitiligoluların %20’sini oluşturur (57). Yuvarlaktan oval şekle kadar değişen, kenarları hafifçe fırçamsı veya taraklı görünümde, birkaç milimetre ile santimetre arasında değişen çaplarda ve genellikle diğer epidermal değişikliklerin olmadığı lezyonlardır (1). Renk genellikle uniform olarak süt beyazı veya tebeşir beyazıdır. Vitiligo makülleri genellikle belirgin sınırlı yuvarlak, oval veya lineer şekillidir. Sınırlar genellikle konveks olup depigmentasyon normalde pigmente olan deriye doğru ilerler. Zamanla lezyonlar merkezden periferik genişler, ancak bu genişleme oranı yavaş ya da hızlı olabilir.

Vitiligo çok yaygın olduğunda ve çok az normal pigment kaldığında kalan normal pigmentasyon adalarının konkav şekilde sınırları bulunabilir. Bu durum normal deri üzerindeki ve ileri derecede açık renkli deri üzerindeki hiperpigmente maküllerden ayırıcıda önemli bir ipucudur. Aktif olarak repigmente olan vitiligoda sınırlar vurgulayıcı karakterini kaybedip keskin hale gelir ve tekrar konveks şekil alırlar. Bu vitiligolu deriye göç eden melanosit odaklarını temsil eder (1). Çok açık tenli kişilerde lezyonlar çok belirgin değildir, ancak Wood ışığı ile inceleme veya tutulmamış derinin bronzlaşması ile görünür hale gelirler. Vitiligo genellikle asemptomatiktir ancak bazen

tutulan deri pruritik olabilir (17). Lezyonlarda güneş yanığı gelişirse eritemli ve ağrılı olabilir.

Vitiliginöz alanlar üzerindeki kıllar da genellikle beyazlaşır (lökotrişi) hatta bazen deri normal iken bile sadece kıllar beyazlaşabilir (10, 58). Lökotrişi hastaların %10-60' ında görülebilir. Lökotrişi hastalığının aktivitesi ile korelasyon göstermez.

Lezyonlar her ne kadar vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilsede tutulan bölgelerin karakteristik paterni normalde hiperpigmente olan yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi alanlardır (7, 17). Tekrarlayan sürtünme ve travma el sırtları, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine neden olabilir.

Palmoplantar alan, dudak ve oral mukoza tutulumu açık tenli bireylerde daha az rapor edilmiştir. Çünkü bunları Wood ışığı incelemesi olmaksızın göstermek zordur. Akrofasiyal vitiligoda bir veya daha fazla parmağın periungal tutulumu dudaktaki depigmentasyonla ilişkili olabilir.

Vitiligoda erken lezyonlar sıklıkla periorifisiyal yerleşimlidir. Dudaktaki depigmentasyon izole bir bulgu şeklinde de olabilir. Skalpteki vitiligoda genellikle saçta beyaz ya da gri bir lokalize yama bulunur (poliosis). Tüm saçta total depigmentasyon da görülebilir veya dağınık beyaz saçların oluşumuna neden olan sadece birkaç follikül tutulabilir. 30 yaşından önce izole erken saç grileşmesi ya da beyazlaşmasının vitiligonun bir klinik tipini temsil ettiği öne sürülmüştür. Vitiligodaki depigmente saçlarda spontan repigmentasyon görülmez.

Vitiligolu hastaların % 40'a yakın bölümünde retinal ve koroid pigment epitelinde pigment kaybı şeklinde anormallikler oluşabilir. Vitiligolularda yapılan çalışmalarda üveit sıklığının tahmin edilenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca iç kulağın membranöz labirent ve skala vestibuli bölümlerinde melanositler bulunmaktadır. Vitiligoda tüm aktif melanositler etkilenmiş olduğundan işitme problemleri de görülebilmektedir (2). Vitiligolu hastalarda yapılan bir çalışmada 40 yaş altı hastaların % 16'sında 2-8 kHz aralığında hipoakuzi saptandığı bildirilmiştir (38).

Klinik varyantlar

Vitiligo punktat: Vitiligonun olağan olmayan klinik görünümü olup küçük konfeti ya da çok küçük birbirinden ayrı hipomelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterizedir.

İnflamatuvar vitiligo: Vitiligo makülünün sınırında eritem olduğunda, sık görülmeyen kabarık inflamatuvar sınırlı vitiligoyu tanımlar.

Trikrom vitiligo: Erken dönemde özellikle siyah ırkta ve koyu deri rengi olan bireylerde trikrom vitiligo görülebilir. Üç renk; beyaz yama, normal deri rengi, normal deri ile hastalıklı deri arasındaki renk bulunur (59).

Kuadrikrom vitiligo: Başka bir varyant olup yine koyu deri tipi olanlarda perifoliküler repigmentasyon alanları ve lezyon sınırlarında hiperpigmente dördüncü bir rengin varlığını yansıtır (1, 17).

Pentakrom vitiligo: Bir hastada bildirilmiştir. Beş farklı renk (siyah, koyu kahverengi, orta kahverengi, normal deri, bronz ve beyaz) vardır (17).

Alışılmışın dışında papüloskuamöz vitiligo varyantları da dökümanite edilmiştir (60). Ayrıca vitiligolu etkilenmiş deriye sınırlı polimorf ışık erüpsiyonuna ait lezyonlar da tarif edilmiştir (61). Vitiligo lezyonları nadiren radyoterapi alanlarında da bildirilmiştir (62, 63).

Eşlik edebilen kutanöz anormallikler

Vitiligo lökotrişi, alopesi areata, prematür gri saç ve halo nevüsle ilişkili olabilir. Halo nevüs sıklıkla vitiligonun başlangıcı ile aynı zamanda olur (7). Nevüslerin kaybolma döneminde lezyonların birleşmesi ile taraksı sınırları olan vitiligo benzeri bir makül oluşturabilirler (1).

Depigmentasyon alanları bazen malin melanomalı hastalarda gelişebilir (7, 64) ve iyi prognostik işarettir (2, 10). Melanomalı hastalarda sadece tümör çevresinde değil aynı zamanda tümörden uzak bölgelerde de nadiren lökoderma alanları gelişebilir (65).

Melanomalı hastaların immünoterapi ile spesifik sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonundan sonra hastaların %26'sında vitiligo vulgaris görüldüğü rapor edilmiştir. Bu raporda sitotoksik T hücrelerinin melanositlere zarar verirken vitiligoyu indüklediği düşünülür (66).

Vitiligolu hastalarda aktinik hasar ve deri kanserleri insidansı şaşırtıcı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeninin hastaların güneşten koruyucu kullanmaları olduğu düşünülmektedir (67).

Alopesi areata vitiligolu hastaların %16'sında bildirilmiştir (1). Brenner ve arkadaşları vitiligo ve morfealı hastada, alopesi areata, liken planus ve onikodistrofi rapor etmişlerdir (68).

Vitiligonun ilişkili olduğu düşünülen diğer hastalıklar; sarkoidoz, Crohn hastalığı, aktinik granüloma, yirmi tırnak distrofisi, kronik aktinik dermatit, AIDS, MELAS (Mitokondrial Ensefalomyopati, Laktik Asidoz ve inme benzeri sendrom), frontoethmoidal meningosefalosel, disgamaglobülinemi, fakomatozis pigmentovaskülaris, tip 2a ve idiopatik CD4 (+) T hücre lenfositopenisidir (69).

Psoriasis ve vitiligonun birlikte görülebileceği vurgulanmış ancak bunların arasında herhangi bir ilişki olmadığı, ikisinin de sık görülen dermatozlar olduğundan bu beraberliğin beklenebilir olduğu bildirilmiştir (70). Vitiligonun liken skleroatrofikus ile birlikteliği de bildirilmiştir (71). Atopik vitiligolu hastaların büyük bir kısmında ailede vitiligo anamnezi bulunduğunu, hastalığın erken başlangıçlı olduğunu ve hızlı gidiş gösterdiğini bildirmişlerdir (72). Başka bir çalışmada vitiligo hastalarının % 3.4 ile % 41'de atopik dermatit rapor edilmiştir (73). Lepramatöz lepra, pemfigus vulgaris ve dermatitis herpetiformis ile nadir birliktelikler de bildirilmiştir (74).

Oküler anormallikler

Melanositler nöral crestten kaynaklanır ve ontogenez boyunca buradan bazal tabakaya doğru göç ederler. Melanositler sadece bazal tabaka ve kıl köklerinde değil aynı zamanda uvea ve iç kulağın stria vaskülarisinde de bulunmaktadır ki bu da vitiligoya eşlik eden oftalmolojik ve işitme ile ilgili bozuklukların sebebini açıklayabilir (21). Dikkatli bir muayene ile %30'a varan koroidal anomalilere ve %5 iritise rastlanır. Üveitis, santral sinir sistemi tutulumu ve kılların prematür grileşmesi, disakuzi, alopesi ile vitiligo birlikteliği Vogt-Koyanagi-Harada sendromunda görülür (7).

2.1.6. VİTİLİGONUN SINIFLANDIRILMASI

Vitiligo lezyonların yerleşim paternine göre fokal, segmental, akrofasyal, generalize, universal ve mukozal olmak üzere sınıflandırılmıştır (1).

Vitiligonun sınıflandırılması

1) Lokalize vitiligo

Fokal: Bir veya daha fazla yama, segmental değil

Segmental: Bir veya daha fazla yama, dermatomal yerleşli

2) Jeneralize vitiligo

Akrofasiyal: Yüz ve elleri tutan multiple lezyonlar

Yaygın: Düzensiz fakat yaygın dağımlı lezyonlar

3) Universal vitiligo

Birkaç normal deri alanı dışında vücudun depigmentasyonu

4) Karma vitiligo

Diğer şekillerin iki veya daha fazlasının kombinasyonu

Fokal vitiligo

Lokalize vitiligonun fokal formunda, glans penis gibi izole bir alanda bir veya birkaç adet makül bulunur. Çocukluk çağı vitiligosunun %20'si bu tiptedir (1, 58).

Segmental vitiligo

Dermatomal olarak yayılan unilateral maküllerle karakterizedir. Bu form erişkin vitiligolarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve en az görülen formdur, çocuklarda ise hastaların %20'sinden fazlasında bu patern görülür (1). Burada asimetrik olarak bir dermatomal alan tutulur. Hastalık bu alanda lineer olarak ilerler veya değişmeden hayat boyunca sabit kalır. Tedavi edilmeksizin başlangıcından itibaren iki yıl içinde progresif büyüdüktan sonra ilerlemesi durur (56). Hastalarda uzak veya kontralateral lezyonların gelişimi beklenmez, köbnerizasyon karakteristik değildir. Trigeminal alan en sık tutulumu olan bölgedir (> % 50).

Segmental vitiligolu hastaların yaklaşık yarısı poliosis ile ilişkilidir (1). Diğer tiplerden farklı olarak erken başlangıç gösterir ve medikal tedaviye dirençlidir (58, 75). Epidermal greftleme için en uygun formdur. Ayrıca tiroid hastalıkları ve vitiligo ile ilişkili otoimmün hastalıklara az rastlanır. Ailesel değildir.

Jeneralize vitiligo

Jeneralize vitiligo en sık görülen formdur ve birkaç adetten çok sayıda yaygın maküllere kadar değişen lezyonlarla karakterizedir. Bu maküller sıklıkla simetrik ve ekstansör yüzeyleri tutar (1). Vitiligolu hastaların %90'dan fazlası jeneralize tiptedir. Mukozal tutulum nadir değildir.

Periungual tutulum tek başına veya dudaklar, distal penis, meme uçları gibi belirli mukozal yüzeylerin tutulumu ile birlikte görülebilir; buna lip tip vitiligo denir.

Akrofasiyal vitiligoda parmakların distali ve fasiyal periorifisiyal alanlar tutulur (1).

Universal vitiligo,

Normal pigmentli birkaç makül dışında tüm vücudun tutulduğu bu vitiligo tipi multiple endokrinopati sendromu ile ilişkili olabilir.

2.1.7. TANI VE AYIRICI TANI

Lökoderma ve hipopigmentasyon derinin renginin açılması ile karakterize bozuklukları isimlendirmede kullanılır. Konjenital veya kazanılmış sınırlı veya jeneralize, parsiyel veya komplet hipomelanozis (azalmış melanin pigmentasyonu) ile beraber olabilir. Hipomelanozis derideki melaninin yokluğu veya azalmasını gösteren daha spesifik bir terimdir; amelanozis melaninin total yokluğunu belirtir. Bunlar sıklıkla epidermal melanin içeriğinin azalmasının bir sonucudur, ancak derinin kan desteğinin azalması sekonder de olabilir (1).

Depigmentasyon terimi daha önceden var olan pigmentasyonun kaybını gösterir. Pigmenter dilüsyon terimi okulokutanöz albinizmde olduğu gibi derinin jeneralize renk açılmasını tarif etmek için kullanılır ancak bu etkilenmiş bireylerin etkilenmemiş yakınları ile karşılaştırılması ile fark edilebilir.

Vitiligoda tanı genellikle klinik olarak konulmakta histopatolojik incelemeye nadiren başvurulmaktadır. Histopatolojik incelemede en belirgin özellik melanositlere ait değişikliklerdir. Gümüş boyası ve dopa reaksiyonu ile melanositlerde total kayıp izlenirken, depigmente alanın periferindeki hipopigmente alanlarda tek tük dopa-pozitif melanositler ve bazal tabakada melanin granülleri izlenir. Lezyon sınırındaki pigmente deride melanositlerde belirginleşme ve içi melanin granülleri ile dolu uzamış dentritler

görülür. Melanosit kaybı öncelikle epidermiste olurken, foliküllerdeki melanositler daha sonra etkilenmektedir (76,77).

Birçok pigment bozukluğu ile giden hastalık değişen oranlarda vitiligo ile benzerlik göstermektedir. Bunlardan piebaldizm tek tek lezyon olarak ele alındığında vitiligo ile çok benzeşmektedir. Her iki hastalıkta da melanosit bulunmayışı ortak nokta iken, piebaldizmin konjenital oluşu, otozomal dominant kalıtım paterni göstermesi, tipik beyaz perçem görüntüsü ve depigmente alanların içinde normal veya hiperpigmente adacıklar içermesi vitiligodan ayırt edici özellikleridir. Tuberoskleroz bir diğer otozomal dominant kalıtım gösteren multipl anjiofibrom, mental retardasyon ve nöbet yanında ‘ash leaf’ makül olarak adlandırılan hipopigmente yamalarla seyreden hastalıktır. Vitiligodan farklı olarak hipopigmente alanlar genelde stabildir ve histopatolojik olarak melanositler izlenmektedir. Fakat bu melanositler küçük ve immatür melanozomlar içermektedir (47).

Nevus depigmentosus doğumdan itibaren mevcut olan, boyut ve şekli fazla değişikliğe uğramayan hipokromik maküllerle seyreden bir tablodur. Sıklıkla poligonal şekilli olsa da nadiren girdapvari veya lineer görünümde olabilir. Lezyonlarda melanosit sayısı normaldir fakat keratinositlere melanozom transferinde bozukluk olduğu düşünülmektedir (78).

Nevus anemicus ise damarlarda lokalize vazokonstriksiyon sonrası gelişen ve diyaskopi ile lezyon sınırları kaybolan izole hipokromik maküller şeklindedir. Bir diğer pigmentasyon bozukluğu da İto’nun hipomelanozudur. Konjenital veya erken çocukluk çağında oluşmakta, % 50 hastada göz, diş, santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi bozuklukları eşlik edebilmektedir. Klinik olarak hipopigmente irregüler çizgi veya girdaplı maküller şeklinde olan hastalık bazen zamanla gerileyebilmektedir. Hipopigmentasyonun azalmış melanosit sayısı ve melanozomlarda maturasyon eksikliği nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (47). İdyopatik guttat hipomelanozis 30 yaş üstü erişkinlerin ekstremitelerinin güneşe maruz kalan ekstansör yüzlerinde 2-6 mm çaplı, keskin sınırlı depigmente maküllerle karakterize olan bir hastalıktır. Histopatolojisinde aktif melanosit sayısında ve epidermal melanin içeriğinde azalma görülür (77).

Kimyasal lökoderma fotoğrafçılıkta ve laboratuvarlarda kullanılan ayrıca güçlü dezenfektanlarda bulunan fenol, kinon, sinamik aldehit gibi kimyasalların teması sonucu vitiligo ile klinik ve histopatolojik olarak benzer depigmente lezyonların

geliştiği pigmentasyon bozukluđudur (47, 76). Kimyasal l kodermada lezyonlar temas bölgesinden uzakta da oluřabilmekte, bu durumun deriden absorbsiyon veya inhalasyon yoluyla oluştuğu düşünülmektedir (40).

Melanom ilişkili lökoderma, metastatik melanomda vitiligo ile idantik depigmente maküllerin geliştiği bir tablodur. Bunların dışında lepra, sifiliz ve tinea versikolor gibi enfeksiyöz hastalıkların seyrinde ve psoriasis, liken planus, pitriazis alba, ekzema gibi inflamatuvar hastalıklar sonrasında da hipopigmentasyon gelişebilmektedir (47).

Melanositopenik Bozukluklar

Epidermal ve/veya folliküler melanositlerin total veya parsiyel yokluğu ile oluřur.

- Melanoblastların deriye göçünde bozukluk (piebaldizm, Waardenburg Sendromu)
- -Melanoblastların melanositlere dönüşümünde ve/veya melanoblastların varlığını sürdürmesinde bozukluk (piebaldizm, Waardenburg sendromu)
- Melanositlerin mitotik bölünmesinde bozukluk (vitiligo?)

Melanopenik Bozukluklar

- Fonksiyonel tirozinaz sentezinde defekt (albinizm)
- Melanozomal matriksin biyosentezinde başarısızlık
- Tirozinaz transport defekti
- Normal melanozom oluşumunda bozukluk (tüberoz skleroz, Chediak-Higashi sendromu)
- Melanozomların melanizasyonunda başarısızlık (albinizm, ito'nun hipomelanozu, idiopatik guttat hipomelanozis, tinea versikolor)
- - Melanozomların defektif transport veya transferi (Chediak-Higashi sendromu, pitriyazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, Griscelli sendromu)
- Melanozomların degradasyonunda değişiklikler (Chediak-Higashi sendromu, nevüs depigmentozus, pitriazis alba, postinflamatuvar hipomelanozis, tinea versikolor)
- Stratum korneum kaybı ile ilişkili olarak melanin uzaklaşılmasında değişikliklerdir (1).

Doğuştan veya edinsel nedenlerle oluşmuş yama şeklindeki beyaz lekeler dermatoloji pratiğinde sıkça karşılaşılmaktadır. Bu tarz lezyonlara sahip olguların diğer organ tutulumlarının da eşlik edebildiği sistemik bir hastalık yönünden dikkatle ele alınmaları gerekmektedir. Beyaz lekelerle başvuran olgularda doğru tanıya ulaşmada anamnez, klinik bulgular ve çeşitli laboratuvar incelemelerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çoğu zaman hastalık tam bir öykü ve fizik muayeneyi takiben klinik olarak tanınabilirse de, tutulan derinin histopatolojik incelemesi genellikle sarkoidoz ve mikozis fungoides gibi inflamasyonla ilişkili hipomelanozisin ayırıcı tanısında faydalıdır (17). Ancak histopatolojik inceleme vitiligo makülünü kimyasal lökoderma, Waardenburg sendromu, piebaldizmden ayırt edemez. Biyopsi lupus eritematozus, lepra ve tinea versikolor gibi tanıları ortaya koyar. Biyopside melaninin veya melanositlerin varlığı vitiligo tanısını ekarte etmek için kullanılamaz, çünkü trikrome vitiligoda, vitiligo lezyonlarının kenarında ve vitiligonun repigmente maküllerinde de melanositler görülebilir (1).

Lökoderması olan herhangi bir hasta hem görünür hem de UVA ışığı (örneğin Wood ışığı altında tam olarak muayene edilmelidir. Wood ışığı özellikle çok açık derili hastalarda (deri tipi 1 ve 2) güneşe maruz kalmamış alanlarda makülün tesbiti için ve yenidoğanlardaki sınırlı lökodermada yararlıdır. Wood ışığı aynı zamanda hemoglobinin ile ilişkili lökodermalardaki hipomelanotik makülleri ayırt etmek için de yararlıdır. Örneğin nevüs anemikus Wood ışığı ile görünmez hale gelir (1,17).

2.1.8. HİSTOPATOLOJİ

Vitiligodaki temel olay dermoepidermal bileşkedeki melanositlerin hasarındır. Gümüş boyama ve DOPA reaksiyonu ile vitiligo lezyonları total olarak melanositlerden yoksundur. Tam depigmentasyondan ziyade hipopigmente lezyonların periferinde hâlâ DOPA (+) melanosit ve bazal tabakada bir miktar melanin granülü bulunur. Vitiligo yamalarının dış sınırında melanositler sıklıkla göze çarpar ve melanin granülleri ile dolu uzun dendritik yapılar gösterir (77). Trikróm vitiligoda melanositlerin sayısı perilezyonel normal deri ile karşılaştırıldığında açık kahverengi deride azalmıştır ve açık kahverengi deri ile karşılaştırıldığında vitiligolu deride azalmıştır. Bu durum vitiligo lezyonlarının merkezden perifere ilerleyen progresyonunu doğrulamaktadır.

Vitiligo maküllerinde gerek histokimyasal teknikler (ATP'az) veya monoklonal antikorlar (antiHLA-DR, OKT-6) ile gösterilen Langerhans hücre dansitesi artmış, normal ya da azalmış olarak değişik şekillerde rapor edilmiştir (17). Vitiligolu deride Langerhans hücrelerinde fonksiyonel bozukluk da saptanmıştır (1, 17). Trikrome vitiligoda değişik alanlarda epidermal Langerhans hücre dansitesindeki farklılıklar hastalığın patogenezinde Langerhans hücrelerinin de rol aldığını düşündürmektedir. Tüm bu gözlemler vitiligoda keratinosit-Langerhans hücresi ve melanin ünitesinin tamamının etkilendiğini düşündürmektedir (17). Epidermisde pigment ve melanosit kaybı Masson-Fontana boyası ve immünohistokimya ile belirlenebilir (69).

Elektron mikroskopik çalışmalarda da uzun süredir var olan lezyonlarda melanositler saptanmamıştır (79). Ayrı melanositlere karşı yönelmiş bir monoklonal antikor paneli kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar da stabil vitiligo lezyonlarında melanositlerin komplet yokluğunu doğrular (80). Bunun ötesinde C-kit reseptörü (melanosit diferansiyasyonunda erken oluşan bir protein) vitiligolu deride saptanamaz bu da melanosit prekürsörlerinin artık bulunmadığını düşündürmektedir (17).

Elektron mikroskopta vitiliginöz yamalar üzerindeki kıl folliküllerinin dış kök kısmında DOPA (-) inaktif melanositler saptanmıştır. Vitiligo tedavisi dış kök kılıfı hücrelerinin orta ve alt kısmındaki bu inaktif melanositlerin bölünmesini ve proliferasyonunu ve derinin dermoepidermal bölgesine göçünü stimüle eder (1, 77).

2.1.9. TEDAVİ

Vitiligoda her hasta için geçerli olmasa da genel olarak tutulan vücut alanı % 10-20'nin altında olması durumunda topikal tedaviler verilirken, daha yaygın hastalıkta sistemik tedaviler önerilmektedir. Fakat sınırlı tutulum olmasına rağmen tedaviye direnç durumunda da sistemik tedaviler verilebilmektedir. Vitiligoda tedaviye cevap yavaş geliştiği için hastalar tedaviye uyum göstermeleri ve sabırlı olmaları konusunda uyarılmalıdır. Hastalar genel olarak 2-3 aylık aralarla takip edilmelidir (81). Klasik tedavide topikal kortikosteroidler, topikal PUVA, genel PUVA, geniş band UVB, depigmentasyon kullanılırken yeni tedaviler olarak topikal kalsinörin inhibitörleri, topikal kalsipotriol, topikal antioksidanlar, PGE2, cerrahi tedaviler ve darband UVB gibi yöntemler kullanıma girmiştir (82).

2.1.9.1. Topikal Tedaviler

I. Topikal steroidler

Topikal steroidler lokalize vitiligoda özellikle yüz lezyonlarında ve çocuklarda ilk tedavi seçeneğidir. Son yayınlarda potent ve ultrapotent kortikosteroidler önerilse de yan etkilerden kaçınmak için tedavi süresi 2-4 ayla sınırlandırılmalıdır (81). Yüz dışında akral bölgeler hariç ekstremitelerde de cevap iyidir. Yüz lezyonlarının tedaviden daha fazla fayda görmesinin nedeni tam olarak bilinmese de, derinin bu bölgede ince olması ve etkilenmemiş alanlardaki melanosit sayısının fazla olması ayrıca folliküler melanosit rezervuarının daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (1).

II. Topikal vitamin D3 analogları

Vitamin D3 analoglarının vitiligoda etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber kıl folliküllerinde bulunan immatür melanositlerdeki endotelin reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak melanin yapımını uyardığı düşünülmektedir. Ayrıca vitamin D3 analoglarının apoptozisi engelleyici ve antioksidan özelliklerinin de vitiligo tedavisinde rolü olduğu ileri sürülmüştür (83). Literatürde topikal kalsipotriolün tek başına kullanımının vitiligoda etkisiz olduğunu ileri süren ve PUVA ile kombine kullanımında ek yarar sağlamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (84,85).

III. Topikal kalsinörin inhibitörleri

Vitiligonun otoimmün doğasının daha iyi anlaşılmasından sonra topikal immünmodulatorler olan takrolimus ve pimekrolimus kayda değer repigmentasyon gelişimi ve topikal steroidlerde görülen lokal yan etkilerin görülmemesi gibi avantajlarla tedavide kullanılmıştır (86). Lepe ve ark.'nın çalışmasında % 0.1'lik takrolimus pomad ile topikal % 0.05'lik klobetazol propionat çocukluk çağı vitiligo tedavisinde karşılaştırılmış ve etkinlikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (87).

Coşkun ve ark.'nın vitiligoda pimekrolimus krem ve topikal klobetazol propionatın etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (88). Topikal kalsinörin inhibitörleri özellikle çocuklarda olmak üzere göz kapağı, kıvrım bölgeleri ve genital alanda daha çok tercih edilmektedir (89). Bir olgu raporunda vitiligo nedeniyle 2 ay % 0.1'lik takrolimus kullanan bir çocukta bölgesel hipertrikoz geliştiği bildirilmiştir (90).

IV. Topikal PGE2

Prostaglandinler hücre membran fosfolipidlerinden salınan poliansatüre esansiyel yağ asitlerinin aktif derivelileridir. PGE2 ve PGF2 birincil prostoglandinlerdir. PGE2 keratinosit, Langerhans hücreleri ve melanositleri etkilemekte, melanositlerin proliferasyonuna neden olmaktadır. PGF2 analogu olan latanoprost kullanımına bağlı yan etki olarak kirpiklerde ve göz çevresinde hiperpigmentasyon geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca PGE2 ile kültüre edilen melanositlerin 6 günlük sürede şiştiği ve dentritik uzantılarının arttığı görülmüştür. PGE2 tirozinaz aktivitesini stimüle ederek melanositler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (91). Yapılan bir çalışmada vitiligolu hastalarda topikal PGE2 uygulamasında 56 hastanın % 71' de tedaviye değişen oranlarda cevap alındığı belirtilmiştir. Bu çalışmada 8 hastada tam yanıt, 22 hastada ise mükemmel yanıt bildirilmiştir. Özellikle 6 aydan kısa hastalık süresi durumunda daha etkili olduğu vurgulanmıştır (92).

V. Topikal 5-florourasil ve nitrojen mustard

Yapılan çalışmalarda topikal 5-florourasilin dermabrazyon sonrası kullanımının vitiligoda etkili olduğu görülmüştür. Dermabrazyon sonrası 7-10 gün boyunca topikal 5-FU günde 2 kez oklüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Repigmentasyon en erken 1 ay sonra gelişmektedir. Topikal nitrojen mustardın uygulama alanında pigmentasyon yapıcı etkisi bilinmektedir. Pigmentasyon oluşumunun muhtemel mekanizması melanozom sayısındaki artıştır (93).

VI. Topikal psödokatalaz

Düşük katalaz düzeyi ve yüksek 6/7-biopterin konsantrasyonlarına eşlik eden hidrojen peroksit birikimi melanositler için toksik etki oluşturmaktadır. Vitiligolu hastaların epidermislerinde değişik derecelerde hücrel vakuolizasyon gösterilmiş olup bu durum hidrojen peroksit aracılı lipid peroksidasyonuna bağlanmıştır. Hidrojen peroksitin efektif bir biçimde psödokatalaz tarafından ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (81,94). Yakın zamanda yapılan kontrolsüz retrospektif bir çalışmada psödokatalaz kremin darband UVB ile kombine kullanımıyla hastaların % 93'ünde yüz ve boyun bölgesinde, % 78'inde gövdede, %72'sinde ekstremitelerde, belirgin repigmentasyon sağlandığı rapor edilmiştir (94).

2.1.9.2. Sistemik Tedaviler

Vitiligo gibi bir hastalıkta birçok potansiyel yan etkileri olan sistemik immunsupresif tedavileri haklı çıkarmak zordur. Bununla birlikte sistemik kortikosteroidler hızlı depigmentasyonun olduğu aktif vitiligoda pulse şekilde değişken sonuçlarla kullanılmıştır (50). 25 aktif vitiligolu hastanın dahil edildiği bir çalışmada haftada 2 gün, 10 mg deksametazonun 24 haftalık kullanımı sonucu 22 hastada hastalık ilerlemesinin durduğu bildirilmiştir (95). Siklofosfamid ve siklosporin gibi immunsupresiflerin vitiligoda kullanımı sonucu başarılı sonuçlar alınsa da potansiyel yan etkiler nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (93).

2.1.9.3. Vitiligoda Fotokemoterapi

I. Topikal PUVA

Topikal PUVA sistemik psoralenin yan etkilerinden kaçınmak ve fotosensitize olan alanın sınırlandırılması amacıyla geliştirilmiş tedavi yöntemidir. Vitiligoda etkinliği darband UVB ile kıyaslanabilir orandadır. Fakat perilezyoner alanlarda eritem, bül formasyonu ve hiperpigmentasyon gibi yan etkilerinin oluşu ve alınan total UV dozunun fazla olması darband UVB'ye karşı dezavantajlarıdır (76). Vitiligoda total vücut alanının % 20'den az tutulduğu durumlarda topikal PUVA bir tedavi seçeneğidir. Etkilenen alana cilt tipine göre 0.05% veya 0.1% topikal 8-metoksipsoralen uygulandıktan sonra UV kaynağına 15 cm'lik mesafede olacak şekilde tedavi verilir.

II. Sistemik PUVA

İlk kez 1940'lı yıllarda Mısırlı bir hekim tarafından vitiligo için geliştirilmiş olup daha sonra birçok kutanöz hastalık tedavisinde kullanılmıştır. PUVA fotosensitize edici madde alımı sonrası UVA ışığı ile total vücut irradyasyonundan ibarettir. Fotosensitizan olarak sıklıkla kilogram başına 0.6 mg olacak şekilde 8-metoksipsoralen kullanılmakta ve 2 saatlik bekleme sonrası irradyasyon uygulanmaktadır. Vitiligo için tedavi sıklığı haftada 2 gün olarak önerilmektedir. Vitiligoda sistemik PUVA ile repigmentasyon oranları çok değişken olup % 100'e ulaşması çok nadirdir. Tedavi süresi 1-3 yıl arasında değişmektedir. Koyu tenlilerde açık tenlilere oranla tedaviye cevap daha iyidir (96). Cerrahi tedaviler dışında yan etki oranının en sık görüldüğü tedavi şekli olan sistemik PUVA'da bulantı, kusma, fototoksik reaksiyon ve uzun dönemde artmış deri kanseri riski gibi yan etkiler görülebilmektedir (76). Kimyasal

özellikleri 8-metoksipsoralene benzeyen Khellin, UVA ile kombine kullanılmış ve vitiligoda etkili ve güvenli olduğu ileri sürülmüştür(97). Üstelik karsinojenite ve mutajenite açısından psoralenlerden daha az zararlı oldukları belirtilmiştir (98).

III. Darband UVB

UVB vitiligoda T supressor hücre aktivitesini indükleyerek otoimmün süreci baskılamakta aynı zamanda kıl follikülü ve lezyon çevresindeki melanositleri uyarmaktadır. Vitiligoda dar band UVB fototerapisinde birçok protokol mevcut olsa da genellikle 0.075 J/cm² ile 0.25 J/cm² arasında başlangıç dozu ile tedaviye başlanmakta ve hafif eritem oluşana kadar doz % 20 artırılmaktadır (81). Yaklaşık bir yıllık tedavi sonrası % 75 ve üzeri repigmentasyonun hastaların % 12.5 ile % 75'inde sağlandığı bildirilmiştir. Tedaviye cevaptaki farklılığın sebebi olarak hastaların deri fototipi ve lezyonların yerleşim yeri olduğu ileri sürülmüştür. Deri fototipi III-V olanlarda ve yüz lezyonlarında tedaviye yanıt daha iyi iken, açık tenlilerde ve akral tutulumlu olgularda tatmin edici repigmentasyon sağlanamamaktadır (99). Darband UVB tedavisi sonrası relaps oranlarının değerlendirildiği Nicolaidou ve ark.'nın çalışmasında 25 hastalık seride tedavi sonrası 1 yıl içinde % 44 oranında nüks bildirilmiştir (100).

PUVA ile kıyaslanabilir etkinliğe sahip olan darband UVB'nin, psoralenlerin kullanılmaması, daha az total UV dozu gerektirmesi, gebe ve çocuklarda kullanılabilmesi gibi avantajları vardır (81). Darband UVB'ye bağlı akut yan etkiler az sayıda olup eritem, kserozis ve pruritusdur. Kronik yan etkiler ise fotoyaşlanma ve fotokarsinogenezdır (99).

2.1.9.4. Vitiligoda Lazer Tedavisi

I. 308- nm Excimer Lazer

İlk kez Baltas ve ark. tarafından bildirilen vitiligo tedavisinde 308- nm excimer lazer tedavi etkinliği ile ilgili daha sonra çok sayıda çalışma yapılmıştır (99). Vitiligo tedavisinde 308-nm excimer monokromik lazer ile darband UVB tedavisi etkinlik açısından karşılaştırılmış, excimer lazerle tedavi edilen lezyonların % 37.5'inde mükemmel repigmentasyon gelişirken bu oran darband UVB grubunda % 6'da kalmıştır (101).

II. Helyum-Neon Lazer

Düşük enerjili He-Ne lazer tedavisinin segmental vitiligoda etkili ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak açık olmasa da kültüre fibroblastlardan bFGF ve NGF salınımını indüklediği ayrıca kültüre melanositlerin migrasyonunu ve proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. bFGF melanositler için büyüme faktörü görevi görürken, NGF ise melanositlerin varlığını sürdürmesinde destekleyici rol oynamaktadır. Wu ve ark.'nın 40 segmental vitiligolu hastada yaptıkları çalışmada % 60 hastada % 50'nin üzerinde repigmentasyon bildirmişlerdir (102).

2.1.9.5. Vitiligoda Cerrahi Tedaviler

Vitiligoda cerrahi uygulamalar diğer tedavilere kısmi veya tam dirençli olan stabil hastalık durumunda uygulanmaktadır. Bazı yazarlar en az 2 yıllık sürede hastalığı ilerlemeyen vitiligolu olgularda cerrahi tedavilerin uygulanması gerektiğini savunmaktadır. Vitiligoda uygulanan cerrahi uygulamalar; emme bülü oluşturarak greftleme, kısmi kalınlıklı greftleme, mini(punch) greftleme, folliküler greftleme, kültüre melanosit transplantasyonu ve kültüre olmayan melanosit transplantasyonudur (103, 104, 105).

2.1.9.6. Vitiligoda Depigmentasyon Tedavisi

Universal vitiligolu hastalardan, yüz ve diğer açık alanlarında estetik görüntüyü bozan rezidüel pigmentasyonu bulunanlar bu tedaviden fayda görmektedir. Depigmentasyon için kullanılan % 20'lik monobenzon ile genellikle 6-12 ay içinde yanıt alınmaktadır. Depigmentasyon tedavisinde Q anahtarlı 755- nm alexandrite lazer ve Q-anahtarlı ruby lazer de kullanılmaktadır (1). Njoo ve ark.'nın çalışmasında 4-methoxyphenol içeren krem ve Q-anahtarlı ruby lazer ardışık kullanılarak başarılı depigmentasyon sağlandığı belirtilmiştir (106). Kriyoterapinin vitiligoda depigmentasyon amaçlı kullanımına ait 5 hastalık bir çalışmada 4-6 haftalık aralarla uygulanan 1-3 seans kriyoterapi uygulamasıyla komplikasyonsuz mükemmel kozmetik sonuçlar elde edilmiştir (107).

2.2. EFEKTÖR T HÜCRELERİ, İL-17 VE İL-23 HAKKINDA GENEL BİLGİLER

CD4⁺ T hücrelerin efektör T hücrelerine farklılaşması, çeşitli patojenlerle karşılaşan doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin ürettiği spesifik sitokinlerin varlığında T hücre reseptörleriyle (TCR) (sinyal 1) kostimulatuar moleküllerin (sinyal 2) etkileşmesiyle başlar. Interferon γ (IFN γ) ve İL-12, Th1 hücrelerine farklılaşmayı başlatır. Th1 hücreler ise yüksek miktarda IFN γ üretirler ve hücre içi patojenlerin temizlenmesinde etkindirler. Aksine İL-4 ise Th2 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Th2 hücreleri ise İL-4, İL-5, İL-9 ve İL-13 üretirler ve ekstraselüler patojenlerin temizlenmesinde, allerjik durumlarla mücadelede anahtar rol oynar. Bunun yanında B hücrelerinin antikor üretimine de yardımcı olur (108). T hücre farklılaşmasındaki Th1/Th2 paradigması ilk olarak yaklaşık 25 yıl önce Mosman ve Coffman tarafından ortaya atılmış ve yıllarca bağışıklık sisteminde birçok olayın aydınlatılmasına yardımcı olmuştur (109). Günümüzde yardımcı T hücre farklılaşmasında Th1/Th2 paradigması geliştirilmiş ve İL-17 üreten, Th1 ve Th2'den farklı özelliklerde, Th17 olarak adlandırılan üçüncü bir yardımcı efektör T hücresi keşfedilmiştir. Th17 hücrelerinin primer fonksiyonları Th1 ve Th2 hücreleri tarafından tam olarak kontrol altına alınamamış patojenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Ancak Th17 hücreler doku inflamasyonunun temel tetikleyicilerindendir ve çoğu deneysel otoimmün hastalıkların ve insanlarda çeşitli inflamatuvar durumların patogeneziyle ilişkili olduğu saptanmıştır (108).

2.2.1. Th17 Hücrelerinin Keşfi

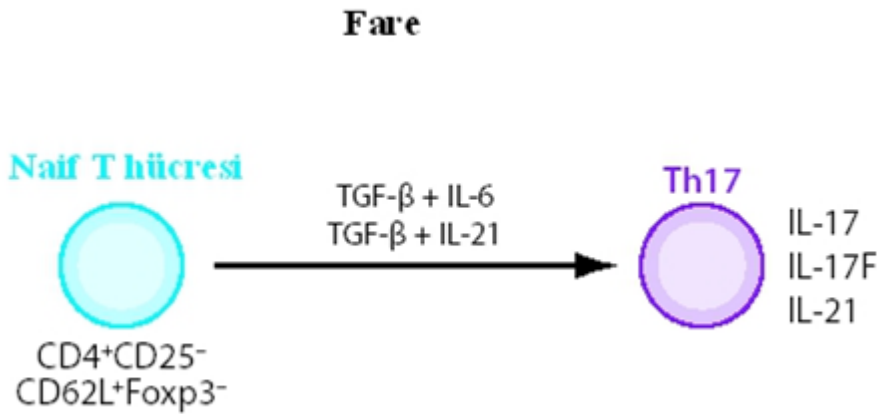
Th17 hücreleri ilk olarak farelerde tanımlanmıştır. Th17 hücrelerinin insanlarda gelişimi farelerinki ile büyük ölçüde benzese de bazı farklılıklar gözlenmiştir. Doğal bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından üretilen sitokinler yardımcı T hücrelerinin farklılaşma sürecini yönetmektedirler. Doğal bağışıklık sistemi hücreleri vücudumuzda patojenlere karşı ilk yanıtı vermektedir. IFN γ ve İL-12, naif T hücrelerini Th1 yolunda ve İL-4 ise naif T hücrelerinin Th2 yolunda farklılaşmasını sağlamaktadır (110).

Yapılan çalışmalarda 2000 yılında yeni bir sitokin zinciri olan p19 keşfedilmiştir ve p19'un İL-12'nin de yapısında olan p40 ile heterodimer oluşturduğu saptanmıştır. Bu yeni sitokin İL-23 olarak adlandırılmıştır (111). Takip eden çalışmalarda İL-17 üreten T

hücrelerinin elde edildiği ve İL-23'ün bu hücrelerin çoğalmasında etkin olduğu görüldü (112). Yapılan çalışmaların sonunda İL-17 üreten T hücreleri ayrı bir Th alt tipi olarak kabul edildi ve Th17 olarak isimlendirildi. Artık Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak yeni bir efektör Th alt tipi tanımlanmış oldu.

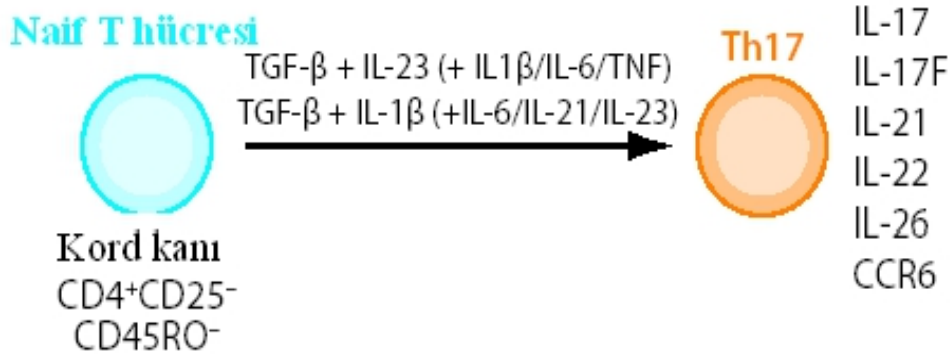
2.2.2. Th 17 Hücrelerinin Farklılaşması

Th17 hücrelerinin kendilerine özgü farklılaşma ve transkripsiyon faktörlerinin tanımlanmasıyla ayrı bir yardımcı T hücre sınıfı olarak kabul edilmişlerdir. Bu konudaki çalışmalar daha çok fare modellerinde yapılmıştır. İmmün düzenleyici bir sitokin olan transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ile proinflamatuvar ve pleiotropik bir sitokin olan İL-6 kombinasyonu naif T hücrelerinin Th17'e farklılaşması için gerekli olduğu çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir (113,114). TGF- β immünsüpresif bir sitokin olarak bilinmektedir ve TGF- β 'ya maruz kalan naif T hücreleri foxp3 (forkhead box P3) eksprese etmekte ve bu da inflamasyonu baskılayan ve otoimmüniteyi inhibe eden regülatuar T hücrelerinin indüksiyonuna neden olmaktadır (115). İL-6 ise TGF- β aracılı Foxp3+ regülatuar T hücre indüksiyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. İL-6 bu hücrelerin oluşmasını inhibe etmekte aynı zamanda TGF- β ile birlikte naif T hücrelerinin İL-17 eksprese etmelerini ve Th17'ye farklılaşmalarını tetiklemektedir (Şekil 2.1). Sonuçta TGF- β naif T hücrelerinin regülatuar hücrelere farklılaşmasını indüklemekte ancak İL-6, TGF- β tarafından başlatılan bu transkripsiyonel süreci bir şekilde Th17 gelişimi yönünde değiştirmektedir (116).



Şekil 2.1. Farelerde Th 17 hücrelerinin farklılaşması

Th17 fenotipinin gelişimi çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Bunlardan ikisi retinoid ilişkili orfan reseptörler ($ROR\gamma_T$ ve $ROR\alpha$) ailesine aittir. $ROR\gamma_T$, Th 17 hücrelerinde selektif olarak eksprese edilmektedir ve $IL17A$ ve $IL17F$ üretimi için gereklidir. $ROR\alpha$ ise Th17 farklılaşmasını gerçekleştirmektedir. Her iki faktör de $TGF-\beta$ ve $IL-6$ tarafından sinyal iletimi ve aktivatör transkripsiyon-3-bağımlı mekanizmalarla indüklenmektedir. $ROR\gamma_T$ 'nin aktivasyonu interlökin-23 reseptörünün ekspresyonuna da neden olur. Bu durum $IL-23$ 'ün zaten Th17'ye farklılaşmakta olan T hücrelerine etki ettiğine işaret etmektedir. Gelişmekte olan Th17 hücreleri $IL-23$ etkisiyle $IL-17$ ekspresyonunu arttırmakta ve Th17 fenotipiyle ilişkisi olmayan $IL-10$ ve $IFN-\gamma$ baskılamaktadır. Dolayısıyla $IL-23$ Th17 fenotipinin stabilizasyonunda önemlidir. Bu konudaki insan çalışmalarında ise; $TGF-\beta$ ve $IL-21$ birlikteliği veya $IL-6$, $IL-23$, $IL-1\beta$ ve $TNF\alpha$ 'nın değişik kombinasyonlarının $ROR-c$ (insanda $ROR\gamma_T$ 'nin eşdeğeri) aktivasyonuna ve böylece Th17 gelişimine neden olduğu saptanmıştır (116). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Th17 hücrelerinin insanlarda gelişimi

Th17 hücrelerinin tipik yüzey belirleyicileri yoktur. Fakat RANKL ve kemokin reseptörlerin çeşitli kombinasyonları Th17 ile ilişkilidir. İnsanlarda kemokin reseptörü CCR4 ve CCR6 ko-ekspresyonu (117) veya CCR5 yokluğunda CCR2 ekspresyonu (118) Th17'leri tanımlayabilmektedir.

2.2.3. $IL-17$ ve $IL-23$

Orijinal olarak sitotoksik T lenfosit antijen 8 (CTLA-8) olarak tanımlanan $IL-17$, bir 17kDa'luk tip-1 transmembran proteinidir. İlk olarak fare CD4 T hücrelerden izole edilmiştir. Altı üyesi ($IL-17A$, $IL-17B$, $IL-17C$, $IL-17D$, $IL-17E$, $IL-17F$) ve 5 reseptörü

(İL-17RA, İL-17RB, İL-17RC, İL-17RD, İL-17RE) olan bir sitokin ailesinin prototipini temsil etmektedir. Bu ailenin birbirleriyle en ilişkili üyeleri İL- 17A ve İL-17F'dir. Her ikisi de başlıca aktif T hücrelerden sentezlenmekte ve aynı reseptörlere (İL-17RA ve İL-17RC) bağlanmaktadır. Her birinin normal ve anormal immün cevaplara nasıl katıldığı tam olarak aydınlatılamamıştır (119). İL-17 çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Bunlar CD4+ T hücreler, CD8+ T hücreler, CD3+CD4-CD8 T hücreler, $\gamma\delta$ T hücreler, doğal öldürücü hücreler ve nötrofillerdir (116).

İL-23 daha önce de bahsedildiği gibi 2000 yılında p19'un keşfi ile tanımlanmış iki alt birimi olan bir heterodimerdir (p19 ve p40). P19, İL-23'e özgü olmasına rağmen p40 İL-12'nin de bir parçasıdır (p35 ile kombine edilir) (111). İL-23 ile Th17 hücreleri arasındaki ilişkiyi gösteren kuvvetli delillerden birisi İL-23'ün aktive T hücrelerinden İL-17 salınımını arttırmasıdır (120). İL-23 reseptörü (İL-23R) naif T hücrelerinde bulunmamaktadır. Th17 farklılaşmasını sağlayan sitokinlerin (İL-6, TNF α ve İL-21) tespitinden sonra İL-23'ün Th17 hücrelerinin farklılaşma sürecinin başlangıç aşamalarına katılmadığı tespit edilmiştir. İL-23 farklılaşmanın tamamlanmasında ve kalıcı olmasında etkilidir (108).

Ek olarak İL-23 proinflamatuvar efektör sitokinlerin salınımını indükleyebilir ve Th17 hücrelerinden İL-10 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayabilmektedir (121). Ancak İL-23R'in T hücrelerinde ne zaman ve hangi yoğunlukta eksprese edildiği ve bunun T hücre fonksiyonlarına etkisi net bir şekilde bilinmemektedir.

2.2.4. Kronik ve Sistemik Otoimmün Hastalıklarda İL-17, İL-23 ve Th17

Th17 hücreleri ayrı bir Th sınıfı olarak ilk kez organ spesifik otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir. Th17 hücreleri ve bununla ilişkili sitokinlerin bazı hastalıklar için önemli olduklarını gösterir kanıtlar bulunmaktadır. Bunlar psöriazis (122), romatoid artrit (123), multiple skleroz (124), inflamatuvar barsak hastalıkları (125) ve astımdır (126). Romatoid artrit hastalarında, TNF, İL-1 ve İL-17 sitokin ekspresyonlarının eklem hasarı için belirleyici olduğu, IFN- γ 'nın ise koruyucu olduğu saptanmıştır (123). Hatta Th17 hücrelerinin romatoid artritte direkt efektör fonksiyonları olduğunu düşündürür kanıtlara da ulaşılmıştır. Multiple skleroz hastalarında İL-17 ve İL-6 ilişkili genler en fazla eksprese edilen genlerdendir (127) ve

multiple skleroz hastalarının beyin omurilik sıvılarında ve serumlarında yüksek düzeyde İL-17 saptanmıştır (128). İnflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde Th17 ve İL-23'ün rollerini gösteren kanıtlar vardır. Crohn hastalarının kolonik lamina proprialarında İL-12, IFN- γ , İL-23 ve İL-17 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (129-131). Yapılan bir genetik çalışmada İL-23 R gen polimorfizminin Crohn hastalığına yakınlık yarattığı ortaya konmuştur (132). Ankilozan spondilitte İL-23/İL-17 aksının rolü olabileceğini gösterir kanıtlar vardır. Aktif dönemdeki Ankilozan spondilit hastalarının serum İL-23 ve İL-17 düzeyleri yüksek saptanmıştır (133). Ayrıca bu hastalarda Crohn hastalığında olduğu gibi İL-23 reseptör polimorfizmi de saptanmıştır (134). Yapılan çalışmalar otoimmün hastalıkların patogeneğinde İL-17 üreten hücrelerin rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca çeşitli otoimmün hayvan modelleri de bu bulguları desteklemiştir (119).

Daha önce ülkemizde yapılan bir çalışmada vitiligolu hastalarda serumdaki İL-17 düzeyinin, başlangıç yaşının erken olması ve tutulum yaptığı vücut yüzey alanıyla korelasyon gösterdiği görülmüştür (135). Literatürdeki başka bir çalışmada vitiligolu hastalarda serum İL-17 düzeyinin hastalık süresiyle korelasyon gösterdiği görülmüştür (136).

Etyopatogenezi halen tartışmalı olan vitiligo'da İL-17'nin, bu sitokini üreten Th17 hücrelerinin ve bu hücrelerin gelişiminde önemli rol oynayan İL-23'ün rolleri ve davranışları günümüzde hala araştırılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Eylül 2011 - Ocak 2012 tarihleri arasında S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik olarak ve wood lambası muayenesi ile vitiligo tanısı koyulan 34 kadın ve 17 erkek toplam 51 vitiligo hastasını içermektedir. S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli birimlerinde çalışan yaş ve cins uyumlu 24 kadın ve 12 erkek sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak çalışmada yer aldı.

Çalışma öncesinde S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı. 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 ve generalize olmak üzere 4 farklı şekilde gruplandı.

Psöriazis, romatoid artrit, multiple skleroz, astım, SLE, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi İL-23 düzeyini artıran hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca gebeler ve emzirenler de çalışma dışı bırakıldı.

İstatiksel değerlendirmede SPSS 16.0 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.

Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin bilgilendirilmiş onamları yapıldıktan sonra serum İL-23 düzeylerini saptamak için serum örnekleri alındı. Santrifüj edilen serum örnekleri kullanılan kitlerin kataloglarında önerildiği şekilde plastik tüplerde -20 derecede saklandı.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum IL-23 düzeyleri E-bioscience Human ELISA kiti (Avusturya) ile S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji kliniğinde Elisa Laboratuvarında çalışıldı. İşlemden önce çalışılacak tüm serum örnekleri oda sıcaklığına taşındı.

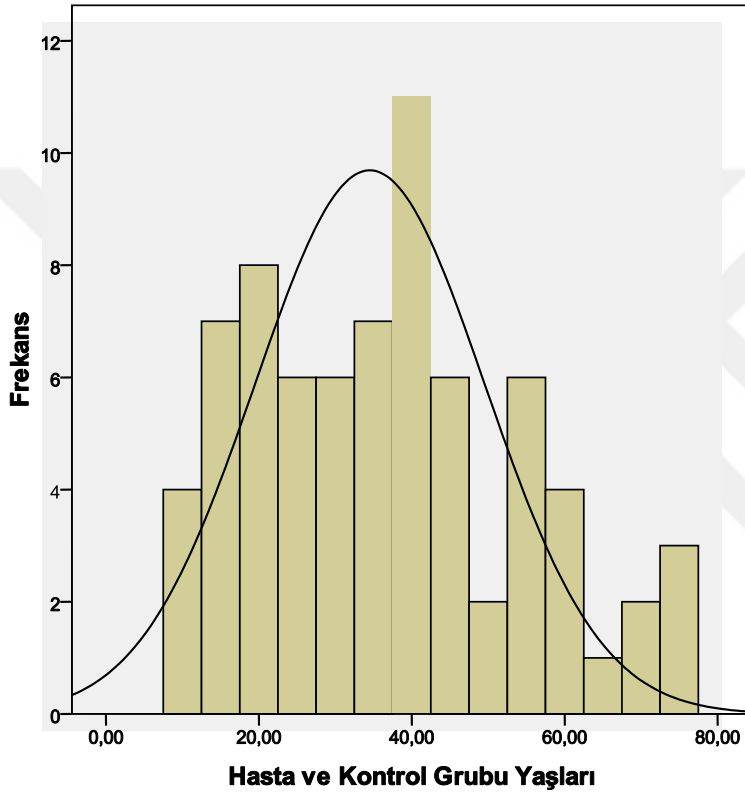
Ardından kuyucuklara 100 µl standart ve serum örnekleri eklendi ve kuyucuklar kapatılarak oda sıcaklığında 2.5 saat inkübe edildi. Ardından 100 µl biyotinli antikorlar

her bir kuyucuğa eklendi. Bir saat süreyle hafif karıştırılıp sallanarak oda sıcaklığında inkübe edildi. Bir saatlik inkübasyonun ardından solüsyonlar yıkandı ve 100 µl streptavidin-HRP solüsyonu eklenip oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi. Solüsyonlar uygun şekilde yıkandıktan sonra 100 µl TMB Substrate isimli bileşim her bir kuyucuğa eklenip oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Ardından her bir plakanın renk değişimi değerlendirildi ve 100 µl reaksiyonu durdurma solüsyonu eklenerek absorbanslar spektrofotometrede 450 nm’de okunarak saptandı. Standart eğrileri çizildi ve burada okunan sonuçlar dilüsyon faktörü dikkate alınarak 2 ile çarpıldı. Bu şekilde hasta ve kontrol grubunun serum İL-23 düzeyleri hesaplandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 51 vitiligolu hastanın 34'ü (%66,7) kadın, 17'si (%33,3) erkekti. Hastaların yaşları 19-73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $36,94 \pm 15,67$ 'dir. Otuz altı kişiden oluşan kontrol grubunun 24'ü (% 66,7) kadın, 12'si (% 33,3) erkektir. Kontrol olgularının yaşları 19-77 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $38,19 \pm 15,16$ olarak bulundu.



Şekil 4.1. Kontrol ve Hasta Grubunun Yaş Dağılımı

Vitiligolu olgular ile kontrol grubunun yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($P:0.455$) (Mann-Whitney-U Test) (Şekil 4.1)

Tablo 4.1’de vitiligolu hastalar ile kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.1. Vitiligolu hastalar ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet		Hasta	Kontrol
Kadın	n	34	24
	%	66,7	66,7
Erkek	n	17	12
	%	33,3	33,3
Toplam	n	51	36
	%	100	100

Vitiligolu hastalar ve kontrol grubu arasında kıkare testine göre cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (P:0.723).

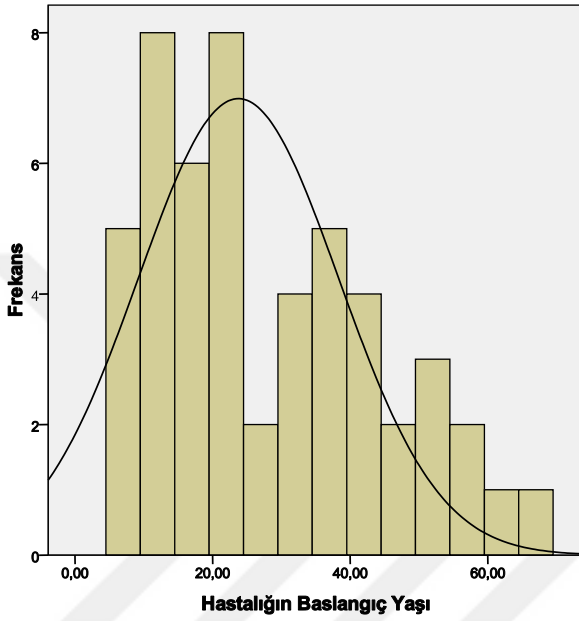
Vitiligolu hastalarda hastalık başlangıç yaşı 7 ile 65 arasında değişmektedir. Ortalama başlangıç yaşı ise $27,94 \pm 16,25$ olarak bulundu (Şekil 4.2). Elli bir hastanın 35’inde (%68,6) soygeçmişte vitiligo öyküsüne rastlanmazken, 16 (%31,4) hastada aile öyküsü pozitif. Aşağıdaki tablo 4.2 ’de görüldüğü üzere erkek hastaların 5’inde (%29,4) aile öyküsü varken kadın hastaların 11’inde (%32,4) aile öyküsü pozitif (Tablo 4.2). Aile öyküsü açısından kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (P:1,000).

Tablo 4.2. Vitigolu Hasta Soygeçmişinin Cinsiyete Göre Dağılımı

		Soygeçmişte Bulunma Durumu		Toplam
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kadın	11	23	34
	%	32,4	67,8	100
	Erkek	5	12	17
	%	29,4	70,6	100
Toplam		16	35	51
%		31,8	68,6	100

Vitiligo ortalama başlangıç yaşı, ailede vitiligo öyküsü olan hastalarda $28,75 \pm 16,53$ iken, ailede vitiligo öyküsü olmayanlarda $27,57 \pm 16,35$ olarak tespit edildi.

Aile öyküsünde vitiligo bulunması ile hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını söyleyebiliriz (P: 0.813) (Student T Test).



Şekil 4.2. Hastalığın Başlangıç Yaş Dağılımı

Elli bir vitiligolu hastanın 17'sinde el üzerinde (%33,3), 4'ünde lumbal bölgede (%7,8), 3 kişide sırtta, 3 kişide göz kapağında, 3 kişide parmak üzerinde ve 3 kişide boyunda (%5,9), 2 kişide dizde, 2 kişide çenede, 2 kişide yüzde ve 2 kişide bacaklarda (%3,9) başlamıştır. Ayrıca dudak üstü, genital bölge, saçlı deri, bilekler, göğüs, göğüs altı, omuz, bacak arası, aksilla ve karın (%2,0) bölgeleri 1'er kişinin hastalık başlangıç yeridir.

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 tipte, 3'ünün universal tipte (%5,9) olduğu saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Vitiligolu hastaların klinik tiplere göre dağılımı

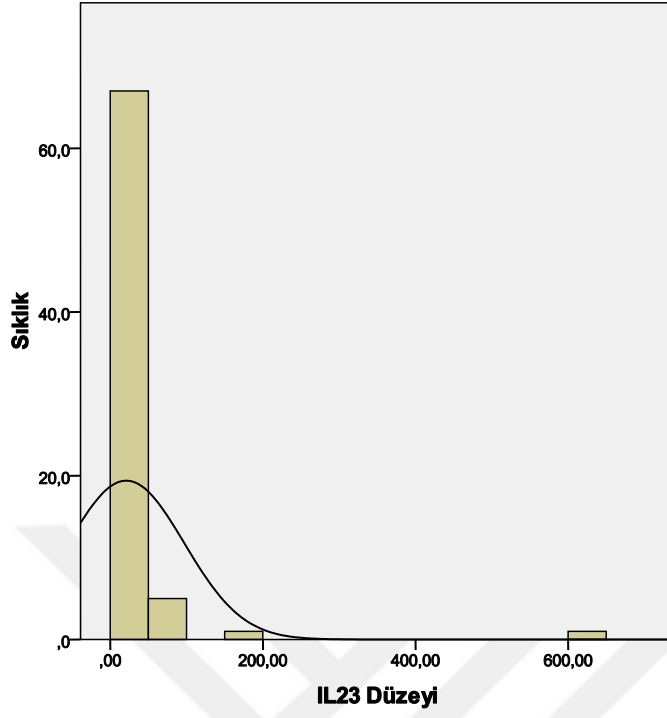
Tip	n	%
Fokal	13	25,5
Segmental	3	5,9
Akrofasyal	5	9,8
Generalize	27	52,9
Universal	3	5,9
Toplam	51	100

Tablo 4.4. Vitiligoda anogenital tutulum ile klinik tipleri arasındaki ilişki

Tipleri	Anogenital Tutulum (+)	Anogenital Tutulum (-)
Fokal	3	10
Segmental	0	3
Akrofasyal	0	5
Generalize	15	12
Universal	3	0
Toplam	21	30

Vitiligoda anogenital tutulumun olmasıyla klinik tipleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (P:0.504) (Kikare testi) (Tablo 4.4).

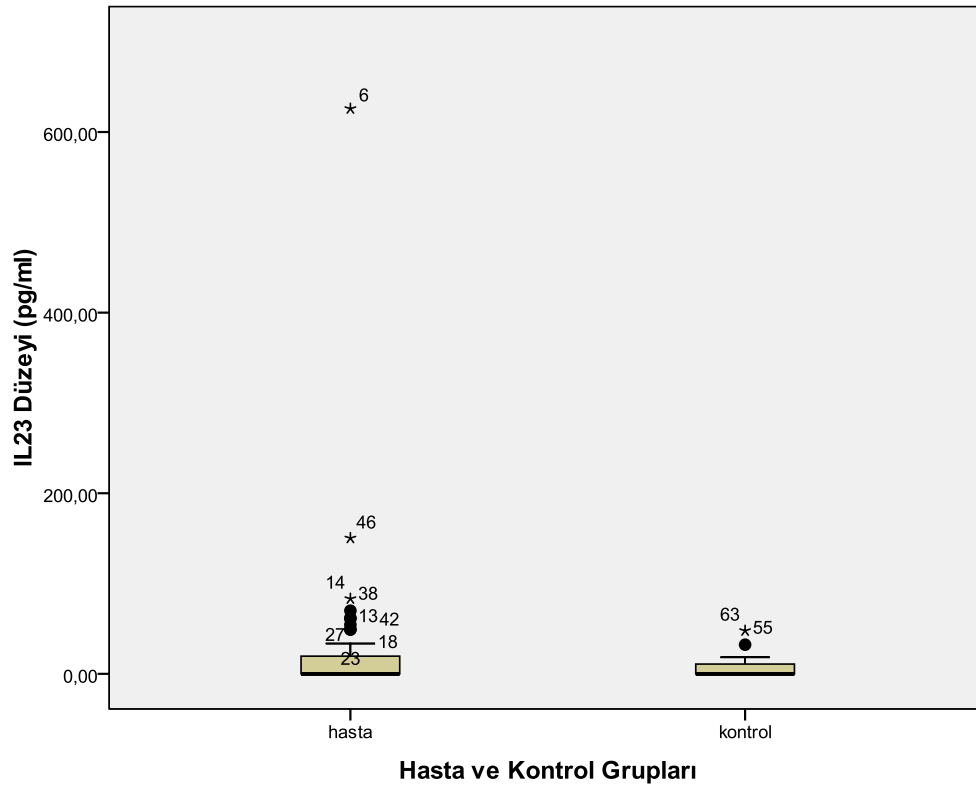
Hasta grubunun serum İL-23 düzeyi 27.24 ± 9.24 iken, kontrol grubunun 6.35 ± 1.02 pg/ml idi. Hasta ve kontrol grupları arasında İL-23 düzeyleri açısından Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını söyleyebiliriz (P:0.171) (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Tablo 4.5).



Şekil 4.3. Kontrol ve Hasta Grubunun IL-23 Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 4.5. Kontrol ve Hasta Grubunun IL-23 Düzeyleri

Gruplar	N	Ortalama IL-23 pg/ml	Ortanca IL-23 pg/ml	Standart Sapma	En Düşük	En Yüksek	P=0.171
Kontrol	36	6.35	0	1.02	0	47.74	
Hasta	51	27.24	0	9.24	0	625.85	

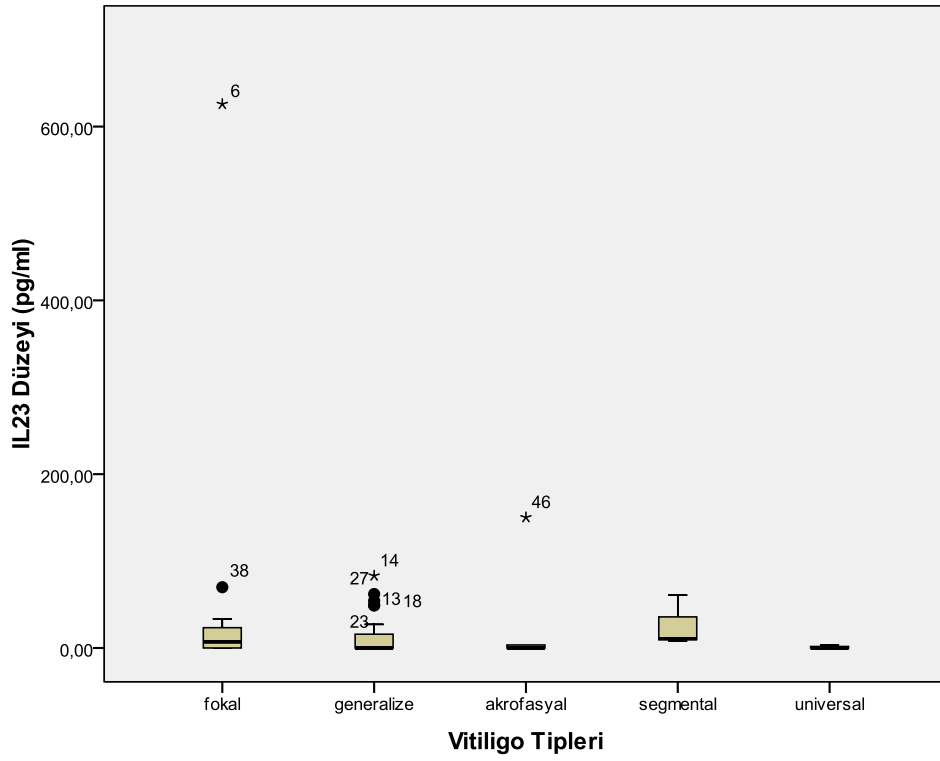


Şekil 4.4. Kontrol ve Hasta Grubunun İL-23 Düzeyleri

Vitiligo tipleri ile İL-23 düzeyleri arasında Kruskal Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (P:0.354) (Tablo 4.6) (Şekil 4.5).

Tablo 4.6. Vitiligo tipleri ile İL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki

Vitiligo Tipleri	N	Ortalama İL-23 pg/ml	Ortanca İL-23 (pg/ml)	Standart Sapma	En Düşük	En Yüksek	P=0.354
Fokal	13	60.40	7.12	17.08	0	625.85	
Segmental	3	26.64	10.80	2.58	8.34	60.77	
Akrofasyal	5	30.75	0	6.83	0	150.26	
Generalize	27	13.59	0	2.96	0	83.13	
Universal	3	1.16	0	0.2	0	3.47	



Şekil 4.5. Vitiligo tiplerinin İL-23 Düzeyleri

Vitiligo tiplerinde İL-23 düzeyi açısından benzerlikler olduğu Şekil 4.5'te görülebilmektedir. Ayrıca * işareti ile vitiligo tiplerindeki uç değerler gösterilmektedir.

Vitiligonun vücut yüzey alanı tutulumuyla İL-23 düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.(P:0.904)(Kruskal Wallis Testi) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Vitiligo Vücut Yüzey Alanı Tutulumuyla İL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki

VYA	N	Ortalama İL-23 pg/ml	Ortanca İL-23 pg/ml	Standart Sapma	En Düşük	En Yüksek	P=0.904
≤% 5	30	34.14	0	15.89	0	625.85	
% 5-20	11	21.83	3.47	3.59	0	83.13	
%20-50	3	16.35	0	2.31	0	49.04	
≥% 50	7	10.84	0	1.89	0	49.04	

Vitiligolu hastalarda anogenital tutulumun varlığıyla İL-23 düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Mann-Whitney U Testi, P:0.335) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Vitiligoda Anogenital Tutulum ile İL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki

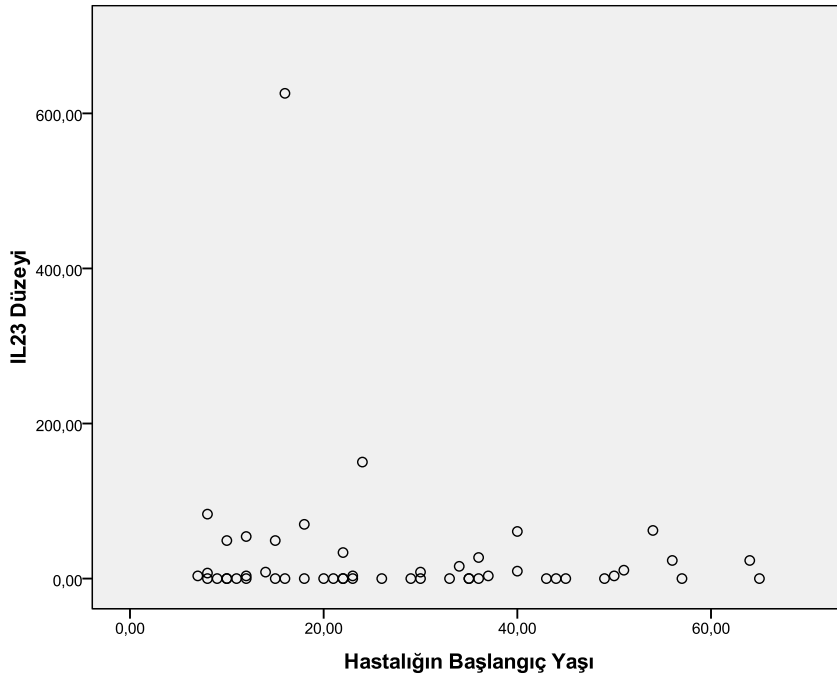
		N	Ortalama İL-23 pg/ml	Ortanca İL-23 pg/ml	Standart Sapma	En Düşük	En Yüksek	P=0.335
Anogenital Tutulum	Var	21	20.69	3.47	28.12	0	83.13	
	Yok	30	31.82	0	11.94	0	625.85	

Kadın hastalarda ortalama İL-23 düzeyi 12.69 ± 21.31 pg/ml iken, erkek hastalarda 56.33 ± 12.20 olarak tespit edildi. Cinsiyet ile İL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Mann-Whitney U testi, P: 0.729) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Vitiligolu Hastalarda Cinsiyet ile İL-23 Düzeyleri Arasındaki İlişki

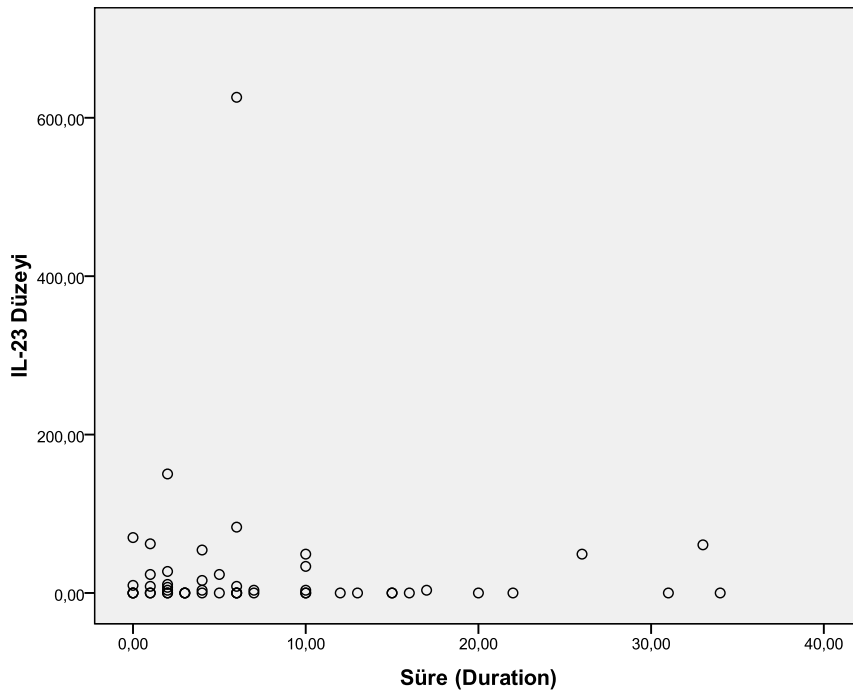
		N	Ortalama İL-23 pg/ml	Ortanca İL-23 pg/ml	Standart Sapma	En Düşük	En Yüksek	P=0.729
Cinsiyet	Kadın	34	12.69	3.47	21.31	0	83.13	
	Erkek	17	56.33	0	12.20	0	625.85	

Hastalığın başlangıç yaşı ile İL-23 arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.(P:0.956) (Spearman Korelasyon Testi) (Şekil 4.6)



Şekil 4.6. İL-23 Düzeyi ile Hastalığın Başlangıç Yaşı Arasında İlişki

Vitiligoda hastalığın süresi ile İL-23 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, hastalık süresinin normal dağılımlı olmadığını belirledikten sonra İL-23 düzeyi ile hastalığın süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını söyleyebiliriz (Spearman sıra korelasyon katsayısı, $P:0.317$) (Şekil 4.7)



Şekil 4.7. İL-23 Düzeyi ile Hastalığın Süresi Arasındaki İlişki

5. TARTIŞMA

Vitiligo nedeni bilinmeyen, deride melanosit kaybı sonucu gelişen keskin sınırlı beyaz maküllerle karakterize bir depigmentasyon hastalığıdır (137). Toplumda yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yapmadan %0.14-8.8 oranlarında görüldüğü düşünülse de olası insidansı %1-2 arasındadır (1).

Hastalık tüm ırkları etkileyebilmesine rağmen siyah ırktaki insanlarda daha belirgin renk değişikliğine neden olduğundan ve bunun da daha yüksek bir oranda hastaneye başvurmaları sonucunu doğurduğundan siyah ırktaki insanlarda vitiligo hastalığı insidansı daha yüksek gibi görünmektedir. Bazı yazarlar vitiligonun sıklığının çeşitli ülkeler ve etnik gruplar arasında farklı olduğunu bildirmişlerdir ancak pek çok çalışmada bunun önemli olmadığı tüm etnik gruplar arasındaki etkilenmenin eşit olduğu belirtilmektedir (138).

Vitiligonun kadın ve erkekleri hemen hemen eşit oranda etkilediği bildirilmiş, fakat kadınların kozmetik kaygı nedeniyle hekime daha fazla başvurduğu ileri sürülmüştür (1). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Akay ve ark.'nın çalışmasında kadın/erkek oranı 1.6/1 olarak bildirilirken (61), Aksoy ve ark. pediatrik hasta grubunda bu oranı 1.3/1 olarak saptamışlardır (62). Handa ve ark.'nın 625 pediatrik vitiligolu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kız erkek oranı yaklaşık 1.3/1 olarak bildirilmiştir (63). Bizim çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak kadın/ erkekler oranı 2/1 bulundu.

Literatürde vitiligonun ortalama başlangıç yaşının 20 yaş civarı olduğu bildirilmiştir. Deeba ve ark. 175 kişilik vitiligolu hasta popülasyonunda ortalama hastalık başlangıç yaşını 24 ± 12.5 olarak bulmuşlardır (140). Philips ve ark.'nın 124 hastalık çalışma grubunda vitiligonun ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak bulunurken (139), Handa ve ark.'nın pediatrik hastalardan oluşan çalışma grubunda ortalama başlangıç yaşı 6.2 olarak bildirilmiştir (63). Bizim çalışmamızda ise vitiligonun ortalama başlangıç yaşı $27,94 \pm 16,25$ olarak bulundu. Ortalama başlangıç yaşı açısından bulgularımızın literatür ile uyumludur.

Klinik dağılıma bakıldığında 51 vitiligo hastasının 27'si (% 52.9) generalize tipte idi. Sıklık sırasına göre 13 hasta (% 25.5) fokal tip, 5 hasta (% 9.8) akrofasyal tip, 3 hasta (% 5.9) segmental tip ve 3 hasta jeneralize tip (% 5.9) olarak değerlendirildi. Al-

Mutairi ve ark.'nın 88 kişilik hasta grubunda % 47.7 ile generalize tip en sık görülürken fokal tip % 26, akrofasiyal tip % 13.6, segmental tip % 8 ve üniversal tip % 1.1 oranında görülmüştür (141). Handa ve ark.'nın çalışmasında ise generalize tip % 78.4, fokal tip % 14.4, segmental tip % 4.6, akrofasiyal tip % 1.6 ve üniversal tip % 0.3 oranında saptanmıştır (63). Ülkemizde yapılan bir çalışmada generalize tip % 50.4, fokal tip % 42.2, üniversal tip % 4.1 ve segmental tip % 3.3 oranında rapor edilmiştir(37). Bizim çalışmamız generalize tipin en sık görülen tip ve fokal tipin 2. sıklıkta görülmesi açısından literatür verileriyle uyumlu bulundu.

Çalışmamıza katılan vitiligolu hastalarda aile öyküsü pozitiflik oranı % 31.4 olarak saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda Hanna ve ark. bu oranı % 12.2 olarak bildirirken, Al-Mutairi ve ark. % 27.3 olarak bildirmişlerdir.(63,141) Cho ve ark. ise 324 vitiligo hastasından oluşan çalışma grubunda aile öyküsü pozitifliğini % 11.1 olarak bulmuşlardır (142). Aile öyküsü pozitiflik oranı açısından bulgularımız literatürden biraz daha fazla bulundu.

Vitiligoda karakteristik akromik lezyonları indükleyen melanosit kaybının neden ve nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Kapa ve Tango vitiligoyu tip A (bilateral) ve tip B (unilateral) olarak tanımlamışlardır. Tip B'de depigmente lezyonlar belirli bir dermatom üzerinde yer alır. Halo nevüs ve Köbner fenomeninin, immünolojik etyolojinin bilateral vitiligoda daha sık görüldüğü ve bu bulgular ışığında unilateral ve bilateral vitiligonun farklı patogeneze sahip olduğu ve otoimmün mekanizmaların bilateral vitiligoda rol oynadığı öne sürülmüştür (143).

Vitiligo patogenezi için 3 major hipotez mevcuttur. Nöral hipotez; nörokimyasal bir maddenin birikmesinin melanin üretimini azalttığını öne sürer ve melanositler sinir uçlarından salınan bir toksin ile hasarlanmış olabilir (144). Hastalığın başlamasında ruhsal ya da fiziksel bir stres öyküsü çoğunlukla bulunur (ateş, hastalık, ameliyat, şoklar vs). Psikoemosyonel stresin vitiligo için tetikleyici olduğu bilinen bir gerçektir.

Bakteriyel, viral veya immünolojik herhangi bir stimulus nöropeptit salgılamasına neden olmaktadır. Her ne kadar kişinin genetik yapısı, yaşı ve beslenmesinin immünolojik cevabı etkilediği biliniyor olsa da bugün psikonöroimmünolojik faktörlerin özellikle de nöropeptidlerin immün modülasyonda önemli rolleri olduğu düşünülmektedir.

Emosyonel durum bu mediyatörler aracılığıyla immün sistem üzerinde etkili olmaktadır (145). İnsanlarda stres sonucunda lenfositlerden interferon sentezi aktive olur, lenfositlerde mitojenik yanı azalmış nötrofil fagositozu artar ve serum IgA seviyeleri yükselir (146,147).

Self destrüksiyon hipotezine göre vitiligoda melanositler melanogenezis yolundaki toksik ara ürünleri veya metabolitleri elimine eden intrinsik koruyucu bir mekanizmayı kaybetmişlerdir (1). Bu kimyasal hipoteze göre defektif serbest radikal savunması ile birlikte kompleks bir biyokimyasal dengesizlik de melanin içeriği ve sentezini bozar (144). Serbest radikallerin rolü ve antioksidan savunma mekanizmasındaki bozukluklar hakkındaki çalışmalar halen devam etmektedir.

En çok destek gören ve uzun süredir bilinen hipotez vitiligonun otoimmün bir hastalık olduğunu öne sürmektedir. Vitiligoda otoimmünite hipotezi primer olarak genetik faktörlere ve vitiligonun diğer immün bozukluklarla olan ilişkisi üzerine odaklanır (89). Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri hastalığın bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi ve bu hastalarda da otoantikörlerin varlığıdır (148). Otoimmün teori hücrel veya humoral immünitedeki değişikliklerin melanosit yıkımına neden olduğunu ileri sürer. Ayrıca tirozinaz ve tirozinaz ilişkili peptid (TRP1,TRP2) gibi çeşitli melanosit antijenlerine karşı olan otoantikörler vitiligolu hastaların serumlarında saptanmıştır (28). İnflamatuar vitiligoda lezyon sınırında bulunan T hücre infiltratı vitiligo patogenezinde hücrel immünitenin varlığını gösteren ilk ipucu olmuştur. Yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreler TNF- α ve IFN- γ üretimiyle Th1 aracılı immün cevaba neden olurlar. Th1 aracılı immün cevaplar, inflammatuar reaksiyonu indükleyerek otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır.

İL-12, 70 kDa'luk birbirine kovalent bağlı p40 ve p35 alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir sitokindir ve İL-12 proinflammatuar Th1 ilişkili IFN- γ 'yı indüklemektedir (149). İL-23 ise p19 altbiriminden oluşan bir heterodimerik bir sitokindir. İL-23, İL-12 ile ortak p40 alt birimi içermektedir. İL-23, İL-12'den farklı olarak IFN- γ ve Th1 aktivitesini artırıcı etki göstermemektedir. İL-23, İL-17 üreten ayrı bir T hücre alt tipi olan Th17 hücrelerinin gelişiminde rol oynamaktadır (150). Th17 hücreleri İL-17A ve İL-17F dışında İL-6,İL-21, İL-22 ve TNF- α da üretir.(151)

Yapılan ilk çalışmalar deneysel otoimmün ensefalit (EAE) ve RA hayvan modelleri üzerine odaklanmış ve İL-17 blokajının ve İL-17 üreten hücrelerin inhibisyonunun faydalı etkileri gözlenmiştir (152, 153). Th17 hücreler ürettiği kemokinler ve sitokinlerle organ spesifik destrüktif inflamatuvar süreçleri tetikleyerek bu hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Vitiligo patogenezinde bazı çalışmalar çeşitli sitokinlerin ve İL- 17'nin güçlü proinflamatuvar kapasitesi ile hastalığın patogenezinin çeşitli aşamalarına katıldığını düşündürmüştür.

Swope ve ark.larının yaptığı çalışmada İL-1,TNF- α ve İL-6'nın melanosit proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Daha önce yapılan vitiligolu hastalardaki sitokin ekspresyonu ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir (154). Yu ve ark.ları İL-6 ve İL-8 üretiminde anlamlı bir artmayla birlikte TNF- α ve İFN- γ 'ı azalmış olarak bulmuşlardır ve İL-6'nın melanositik sitotoksitede önemli bir rolü olduğunu düşünmüşlerdir (155).

Vitiligolu hastaların İL-4 ve İL-10 doku düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada İL-10'un hastalığın süresiyle vitiligolu grupta İL-10'un azaldığı görülmüş, bu yüzden İL-10'un vitiligonun başlangıç döneminde rolü olduğu ama bu sitokinin inhibitör fonksiyonunun zamanla azaldığı düşünülmüştür (156).

Serum İL-2 reseptör konsantrasyonunun vitiligolu hastalarda azaldığı da arttığı da bildirilmiştir.(157,158). İL-1 β , İL-6, İL-8,TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi aktif vitiligolu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olarak saptanmıştır (159). Birol ve ark.larının yaptığı çalışmada serum düzeylerinde farklılık olmamasına rağmen lezyonlu deride lezyonsuz deriye göre artmış düzeyde TNF- α saptanmıştır (160). Başka bir çalışmada hem fokal hem generalize vitiligoda serumda İL-6 artmış olarak bulunmuş, bu da İL-6'nın vitiligo patogenezindeki immünolojik olaylarda rol aldığı hipotezini desteklemiştir (158).

Moretti ve ark.ları İL-6, TNF- α ve TGF- β ile ilgili olarak çalışmış ve lezyonel deride epidermiste İL-6 ve TNF- α 'yı artmış olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada hem vitiligolu ve hem de kontrol grubunda TGF- β dokuda düşük düzeyde bulunmuştur, serum TGF- β düzeyleri ise vitiligonun tüm tiplerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (161). Khan ve ark.larının yaptığı çalışmada vitiligolu hastaların serumlarında İL-2, İL-4, İL-17 kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksektir ,TGF- β ise düşüktür (162), TGF- β 'nın melanosit aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir

(163), bu yüzden vitiligolu hastaların serumlarında yüksek düzeyde olması beklenmektedir. Ayrıca Treg hücrelerin CD8 T hücrelerinin, NK hücrelerinin ve CD4 T hücrelerinin cevaplarını inhibe etme yeteneği vardır, bu yüzden Treg hücrelerin otoimmün hastalıkların önlenmesinde önemli bir rolü olabilir. Veldhoen ve ark.ları Treg hücrelerinin varlığında naive CD4 T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşebildiğini, Treg hücrelerin yokluğundaysa Th1 yönünde diferansiye olduğunu göstermiştir (164).

İL-17 üreten Th hücreleri Th17 hücreleri olarak isimlendirilebilir. Th17 hücrelerinin TGF- β ve İL-6 varlığında gelişebildiği daha önceki çalışmalardan anlaşılmıştır. İL-17, İL-6, İL-1 β , TNF- α gibi lokal inflamatuvar medyatörlerle sinerjistik etki gösterir.

Jandus ve ark.ları 5 tane vitiligo hastasında Th17 hücrelerini araştırmış ama sağlıklı gruba göre vitiligolu hastalarda artmış düzeyde Th17 hücresi saptamamışlardır (165).

Başak ve ark.larının yaptığı çalışmada ise serum İL-17 düzeylerinin, hastalığın erken başlangıç yaşı ve tutulum olan vücut yüzey alanıyla korele olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grubunda serum TNF- β düzeylerinde farklılık bulunmamıştır (135). Vitiligolu hastalarda azalmış TGF- β düzeyleri dominant CD8 T lenfosit cevabına, azalmış Treg matürasyonuna ve bozulmuş inflamasyon inhibisyonuna neden olur bu da vitiligonun başlangıcını kolaylaştırdığını düşündürmüştür.

Otoimmün hastalıkların gelişiminde immüitenin Treg ve Th2lerden uzaklaşıp Th1 veya Th17 yolağında olması, Th1 ve Th17 lenfositlerinin vitiligo patogenezinde önemli olduğunu gösterir (166). Daha önce yapılan çalışmalar vitiligo patogenezinde değişmiş hücresel 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.

Bassiouny ve ark.larının yaptığı çalışmada Başak ve ark.larının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak vitiligolu hastalarda kontrol grubuna göre serum İL-17 düzeyleri belirgin olarak yüksektir, yine Basak ve ark.larının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak serum İL-17 düzeyleri vücut yüzey tutulum alanı ve hastalık süresiyle korele olarak yüksek bulunmuştur. Ek olarak, vitiligo lezyonlarında normal deriye göre doku İL-17 düzeyi de yüksektir. Serum sonuçlarına benzer şekilde İL-17'nin doku düzeyi ve vitiligonun süresi ve yayılımıyla uyumlu belirgin pozitif korelasyon saptanmıştır (136).

Çalışmamızda 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 3 kat yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Ayrıca vitiligo tipleri arasında da İL-23 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cinsiyetlere göre İL-23 düzeyleri karşılaştırıldığında kadın ve erkek hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Vitiligonun vücut yüzey alanı tutulumuyla İL-23 düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Vitiligolu hastalarda anogenital tutulumun varlığıyla İL-23 düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Hastalığın başlangıç yaşı ile İL-23 arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Vitiligoda hastalığın süresi ile İL-23 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde İL-23 düzeyi ile hastalığın süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Daha önce literatürde vitiligo ile serum İL-23 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmemiştir. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Vitiligolu hastalarda İL-17 düzeyinin araştırıldığı diğer çalışmaların sonuçlarına bakılarak vitiligolu hastalarda serum İL-23 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması beklenirken bizim çalışmamızda vitiligolu ve kontrol grubunda serum İL-23 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yine daha önce İL-17 ile yapılan çalışmaların sonucuna bakılarak vitiligolu hastalarda serum İL-23 düzeylerinin vücut yüzey alanı tutulumu ve hastalığın süresiyle ilişkili olarak kontrol grubuna göre yüksek olması beklenirken çalışmamızda gruplar açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İL-23 ile Th17 hücreleri arasındaki ilişkiyi gösteren kuvvetli delillerden birisi İL-23'ün aktive T hücrelerinden İL-17 salınımını arttırmasıdır (120). 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 farklılaşmanın tamamlanmasında ve kalıcı olmasında etkilidir (108). Ek olarak İL-23 proinflamatuvar efektör sitokinlerin salınımını indükleyebilir ve Th17 hücrelerinden İL-10 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayabilmektedir (121). Ancak İL-23R'in T hücrelerinde ne zaman ve hangi yoğunlukta eksprese edildiği ve bunun T hücre fonksiyonlarına etkisi net bir şekilde bilinmemektedir.

Bu yüzden daha önce yapılan çalışmalarda vitiligolu hastaların serum ve dokularında artmış Th17 hücresi ve artmış İL-17 düzeyi gösterilirken çalışmamızda vitiligolu hastalarda serum İL-23 düzeyinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark olmaması, İL-23'ün Th17 hücrelerinin farklılaşmasının başlangıç aşamasında değil, tamamlanmasında ve kalıcı olmasında etkili olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca diğer hastalıklardan farklı olarak vitiligo etyopatogenezinde Th17 hücrelerinin artışında İL-23'ten daha çok daha önce yapılan çalışmalarda görülmüş olduğu üzere İL-6 ve TNF- α artışının etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda vitiligolu hasta grubunda İL-23 düzeyleri yüksek olarak bulunsaydı İL-23'e yönelik immünoterapiler bu zor ve tedavisi dirençli olan hastalıkta umut vaat edici ve hastalığın oluşmasında ilk aşamasındaki sebebe yönelik olacaktı. Ancak İL-23'ün vitiligo etyopatogenezinde önemli olmadığını söyleyebilmek amacıyla ileride daha çok hasta ve kontrol grubuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecekte, immünoterapinin vitiligo hastalığının tedavi edilmesinde ve kontrol edilmesinde uygun bir yöntem olacağı düşünülmektedir. Th17 hücrelerini nötralize edecek ve ileride Th17 hücrelerinin artışına sebep olan sitokinlere yönelik yeni tedaviler bu dirençli hastalıkta umut vaat edebilir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen vitiligoda yakın dönemde tanımlanan yeni bir yardımcı T hücre alt tipi olan Th17 ile ilgili sitokinlerin serum düzeyleri araştırılmıştır.
- Hasta grubunun ortalama İL-23 düzeyi kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat yüksek olup hasta grubuyla kontrol grubunun İL-23 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (P:0.171).
- Hasta grubunda vitiligonun yüzey tutulum alanıyla, anogenital tutulum olmasıyla, vitiligo tipiyle İL-23 düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla P:0.904, P:0.335, P:0.354)
- Hastalarda vitiligonun başlangıç yaşı ve cinsiyetle İL-23 seviyesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P:0.956, P:0.729)
- Çeşitli vitiligo hayvan modelleri ve bazı insan çalışmaları İL-17'nin hastalığın patogenezinde önemli olduğunu desteklemiştir ancak İL-23 ile ilgili bir çalışma şu ana kadar yapılmadığından, çalışmamız bu konuda bir ilktir. Grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlar ile İL-23'ün vitiligo etyopatogenezinde önemli olmadığını söyleyebilmek için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: İnterlökin-23 otoimmün hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu düşünölen, 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 değeriendirilmesi 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 değerieleri 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 istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P:0.904$, $P:0.335$, $P:0.354$, $P:0.317$, $P:0.729$).

Sonuç: Literatürde araştırabildiğimiz kadarıyla, çalışmamız vitiligoda İL-23 serum düzeyini araştırarak 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.

Anahtar Kelimeler: İL-23, serum, vitiligo

8. 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 ($P:0.171$). We also showed that serum IL-23 levels 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.

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

9. 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; 2008:616-622.
2. Kovacs SO. Vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1998; 38: 647-66.
3. Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. Pediatric Dermatol. 1997; 60: 239-244.
4. Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. T Klin Dermatoloji 2003; 13: 4-10.
5. Bahadır S, Yaylı S. Çocuklarda Vitiligo: Epidemiyoloji ve Etyoloji. Türkderm 2006; 40: 81-6.
6. Liu JB, Li M, Yang S et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. Clin Exp Dermatol., 2005; 30(4): 327-331.
7. Bleehen SS. Disorders of Skin Colour: Textbook of Dermatology. Sixty Edition. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (ed). Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (ed). Blackwell Science Ltd, UK, London, 1998; 1753-1815.
8. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. Arch Dermatol. 1993; 129(8): 994-998.
9. Arıcan Ö, Koç K, Ersoy L. Türk popülasyonunda vitiligo. XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Poster kitabı Antalya, 2000 ; 1-119.
10. Ramrath K, Stolz W. Disorders of Melanin Pigmentation. In: Braun-Falco's Dermatology. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolf HH, Lanthaler M. 3rd. ed. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2009; 957-82.
11. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. Journal of Dermatological Science 2005; 39: 137-46.
12. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives. Pigment Cell Res. 2003; 16: 208-14.

13. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 2005; 18: 300-5.
14. Zamani M, Spaepen M, Sghar SS et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol*, 2001; 145(1): 90-94.
15. Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F. Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol*, 1993; 129(4): 408-410.
16. Finco O, Cuccia M, Martinetti M et al. Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet*, 1991; 39(1): 48-54.
17. Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. Edinburg, Mosby, 2003; 947-955.
18. Deng GY, Muir A, Maclaren NK, She JX. Association of LMP2 and LMP7 genes within the major histocompatibility complex with insulin-dependent diabetes mellitus: population and family studies. *Am J Hum Genet*, 1995; 56(2): 528-534.
19. Prahalad S, Kingsbury DJ, Griffin TA et al. Polymorphism in the MHC-encoded LMP7 gene: association with JRA without functional significance for immunoproteasome assembly. *J Rheumatol*, 2001; 28(10): 2320-2325.
20. Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997; 15(6): 845-851.
21. Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest*, 2001; 81(8): 1061-1067.
22. Arıcan Ö. Vitiligo patogenezinde immüitenin rolü. *Dermatose*, 2006; 1: 33-37.

23. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. Immunoprecipitation. J Invest Dermatol. 1983; 81(6): 540-2.
24. Harning R, Cui J, Bystryn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. J Invest Dermatol. 1991; 97(6): 1078-80.
25. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1986;15(5): 978-81.
26. Kemp EH. Autoantibodies as Diagnostic and Predictive Markers of Vitiligo. Autoimmunity 2004; 37 (4): 287–90.
27. Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P, Maclaren N. The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. Lancet. 1994; 344(8929): 1049-52.
28. Kemp EH, Gawkrödger DJ, MacNeil S, Watson PF, Weetman AP. Detection of tyrosinase autoantibodies in patients with vitiligo using 35S-labeled recombinant human tyrosinase in a radioimmunoassay. J Invest Dermatol. 1997; 109(1): 69-73.
29. Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. Br J Dermatol. 1998; 139(5): 798-805.
30. Okamoto T, Irie RF, Fujii S, Huang SK, Nizze AJ, Morton DL, Hoon DS. Antityrosinase-related protein-2 immune response in vitiligo patients and melanoma patients receiving active-specific immunotherapy. J Invest Dermatol. 1998; 111(6): 1034-9.
31. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystryn JC. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: Patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibodydependent cellular cytotoxicity. J Invest Dermatol. 1988; 90:783–9.

32. Li YL, Yu CL, Yu HS. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2000; 115(6): 969–73.
33. Ruiz-Argüelles A, Brito GJ, Reyes-Izquierdo P, Pérez-Romano B, Sánchez-Sosa S. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration. *J Autoimmun.* 2007; 29(4): 281-6.
34. Chow S, Rizzo C, Ravitskiy L, Sinha AA. The role of T cells in cutaneous autoimmune disease. *Autoimmunity* 2005; 38(4): 303–17.
35. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *Journal of Autoimmunity* 2005; 25: 63-8.
36. Namian AM, Shahbaz S, Salmanpoor R, Namazi MR, Dehghani F, Kamali-Sarvestani E. Association of interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Iranian patients. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301(1):21-5.
37. Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A. Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonları rolü. *Türkderm*, 2003; 37: 269-273.
38. Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, Monti L. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 230-3.
39. Radmanesh M, Ebrahimi E. Double syringe blistering by adding a three-way connector for grafting stable vitiligo patches. *Journal of Dermatological Treatment* 2000; 11, 43-6.
40. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med*, 2001: 1-22.
41. Baker JR Jr. Immunologic aspects of endocrine diseases. *JAMA*, 1992; 268(20): 2899-2903.
42. Riley WJ. Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res*, 1992; 38(2): 9-15.
43. Orecchia GE. Neural pathogenesis in vitiligo, Ed. SK Hann, JJ Nordlund. London, Blackwell Science, 2000; 142.

44. Chanco-Turner ML, Lerner AB. Physiologic Changes In Vitiligo. Arch Dermatol. 1965; 91(4): 390-6.
45. Karıncaoğlu Y, Doğan G. Vitiligo: Etiyopatogenez, Klinik ve Tedavi. T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21: 200-9.
46. Weedon D. Disorders of pigmentation. Skin Pathology. London, Churchill Livingstone, 2002; 321-325.
47. Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 1997; 116(1): 3-14.
48. Schallreuter KU. Biochemical theory of vitiligo: A role of pteridines in pigmentation, in vitiligo. Ed. Hann SK, Nordlund JJ. London, Blackwell Science, 2000; 151.
49. Maresca V, Roccella M, Roccella F et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. J Invest Dermatol, 1997; 109(3): 310-313.
50. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo Update. Semin Cutan Med Surg. 2009 Jun; 28(2): 86-92.
51. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1996; 35: 21-6.
52. Toker SC, Sarycaoglu H, Karadogan SK, Mistik R, Baskan EB, Tunaly S. Is there any relation between vitiligo and cytomegalovirus? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21(1): 141-2.
53. Yıldız N, Erdoğan BŞ, Çevik E, Demir M, Ergin Ş, Kaçar N ve ark. Vitiligolu hastalarda emme bülü oluşturularak CMV varlığının araştırılması. XIX. Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumu 2009 Ankara. Konuşma ve Bildiri Özetleri Kitabı; 252.
54. Behl PN, Agarwal A, Srivastava G. Etiopathogenesis of vitiligo: Are we dealing with an environmental disorder? Indian J Dermatol Venereol Leprol. 1999; 65(4): 161-7.

55. Behl PN, Kotia A, Sawal P. Vitiligo: age-group related trigger factors and morphological variants. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1994; 60(5): 275-9.
56. Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 2005; 14(4): 137-42, 144-45.
57. Hu Z, Liu JB, Ma SS et al. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol*, 2006 ; 23(2): 114-116.
58. Odom RB, James WD, Berger TG. Disturbances of pigmentation. *Andrews' Diseases of the Skin*. Ed. Odom RB, James WD, Berger TG. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 1065-1068.
59. 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(6): 460-2.
60. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone S, Cusano F, Naldi L. Vitiligo and autoimmunity: an epidemiological study in a representative sample of young Italian males. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 May 7. (Epub ahead of print)
61. Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Feb 25. [Epub ahead of print]
62. Aksoy F, Evans SE, Karaduman A. Çocukluk Çağında Vitiligo: 63 Vakanın Prospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2008; 18: 67-71.
63. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20(3): 207-10.
64. Bleehen SS, Ebling FJG, Champion RH. Disorders of skin colour. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook Dermatology*. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. London, Blackwell Scientific Publications, 1992; 1561-1622.

65. Cavallari V, Cannavo SP, Ussia AF. Vitiligo associated with metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol*, 1996; 35: 738-740.
66. Shibata T, Yamada H, Hama N, Akaogi J, Abe M, Yamasaki E, Mizoguchi M, Ozaki S. A case of concurrent vitiligo vulgaris and polymyositis. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 190-194.
67. Saarinen KA, Lestringant GG, Masouye I, Frossard PM. Actinic damage and squamous cell carcinoma in sun-exposed skin affected by vitiligo. *Br J Dermatol*, 2000; 143: 219-221.
68. Dervis E, Acbay O, Barut G, Karaoglu A, Ersoy L. Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Dermatol*, 2004; 43(3): 236-237.
69. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Disorder of hypopigmentation. *Pathology of The Skin*. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005; 993-997.
70. Homan S, Yücel A, Denli YG ve ark. Psoriasis ve vitiligo birlikteli ği. Ankara, XV. Prof. Dr. A Lütü Tat Simpozyumu kitabı 2001; 126.
71. Sayrak F, Derin T, Kutlar M. Vitiligo, lichen sclerosis et atroficus ve lipomatosis ' in birlikte görüldüğü bir olgu. XII. Prof. Dr. A. Lütü Tat Simpozyum KitabıAnkara, Ayrı Ofset, 1995; 108-109.
72. Denli YG, KarakaşM, Memişoğlu HR, Acar MA. Vitiligolu olgularda PUVA tedavisinin etkinliğı XII. Prof. Dr. A. Lütü Tat Simpozyumu KitabıAnkara, Ayrı Ofset, 1995; 33-41.
73. Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP et al. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology*, 2005; 210(1): 26-30.
74. Amato L, Gallerani I, Fuligni A et al. Dermatitis herpetiformis and vitiligo: report of a case and review of the literature. *J Dermatol*, 2000; 27(7): 462-466.
75. Grimes PE. Diseases of hypopigmentation. *Principles and Practice of Dermatology*. Ed. Sams Jr WM, Lynch PJ. New York, Churchill & Livingstone Inc, 1999; 843-859.

76. Bellet JS, Prose NS. Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(6): 633-7.
77. Kantor GR, Spielvogel RL. Pigmentary Disorders of the Skin in *Lever's Histopathology of the Skin*. Ed. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 705-13.
78. Dippel E, Haas N, Grabbe J, Schadendorf D, Hamann K, Czarnetzki BM. Expression of the c-kit receptor in hypomelanosis: A comparative study between piebaldism, naevus depigmentosus and vitiligo. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 182-9.
79. Galadari E, Mehregan AH, Hashimoto K. Ultrastructural study of vitiligo. *Int J Dermatol*, 1993; 32: 269-271.
80. LePoole IC, Vand Den Wijngaard RM, Westerhof W. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: An immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol*, 1993; 100: 816.
81. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009; 22(1): 42–65.
82. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatologic Therapy* 2008; 21: 110–7.
83. Parsad D, Kanwar AJ. Topical vitamin D3 analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22: 487–8.
84. Chiaverini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16: 137–8.
85. Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesici D. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17: 299–302.
86. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2009; 20(1): 14-8.

87. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003; 139(5): 581-5
88. Coskun B, Saral Y, Turgut D: Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2005; 15: 88-91.
89. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17(5): 262-75.
90. Prats Caelles I, Herranz Pinto P, de Ayala Casado EL, de Lucas Laguna R. Focal hypertrichosis during topical tacrolimus therapy for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22(1): 86-7.
91. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo – a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 942–5.
92. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009; 160(4): 861–3.
93. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997; 15(6): 907-19.
94. Schallreuter KU, Krüger C, Würfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PCKUS in 71 children with vitiligo. *Int J Dermatol.* 2008; 47(7): 743-53.
95. Radakovic FS, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:814-7.
96. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol-Photoimmunol Photomed.* 2003; 19(1): 1-4.
97. Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol.* 2001; 11(3): 225-9.
98. Ortel B, Tanew A, Hönigsmann H. Treatment of vitiligo with khellin and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 18: 693-701.

99. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 470-7.
100. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response and long-term follow-up in vitiligo patients treated with narrow band UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 274-8.
101. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(7): 956-63.
102. Wu CS, Hu SC, Lan CC, Chen GS, Chuo WH, Yu HS. Low-energy heliumneon laser therapy induces repigmentation and improves the abnormalities of cutaneous microcirculation in segmental-type vitiligo lesions. *Kaohsiung J Med Sci.* 2008; 24(4): 180-9.
103. Rusfianti M, Wirohadidjodjo YW. Dermatological techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006; 45(4): 411-7.
104. Suga Y, Butt KI, Takimoto R, Fujioka N, Yamada H, Ogawa H. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 518-22.
105. Gauthier Y, Surleve-Bazeille J. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 191-4.
106. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 760-9.
107. Radmanesh M. Depigmentation of the normally pigmented patches in universal vitiligo patients by cryotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14(3): 149-52.

108. Korn T, Betteli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517
109. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173
110. Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000; 14: 1693-1711
111. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*; 13: 715-725
112. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Matson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-240
113. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441:231-234
114. Betteli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238
115. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146
116. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888-898

117. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, Sallusto F, Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 639-646
118. Sato W, Aranami T, Yamamura T. Cutting edge: human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5- phenotype. *J Immunol* 2007; 178: 7525-7529
119. Nalbandian A, Crispin JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol*; 2009; 157: 209-215
120. 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: 1910-1914
121. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Cua DJ. 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: 1390-1397
122. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M; CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoklonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580-592
123. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, Shnier R, Portek IJ. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort) *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1122-1131
124. Matusevicius D, Kivisakk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, Link H. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 101-104
125. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-

wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463

126. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Pagé N, Olivenstein R, Elias J, Chakir J. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 430-438
127. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, Langer-Gould A, Strober S, Cannella B, Allard J, Klonowski P, Austin A, Lad N, Kaminski N, Galli SJ, Oksenberg JR, Raine CS, Heller R, Steinman L. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002; 8: 500-508
128. Matusevicius D, Kivisakk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, Link H. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 101-104
129. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4⁺ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- γ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261-1270
130. Fuss IJ, Becker C, Yang Z, Groden C, Hornung RL, Heller F, Neurath MF, Strober W, Mannon PJ. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 9-15
131. Nielsen OH, Kirman I, Rudiger N, Hendel J, Vainer B. Upregulation of IL-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38: 180-185
132. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-

wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463

133. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1343-1347
134. Karaderi T, Harvey D, Farrar C, Appleton LH, Stone MA, Sturrock RD, Brown MA, Wordsworth P, Pointon JJ. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case control study and meta-analysis of published series. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 386-389
135. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):256-60.
136. Bassiouny DA, Shaker O. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Apr;36(3):292-7.
137. Mason CP, Gawkrödger DJ. Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol*, 2005; 30(4): 344-345.
138. Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Cales-Quist D, Helenon R, Queneherve C, Claire RCS. Epidemiology of vitiligo in the French West Indies. *Inter J Dermatology*, 2000; 39: 18-20.
139. Philips MA, Kingo K, Karelson M, Rätsep R, Aunin E, Reimann E, et al. Promoter polymorphism -119C/G in MYG1 (12orf10) gene is related to vitiligo susceptibility and Arg4Gln affects mitochondrial entrance of Myg1. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 56.
140. Deeba F, Syed R, Quareen J, Waheed M, Jamil K, Rao H. Ctl4-4 a49g gene polymorphism is not associated with vitiligo in South Indian population. *Indian J Dermatol*. 2010; 55(1): 29-32.
141. Al-Mutairi N, Sharma AK, Al-Sheltawy M, Nour-Eldin O. Childhood vitiligo: a prospective hospital-based study. *Australas J Dermatol*. 2005; 46(3):150-3.

142. Cho SB, Kim JH, Cho S, Park JM, Park YK, Oh SH. Vitiligo in children and adolescents: association with thyroid dysfunction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr 28. [Epub ahead of print]
143. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol*, 1988;118(2): 223-228.
144. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*, 2003; 16(2): 90-100.
145. Önder M, Aksakal AB. Nöropeptitler ve dermatolojik hastalıklardaki rolleri. *T Klin Dermatoloji*, 1999; 9: 239-243.
146. Farber EM, Lanigan SW, Rein G. The role of psychoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. *Cutis*, 1990; 46(4): 314-316.
147. Farber EM, Rein G, Lanigan SW. Stress and psoriasis. Psychoneuroimmunologic mechanisms. *Int J Dermatol*, 1991; 30(1): 8-12.
148. Bystryń JC. Immune mechanisms in vitiligo. *Clin Dermatol*, 1997; 15(6): 853-861.
149. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*; 2004; 202: 96-105
150. 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: 132-146
151. Kolls JK. Th17 cells in mucosal immunity and tissue inflammation. *Semin Immunopathol*. 2010 Mar;32(1):1-2. doi: 10.1007/s00281-010-0198-8. Epub 2010 Feb 25.
152. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203: 2673-2682.

153. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171:6173-6177.
154. 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 Feb;96(2):180-5.
155. Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Wu MT, Wu CS, Wu CS. 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 Apr;108(4):527-9.
156. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, Moussai D, Gulati N, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Cohen JA, Krueger JG. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One.* 2011 Apr 25;6(4):e18907
157. Franczuk A, Szepietowski JC, Noworolska A. Serum concentrations of interleukin-2 soluble receptor (IL-2 sR) in patients with vitiligo: relationship with type and extent of the disease. *Acta Dermatovenerol Croat.*2004;12(2):71-6.
158. Tu CX, Gu JS, Lin XR. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2003 Feb;31(1):73-8.
159. Zailaie MZ. Decreased proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from vitiligo patients following aspirin treatment. *Saudi Med J.* 2005 May;26(5):799-805.
160. Birol A, Kisa U, Kurtipek GS, Kara F, Kocak M, Erkek E, Caglayan O. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006 Aug;45(8):992-3.
161. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, Fabbri P. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of

- epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res.* 2002 Apr;15(2):87-92.
162. 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 Mar;66(3):510-1. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.018.
163. Rodeck U, Bossler A, Graeven U, Fox FE, Nowell PC, Knabbe C, Kari C. Transforming growth factor beta production and responsiveness in normal human melanocytes and melanoma cells. *Cancer Res.* 1994 Jan 15;54(2):575-81.
164. Veldhoen M, Withers DR. Immunology. Innate lymphoid cell relations. *Science.* 2010 Oct 29;330(6004):594-5. doi: 10.1126/science.1198298.
165. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug;58(8):2307-17. doi: 10.1002/art.23655.
166. Weaver CT, Murphy KM. The central role of the Th17 lineage in regulating the inflammatory/autoimmune axis. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):351-2. doi: 10.1016/j.smim.2008.01.001.

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma Pelin Cengiz

Doğum Yeri ve Tarihi : Diyarbakır 1985

Medeni durumu : Evli

Adres : Ankaralılar Caddesi, Gordion Konutları, B1 Blok, 23
Numara Çayyolu/ANKARA

Telefon : 0 506 7015406

E posta : fpelinozgen@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : -

Yabancı Dil : İngilizce