

VİTİLİGO TANILI HASTALARDA İNTERFERON-GAMMA/ İNTERLÖKİN-10 ORANININ HASTALIK AKTİVİTESİ VE YAYGINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

The Relationship Between Interferon-gamma / Interleukin-10 Rate with Disease Activity and Enlargement in Vitiligo Patients

Gözde Emel GÖKÇEK¹ (0000-0003-1067-6795), Eda ÖKSÜM SOLAK² (0000-0002-1362-7801),
Demet KARTAL² (0000-0002-5502-7716), Murat BORLU² (0000-0003-0824-490X), Salih Levent ÇINAR²
(0000-0002-3708-2412)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada vitiligo hastalarının serumlarında proinflatuvar karakterde olan interferon-gamma (IFN- γ) ve antiinflatuvar karakterde olan interlökin (IL)-10 seviyeleri ve bu sitokinlerin birbiriyle olan oranı; bunların hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya klinik olarak vitiligo tanısı konulan 42 hasta ve 42 kontrol alındı. Serum IFN- γ , IL-10, antinükleer antikor (ANA), C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ölçüldü; vitiligo alan şiddet indeksi (VASI) ve vitiligo hastalık aktivite skoru (VIDA) değerleri hesaplandı ve uygun istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında IFN- γ , IL-10, ANA, CRP seviyeleri ve IFN- γ / IL-10 oranı açısından anlamlı fark bulunmadı. VASI > 200 (yaygın tutulumlu hastalar) olan hastalarla, kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p= 0,02). VIDA > 2 (son 6 ayda yeni lezyon çıkışı olan, aktif hastalar) hastalarda IL-10 seviyeleri arasında yapılan korelasyon analizinde serum IL-10 değerinin pozitif yönde etkilendiği gözlemlendi (p= 0,028; r= 0,656). Hastalık süresinin IL-10 üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde korelasyon saptandı (p= 0,034). Bu korelasyonun negatif yönde orta derecede ilişkili olduğu saptandı (r = -0,502). IFN- γ / IL-10 oranı VASI > 200 olan hastalar ile VIDA > 2 olan hastalarda kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0,04; p= 0,018).

Sonuç: Çalışmamızda en çok dikkat çeken sonuç, IL-10 seviyesinin hastalığın aktif döneminde ve yaygın tutulumlu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmasıydı. Bu çalışma, yüksek sitokin seviyelerinin, melanosit hasarının daha geniş alanlarda gözlenmesinin nedeni olduğunu ve vitiligo patogenezinde otoimmün sürecin önemli derecede katkısı olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Vitiligo ; Gama- interferon ; İnterlökin-10

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate whether the levels of interferon-gamma (IFN- γ) which have proinflammatory character, interleukin (IL)-10 which have antiinflammatory character and the ratio of these cytokines with each other are related to the prevalence and activity of the disease.

Materials and Methods: The study included 42 patients with clinically diagnosed vitiligo and 42 controls. Serum IFN- γ , IL-10, antinuclear antibody (ANA), C-reactive protein (CRP) levels were measured; vitiligo area severity index (VASI) and vitiligo disease activity score (VIDA) were calculated and appropriate statistical analyzes were performed.

Results: There was no significant difference between the patient and control groups in terms of IFN- γ , IL-10, ANA, CRP levels and IFN- γ / IL-10 ratio. There was a significant difference between IL-10 values in patients with VASI > 200 (patients with diffuse involvement) and control group (p = 0,02). In the correlation analysis between IL-10 levels in VIDA > 2 (active patients with new lesion emergence in the last 6 months), a positive effect of serum IL-10 value was observed (p = 0,028; r = 0,656). There was a correlation between the duration of disease and IL-10 (p = 0,034). This correlation was found to be moderately correlated negatively (r = -0,502). IFN- γ / IL-10 ratio was significantly higher in patients with VASI > 200 and patients with VIDA > 2 compared to control (p = 0,04; p = 0,018).

Conclusion: The most striking result in our study was that IL-10 levels were significantly higher in patients with active involvement and widespread involvement. This study demonstrated that high cytokine levels are the cause of melanocyte damage observed in larger areas and that autoimmune processes contribute significantly to the pathogenesis of vitiligo.

Key words: Vitiligo; Gama-interferon; Interleukin-10

¹Kayseri Devlet Hastanesi
Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Gözde Emel GÖKÇEK, Uzm. Dr.
Eda ÖKSÜM SOLAK, Dr. Öğr. Üyesi
Demet KARTAL, Doç. Dr.
Murat BORLU, Prof. Dr.
Salih Levent ÇINAR, Doç. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Gözde Emel GÖKÇEK
Hastanesi Dermatoloji Polikliniği,
Kayseri, Türkiye

Tel: 05544594284

e-mail:

gozdegorek89@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 15.01.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.669648

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):217-26

Bozok Med J 2020;10(1):217-26

GİRİŞ

Vitiligo değişik büyüklükte ve sayıda, keskin sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize bir deri hastalığıdır (1). Her iki cinsten eşit olarak görülmektedir. Prevalansı % 1-2 arasında olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda insidansı %0,14-8,8 aralığında bildirilmiştir (1). Türkiye’de ise bu oran %0,15-0,32 arasındadır (2). Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, sıklıkla 10-30 yaşları arasında başlar. Ailesel vakalar görülebilmekle birlikte, kalıtımı klasik Mendel paternine uymamaktadır. Vitiligolu hastaların yaklaşık olarak %20’sinin, en az bir vitiligolu birinci derece akrabası bulunmaktadır. Vitiligolu kişilerin birinci derece akrabalarında ise vitiligo gelişme riski 7-10 kat artmıştır (3).

Vitiligoyu başlatıcı veya ağırlaştırıcı çeşitli çevresel faktörler vardır. Psikojenik stres en sık başlatıcı sebep olarak gözükmektedir. Bazı hastalar, hastalığının başlangıcını iş kaybı, aile bireyi kaybı, kaza, hastalık veya bunlar gibi major stres yaratabilecek nedenlere bağlamaktadırlar (4). Vitiligoyu tetikleyebilecek bir diğer faktör de fiziksel stres, yani travmadır. Kutanoz hastalıkları olan bireylerde ‘travmatize olan etkilenmemiş deri alanlarında da lezyonların gelişmesi’ olarak tanımlanan bu olayın adı ‘Koebner fenomeni’dir. Fiziksel (yara, kesi, kaşıyarak olma), mekanik (frikasyon), kimyasal/termal (yanık ve güneş yanığı), alerjik veya iritan reaksiyonlar (kontakt dermatit, aşılama, dövme), kronik baskı, inflamatuvar dermatozlar (psoriasis) ve tedaviler (radyoterapi, fototerapi, topikal immünoterapi) gibi koebner fenomenini tetikleyen çok değişik travma çeşitleri mevcuttur.

Vitiligonun patogenezi aydınlatmak için çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve birçok farklı hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan en çok üzerinde durulanlar; nöral, otoimmün ve otositotoksik hipotezlerdir. Bu hipotezler, melanositlerin ya vitiligo patogenezi primer hedef olarak ya da daha az spesifik bir hedef olarak farklı biyolojik olayların sonucunda yıkıma uğradığını ileri sürmektedir.

Sitokinler, inflamasyonda anahtar rol oynayan ; interferon (IFN)’lar, interleükin (IL)’ler ve çeşitli koloni stimüle edici faktörleri içeren protein molekülleridir.

Sitokin imbalansı ya da eksikliği, otoimmün hastalıkların patogenezi ve şiddetinde önemli rol oynamaktadır. IL 6-8-10-12, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri, birçok otoimmün hastalıkla ilişkili bulunmuştur. IL-10, genellikle antiinflamatuvar ve immünosüpresif etkileri olan bir sitokindir. Bununla birlikte IL-10’un, son zamanlarda insan ve farelerde IFN- γ üretimini ve doğal öldürücü hücreler ile sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu artırarak, proinflamatuvar etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan, IFN- γ ’nın artmış seviyeleri apoptozisi indükler ve otoimmün mekanizmalarda melanosit hücre ölümüne neden olur. Bu çalışmanın amacı, vitiligo tanısı almış hastalarda IFN- γ gibi proinflamatuvar ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin araştırılması, sitokin düzeylerinin hastalığın aktivitesi, yaygınlığı ve süresi ile ilişkisinin belirlenmesi, sitokin seviyelerinin oranının hastalığın aktif veya stabil döneminde farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesidir. Çalışmamızda inflamatuvar hücresel cevabın tetikleyicisi olan IFN- γ ’nın vitiligolu hastalarda yüksek, antiinflamatuvar mekanizmaları düzenleyen IL-10’un ise düşük olacağı düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak; bu sitokinlerin oranı ile vitiligo şiddeti ve aktivitesi arasında ilişki olup olmadığı ve eğer ilişki varsa, bunun hastalık riskini göstermesi açısından bir immünolojik marker olarak kullanıp kullanılmayacağı araştırılmak istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine Mart 2017 ve Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran 22 kadın ile 20 erkek hasta grubu ve 21 erkek ile 21 kadın kontrol grubu olmak üzere toplam 84 gönüllü dahil edildi. Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu’ndan onay alındı. Prospektif olarak yapılan çalışmada, gönüllülere yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve hepsinin yazılı onamları alındı.

On sekiz yaş ve üzeri olan, hem vitiligolu hem sağlıklı gönüllüler için herhangi bir metabolik hastalığı ya da deri hastalığı olmayan, sitokin profilini değiştirebileceği için vitiligolu grupta son 6 ay içinde topikal ya da sistemik herhangi bir tedavi almamış hastalar ve yine sitokin profilini değiştirebileceği için hem hasta hem

de kontrol grubunda alkol ve / veya sigara kullanmayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerin ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve hasta grubunun wood ışığı muayenesi ile depigmente lezyonları görülerek, hastalık tanıları kesinleştirildi.

Hastalar yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile hikayesi, eşlik eden diğer hastalıklar, en son ne zaman tedavi aldıkları açısından sorgulandı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için vitiligo hastalık aktivite skoru (VIDA) ve yaygınlığını değerlendirebilmek amacıyla ise vitiligo alan şiddet indeksi (VASI) değerleri hesaplandı. Çalışma kapsamındaki 84 gönüllüden IFN- γ ve IL-10 için serum örneği alındı ve inflamatuvar süreci göstermede katkısı olabileceği düşünülerek C-reaktif protein (CRP) ve otoimmün süreci göstermeye katkıda bulunabileceği düşünülerek antinükleer antikor (ANA) değerleri de ölçüldü. IFN- γ ve IL-10 ölçümü için, Elabscience marka USA menşeli Human ELISA kitleri kullanıldı. Kullanılan ELISA kitinin çalışma prensibi, sandviç ELISA metodu şeklindeydi.

Tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, ortanca, standart sapma ve sayı ile yüzde kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği görüldü. İki bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması için, veriler normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması için ise, veriler normal dağılmadığı için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon hesaplamaları, sayısal değerler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon katsayısı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olacak şekilde kabul edildi ve istatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda vitiligo tanısı alan, yaşları 18 ile 64 (ortalama yaş 38 ± 4) arasında değişen 42 hasta ve yaşları 20 ile 53 (ortalama yaş 41 ± 5) arasında değişen 42 kontrol toplam 84 gönüllü değerlendirildi. Hasta grubunun 22'si kadın (%52,3), 20'si erkek (% 47,7), kontrol grubunun ise 21'i kadın (%50), 21'i erkek (%50) ti. Hastaların 3 tanesinde (%7,14) birinci derece akrabada vitiligo öyküsü mevcuttu. Hastalık süreleri

erkeklerde ortalama 41 ay, kadınlarda ortalama 32 ay olmak üzere, genel hasta popülasyonunda 36 ay idi. Ortalama hastalık süresi, kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılıkta değildi ($p=0,889$).

Hasta grubunda serum IFN- γ median değeri $278.4 \pm 199,5$; kontrol grubunda ise $204.3 \pm 163,87$ olarak ölçüldü. Hasta grubundaki IFN- γ median değeri, kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,200$) (Tablo 1). Serum IFN- γ ve vitiligo yaygınlığını gösteren VASI değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü ($p=0,539$). Bununla birlikte, IFN- γ ve hastalık aktivitesini gösteren VIDA değerleri arasında da korelasyon olmadığı görüldü ($p= 0,068$) (Tablo 2). VASI ve VIDA değerleri ile IFN- γ arasında beklenen korelasyon gözlenmediği için, VASI > 200 olan (yaygın tutulumlu hastalar) ve VIDA > 2 olan (hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalar) ile yapılan analizler tekrarlandı. VASI > 200 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında IFN- γ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,899$). VIDA > 2 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IFN- γ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,675$). VASI > 200 ve VASI < 200 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak, IFN- γ ile yapılan analizler tekrarlandı. Serum IFN- γ değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0,484$). VIDA > 2 ve VIDA < 2 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak, IFN- γ ile yapılan analizler tekrarlandı. Serum IFN- γ değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,508$). VASI > 200 , VASI < 200 olan hastalar ve kontrol grubunda IFN- γ düzeyleri analiz edildiğinde, üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,804$) (Tablo 3). VIDA > 2 , VIDA < 2 olan hastalar ve kontrol grubu arasında IFN- γ düzeyleri analiz edildiğinde, üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0,804$) (Tablo 4). Serum IFN- γ ile VASI ($p= 0,539$) ve VIDA ($p= 0,068$) arasında ise korelasyon analizinde ilişki saptanmadı (Tablo 2). Hastalık süresinin, serum IFN- γ üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildi ve bu parametrelerin birbiriyle korele olmadığı görüldü ($p= 0,248$) (Tablo 5). Hasta grubunda serum IL-10 median değeri $17.35 \pm 14,33$; kontrol grubunda ise IL-10 median değeri $37.5 \pm 20,06$ olarak ölçüldü. Kontrol grubunda IL-10 median değeri, hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen,

bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,200$) (Tablo 1). Serum IL-10 ve VASI değerleri arasında ise korelasyon olduğu görüldü ($p = 0,031$). Bu korelasyonun, negatif yönde orta düzeyde ilişkili olduğu bulundu ($r = -0,509$) (Tablo 2). Serum IL-10 ve VIDA değerleri arasında ise korelasyon olmadığı görüldü ($p = 0,079$) (Tablo 2). VASI > 200 (yaygın tutulumlu hasta) olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,02$). VIDA > 2 (hastalığı son 6 aydır aktif olan hasta) olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,097$). VASI > 200 ve VASI < 200 olan hastalar iki gruba ayrılarak yapılan analizler tekrarlandığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,103$). VIDA > 2 ve VIDA < 2 olan hastalar iki gruba ayrılarak yapılan analizler tekrarlandığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,706$). VASI > 200, VASI < 200 olan hastalar ve kontrol grubunda IL-10 düzeyleri değerlendirildiğinde, üç grup arasında IL-10 değerleri arasında ise anlamlı farklılık bulundu ($p = 0,011$) (Tablo 3). VIDA > 2, VIDA < 2 olan hastalar ve kontrol grubunda IL-10 düzeyleri analiz edildiğinde, üç grup arasında IL-10 değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,026$) (Tablo 4). VASI ve VIDA değerleri ile IL-10 değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde, VASI değerleri arttıkça IL-10'un negatif yönde etkilendiği gözlemlendi ($p = 0,031$; $r = -0,509$). Bununla birlikte, VIDA değeri 2 ve üzeri olan, yani hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalarda da, serum IL-10 değerinin pozitif yönde etki etkilendiği gözlemlendi ($p = 0,028$; $r = 0,656$) (Tablo 2). Hastalık süresi ile IL-10 değerleri arasında korelasyon saptandı ($p =$

$0,034$). Bu korelasyonun negatif yönde orta derecede ilişkili olduğu gözlemlendi ($r = -0,502$) (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubunda, IFN- γ / IL-10 oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,014$). Hasta grubunda VASI ile IFN- γ / IL-10 oranı arasında korelasyon analizi yapıldığında, korelasyon olmadığı görüldü ($p = 0,539$) (Tablo 2). VIDA değerleri ile IFN- γ / IL-10 oranı arasında da korelasyon olmadığı görüldü ($p = 0,809$) (Tablo 2). VASI > 200 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranında anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,04$). VIDA > 2 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranı arasında ise anlamlı farklılık bulundu ($p = 0,018$). VASI > 200 ve VASI < 200 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak tekrarlanan analizlerde, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,104$). VIDA > 2 ve VIDA < 2 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak tekrarlanan analizlerde, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranlarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,688$). Hastalık süresinin IFN- γ / IL-10 üzerine etkisi olup olmadığı da değerlendirildi ve bu parametrelerin birbiriyle korele olmadığı görüldü ($p = 0,915$) (Tablo 5). Hasta ve kontrol grubunda, otoimmünite parametrelerinden olan ANA da çalışıldı. Her iki grupta da ANA (+)'liği %12 olarak bulundu, gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Hasta grubunda, CRP median değeri $2,08 \pm 2,98$, kontrol grubunda ise $1,65 \pm 3,04$ olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,195$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında IFN- γ , IL-10 ve CRP değerleri

	Hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ssp$	p
IFN- γ	278,4(39,5-662,5) 300,39 \pm 199,5	204,3(36,2-532,6) 249 \pm 163,87	0,200
IL-10	17,35(10,5-69,7) 21,89 \pm 14,33	37,5(10,7-81,8) 37,49 \pm 20,06	0,200
CRP	2,08(0,28-11,40) 2,93 \pm 2,98	1,65(0,24-12) 2,64 \pm 3,04	0,195

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; CRP: C-reaktif protein

Tablo 2. Hasta grubunda VASI, VIDA skorları ile serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin korelasyon analizi

	IFN- γ		IL-10		IFN- γ / IL-10	
	r	p	r	p	r	p
VASI	-0,119	0,539	-0,509	0,031	0,252	0,313
VIDA	0,343	0,068	0,425	0,079	0,061	0,809
VASI>200	-0,282	0,193	-0,407	0,167	-0,109	0,723
VIDA>2	0,382	0,131	0,656	0,028	-0,202	0,551

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; VASI: vitiligo alan şiddet indeksi; VIDA: vitiligo hastalık aktivite skoru

Tablo 3. VASI<200, VASI>200 olan hasta ve kontrol grubunda serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin karşılaştırması

	VASI<200 hasta Medyan(min- max) $\bar{x} \pm ss$	VASI>200 hasta Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	p
IFN- γ	173,10(20,1- 562,7) 215,30 \pm 199,78	213,80(16,4-706) 270,50 \pm 216,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,140	0,804
IL-10	18,70(15,1-69,7) 33,14 \pm 23,56	16,20(10,5-30,7) 17,56 \pm 5,74	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,147	0,011
IFN- γ /IL-10	11,28(2,52-16,76) 9,20 \pm 6,33	16,50(1,44-47,66) 19,43 \pm 13,21	7,22(0,81-36,94) 8,105 \pm 7,07	0,016

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; VASI: vitiligo alan şiddet indeksi

Tablo 4. VIDA<2, VIDA>2 olan hasta ve kontrol grubunda serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin karşılaştırması

	VIDA<2 hasta Medyan(min- max) $\bar{x} \pm ss$	VIDA>2 hasta Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	p
IFN- γ	179,15(20,1- 520,3) 214,51 \pm 171,73	213,80(16,4-706) 290,54 \pm 234,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,140	0,804
IL-10	17,10(13,9-19,1) 16,5 \pm 1,93	18,70(10,5-69,7) 25,32 \pm 17,71	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,147	0,026
IFN- γ /IL-10	12,78(2,59-30,43) 14,33 \pm 10,34	16,24(1,44-47,66) 18,03 \pm 13,90	7,22(0,81-36,94) 8,105 \pm 7,07	0,044

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; VIDA: vitiligo hastalık aktivite skoru

Tablo 5. Hastalık süresi ile serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin korelasyon analizi

	Hastalık süresi	
	r	p
IFN-γ	-0,221	0,248
IL-10	-0,502	0,034
IFN-γ / IL-10	-0,027	0,915

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin

TARTIŞMA

Çalışmamızda yaptığımız sitokin düzeyleri ölçümlerinin sonucunda, IFN- γ 'nın vitiligo lezyonlarının yaygınlığı ile de, hastalığın aktivitesi ile de ilişkili olmadığı sonucuna vardık.

Ala ve arkadaşları (ark.), 130 vitiligolu hasta ve 150 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, son 3 ay içinde sadece sistemik tedavi almayan vitiligolu hastaları çalışmaya dahil etmişler ve hasta grubunda IFN- γ seviyelerini kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulmuşlar (5). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda IFN- γ seviyelerinde fark saptamadık. Bunun nedeni, son 6 ay içinde hem topikal ya da hem de sistemik tedavi almış hastaları dahil etmediğimizden dolayı olabilir. Bununla birlikte, aktif vitiligo hastalarında stabil durumdaki hastalara kıyasla, artmış IFN- γ seviyesi gözlemlenmişler. Fakat hastalık aktivitesini bizim çalışmamızdaki gibi VIDA hesaplayarak ölçmek yerine, son 6 ay içinde lezyon çıkışı tarifleyen hastaları 'aktif', son 6 ay içinde lezyon çıkışı tariflemeyen hastaları ise 'stabil' olarak kabul etmişler.

Başka bir çalışmada, 517 vitiligolu hasta ve 881 kontrol grubunda, hem IFN- γ gen polimorfizmi çalışılmış, hem de serumdan ELISA tekniği ile IFN- γ düzeyi ölçülmüş. Hasta grubu, son 6 aydır yeni lezyon çıkışı olanlar 'aktif'; son 6 aydır yeni lezyon çıkışı olmayanlar 'stabil' olarak iki gruba ayrılmış (6). Hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede yüksek IFN- γ konsantrasyonları bulunmuş. Aynı zamanda aktif vitiligosu olan hastalarda, stabil vitiligosu olan hastalara kıyasla, anlamlı derecede yüksek IFN- γ düzeyleri bulunmuş. Bu iki sonuç da bizim sonuçlarımızdan farklı olmakla birlikte, hastaların tedavi alıp almadığı

belirtilmemiş, ayrıca hasta ve kontrol grubunda alkol ve sigara kullanımı dışlama kriteri olarak kullanılmamış, bu nedenle farklı sonuçlar elde etmiş olabiliriz.

Singh ve ark.'nın 90 vitiligolu hasta ve 90 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada ise, hastaların tedavi durumları sorgulanmamış, sadece otoimmün hastalığı ya da deri hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve hasta grubunda IFN- γ düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. IFN- γ düzeyi düşüklüğü, vitiligoda bilinmeyen bir antijene karşı zayıf hücre immünitesi olması şeklinde yorumlanmış (7).

Thembre ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise çalışmaya üç grup alınmış. Grup 1'de , 60 aktif- 20 stabil vitiligo hastası; grup 2'de, darbant uvb ile tedavi edilmiş 25 vitiligo hastası; grup 3'de, 70 sağlıklı kontrol bulunmaktaymış (8). Gruplar arasında, IL-10, IL-13, IL-17A ve transforming growth factor- β 1 konsantrasyonlarında anlamlı farklılık bulunmuş ancak IL-2 ve IFN- γ için, bizim çalışmamıza benzer şekilde, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiş. Ayrıca grup 1 'deki aktif ve stabil vitiligo hastaları arasındaki serum sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında, IL-2 ve IL 17A haricinde, anlamlı farklılık bulunamamış. Mitra ve ark.'nın, aktif vitiligolu hastalarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, oksidatif hasar belirteçleri ve dolaşımdaki sitokinlerin varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yaptıkları bir çalışmada; aktif vitiligolu hastalarda, birçok proinflamatuvar (IL-6, TNF- α , IL-1beta, IFN- γ ve IL-8) ve bazı antiinflamatuvar / immün düzenleyici (IL-5 ve IL-10) sitokinlerde artış olduğunu saptanmış (9). Çalışmanın en önemli sonucu olarak da, IFN- γ ve IL-10 seviyelerinin; ROS üretimi, hasar belirteçleri ve serbest radikal süpürme kapasitesi ile tutarlı bir şekilde korele olduğunu gösterilmiş.

Yang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, aktif vitiligoda deride çok sayıda infiltrate IFN- γ (+) hücreleri ve CD8 (+) T hücreleri tespit edilmiş. Vitiligo hastalarının periferik kan mononükleer hücreleri arasında, IFN- γ ekspresyon eden CD8 (+) sitotoksik T lenfositlerin genetik analiz örneklerinde belirgin geniş bant yapısı kaydedilmiş ve bu durum, aktive sitotoksik T lenfositlerinin, aktif vitiligoda, artmış IFN- γ 'nın ana kaynağı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (10).

Çalışmamızda kontrol grubunda IL-10 median değeri, hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubunda VASI ve VIDA değerleri ile IL-10 değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise, VASI değerleri arttıkça, IL-10'un negatif yönde etkilendiği gözlemlendi. Bu sonuç, IL-10'un antiinflamatuvar etkisinin, IFN- γ 'nın proinflamatuvar etkisi karşısında zayıf kalması ve bunun sonucunda vitiligo lezyonlarının yaygınlaşarak, VASI değerlerinin yüksek olmasına sebep olması şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte, VIDA değeri 2 ve üzeri olan, yani hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalarda da, serum IL-10 değerinin pozitif yönde etkilendiği gözlemlendi. Hastalık süresi ile IL-10 seviyesi arasında negatif korelasyon saptanması da benzer bir sonuçtu. Bilindiği gibi IL-10, genellikle antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkileri ile bilinen bir sitokindir. Fakat son çalışmalarda, insan ve farelerde hem IFN- γ üretimini artırarak hem de doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu artırarak, proinflamatuvar etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda, VIDA değerleri yüksek olan hastalarda IL-10'un yüksek olması, bu sitokinin yüksek seviyelerdeyken, proinflamatuvar karakter kazanabileceğini destekler nitelikte bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Ala ve ark.'nın çalışmasında; hasta ve kontrol grubu arasında, IL-10 seviyeleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuş. Çalışmamızda istatistiksel olarak farklılık saptanmamasına rağmen, Ala ve ark.'ninkine benzer şekilde, kontrol grubunda IL-10 değeri yüksek bulunmuştur (5). Bizim hasta ve kontrol grubumuz arasındaki IL-10 median değerleri arasında sayısal olarak fark fazla olmasına rağmen, örneklem sayımız az olduğu için, istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamış olabiliriz.

Shi ve Erf, aktif vitiligo lezyonlarında T düzenleyici hücrelerin işlevselliği ve proliferasyonunun, IL-10'un fizyolojik indükleyicisinin azalmasından dolayı olduğunu öne sürmüşlerdir (12). Erken ve aktif Smyth line vitiligo (SLV)'de artmış lökosit infiltrasyonuna, özellikle IFN- γ , IL-10 ve IL-21 ekspresyon seviyeleri artışının eşlik ettiğini bulmuşlardır. IL-4 ve IL-17'nin düşük ekspresyonu olmasının, SLV patogeneğinde Th2 ve Th17 hücrelerinin ön planda rol oynamasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak da, SLV patogeneğinde, özellikle IFN- γ ekspresyonunun, IL-10 ve IL-21'deki paralel artışlarla, özellikle de SLV'nin erken ve aktif aşamaları sırasında güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve vitiligonun Th1 polarize bir otoimmün hastalık olduğunu düşünmüşlerdir.

Başak ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızın aksine, vitiligolu hastaların serum IL-10 konsantrasyonları, kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (13). Onlar da bizim gibi, verilerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasını, hasta ve kontrol grubu sayısının az olmasına bağlamışlardır.

Thembre ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yine çalışmamızın aksine; serum IL-10 ve IL-13 konsantrasyonlarını, yaygın vitiligosu olan grup 1 ve darbant-uvb ile tedavi edilen grup 2'yi, sağlıklı kontrollerden oluşan grup 3 ile karşılaştırdıklarında; grup 1 ve 2'de kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olarak bulunmuşlardır (8). Aydınöz ve ark.'nın, 105 vitiligo hastası ve 211 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada ise, yine çalışmamızın aksine, IL-10 seviyeleri hasta grubunda belirgin derecede yüksek bulunmuştur (14). Fakat hastalar çalışmaya dahil edilirken, VASI ve VIDA değerleri dikkate alınmamıştır. Eğer, VIDA ve VASI skorları yüksek olan hastalar çalışmaya daha çok dahil edildiyse; IL-10 değeri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş olabilir.

Taher ve ark., 20 vitiligo hastası ile yaptıkları çalışmada; son 4 hafta içinde herhangi bir topikal tedavi almamış hastalara, topikal takrolimus tedavisi vermişler. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında, vitiligolu deriden punch biyopsi yaparak, dokudan IL-10 seviyelerini ölçmüşler (15). Tedavi sonrası hastaların IL-10

seviyesinde, istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlar ve hem takrolimus tedavisinin etkin bir tedavi olduğu sonucuna ulaşmışlar, hem de IL-10'un vitiligodaki Th1 sitokin profilindeki antiinflamatuvar yerine dikkat çekmişler. Çalışmamızda IFN- γ / IL-10 oranının immünolojik bir marker olarak kullanılabilirliğini analiz etmeyi ve bu oranın hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamıştık. Bu oranı, hasta ve kontrol grubunda karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptayamadık. Fakat VASI >200 olan hastalar ile VIDA >2 olan hastalarda kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca IFN- γ / IL-10 oranı, hastalık aktivitesi, yaygınlığı ve süresi ile korele değildi. Serum IFN- γ ile IL-10 değerleri arasında da, hasta grubunda pozitif korelasyon yoktu. Bu bulgu, IL-10 seviyesinin hastalık sürecinde değişken bir seyir gösterdiğini düşündürmektedir.

Ala ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, IFN- γ / IL-10 oranı, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (5). Bu oran ile hastalık süresi arasında da pozitif korelasyon saptamışlar. Aynı zamanda çalışma sonucundaki bulgulara dayanarak, IFN- γ / IL-10 oranının, vitiligo hastalarının, etkilenmemiş kardeşlerinden yüksek riskli bireyleri tanımlamak için immünolojik bir belirteç olarak kullanılabilme olasılığı yönünden araştırılabileceği fikrini ortaya atmışlardır. Çalışmalarında IL-10 ve IFN- γ konsantrasyonları arasında hasta grubunda pozitif korelasyon izlenirken, kontrol grubunda izlenmemiş. Benzer şekilde, aktif vitiligo hastaları, IL-10 ve IFN- γ konsantrasyonları için pozitif bir korelasyon sergilemiş, ancak stabil vitiligo hastaları sergilememişler.

IFN- γ konsantrasyonundaki ve IFN- γ / IL-10 oranındaki yükseklik; toplumsal alışkanlıklara bağlı olarak, sigara ve alkol tüketiminin artmış inflamatuvar cevaba sebep olabileceğinden dolayı olabilir. Toplumumuzda, sigara tüketiminde belirgin fark olmasa da, yurtdışı ülkelere kıyasla alkol tüketimi daha az olduğu için, IFN- γ düzeyi yurtdışı çalışmalardan farklı şekilde ölçülmüş olabilir. Shi ve ark.'nın SLV modelinde yaptığı çalışmada ise, IFN- γ 'nın artışıyla, IL-10'un artışı arasında pozitif korelasyon saptanmış (12). Bu artışa; anti-inflamatuvar sitokin IL-10 miktarının, melanosit yıkımından sorumlu olayların proinflamatuvar kaskadını kontrol etmek

için yetersiz kalabilecek; proinflamatuvar etkinin bir karşılığı olabileceği yorumunu getirmişlerdir.

Çalışmamızda hastalık süresinin, IFN- γ ve IL-10 düzeyiyle korelasyon analizi yapıldığında; IFN- γ ile korelasyon saptanamazken, IL-10 ile korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu korelasyonun, negatif yönde olduğu, yani hastalık süresi uzadıkça, IL-10 serum seviyesinin azaldığı görüldü. VIDA > 2 olan, yani aktif vitiligosu olan hastalarda ise IL-10 değerlerinde pozitif yönde korelasyon gözlenirken, VASI değeri ile IL-10 değerleri arasında ise negatif yönde korelasyon izlendi. Bu sonuçlar, IL-10'un Shi ve ark.'nın yaptıkları çalışmadan elde ettikleri sonuçlara benzer şekilde, anti-inflamatuvar sitokin IL-10 miktarının, melanosit yıkımından sorumlu olayların proinflamatuvar kaskadını kontrol etmek için yetersiz kalabilecek, proinflamatuvar etkinin bir karşılığı olarak yorumlanabilir.

Ala ve ark.'nın çalışmasında ise, hastalık süresiyle IFN- γ ve IFN- γ / IL-10 oranı ile pozitif bir korelasyon gözlemlenmiş ancak IL-10 seviyeleri ile korelasyon gözlemlenmemiş (5). Ancak hastalık yaygınlığı ile bu sitokinlerin korelasyonu arasında ise herhangi bir analiz yapmamışlardır.

Thembre ve ark. da, çalışmamıza benzer şekilde, grup 1'deki sitokin konsantrasyonunu, total hastalık süresi ile karşılaştırdıklarında; serum IL-2, IL-10 ve IL-13'ün, toplam hastalık süresi ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlar (8). IFN- γ değerleri ile hastalık süresi arasında ise korelasyon analizi yapmamışlar. Yine grup 1'deki hastalarda vücut tutulum yüzdesi ile serum sitokinleri arasında korelasyon saptamamışlar. Ayrıca, tedavi edilmemiş aktif ve stabil vitiligo hastaları arasında, serum sitokin konsantrasyonu ile vücut yüzey alanı yüzdesi arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlar.

Başak ve ark.'nın çalışmasında ise, IL-10 ve IFN- γ serum seviyeleri, etkilenen vücut yüzdesi ile korele bulunmamış, fakat bu çalışmada da hastalık yaygınlığını belirlemek için VASI skorlaması değil, Thembre ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi vücut tutulum yüzdesi kullanılmıştır (13).

Çalışmamızda, serum ANA (+)'liği de değerlendirildi, fakat iki grupta da aynı oranda (% 12) pozitiflik saptandı ve vitiligo için immünolojik bir belirteç olarak kabul edilemeyeceği düşünüldü.

Kasumagic- Haliloviç ve ark.'nın bizim çalışmamıza benzer şekilde, 40 sağlıklı kontrol ve 40 vitiligo hastasında yaptıkları çalışmada; hasta grubunda 7 kişide (%17), kontrol grubunda 2 kişide (%5) ANA (+)'liği saptamışlar ve bu farkı önemsiz kabul etmişler (16). ANA'nın rutin klinik uygulamada sınırlı bir tanı aracı olduğunu düşünmüşler.

Farrokhi ve ark.'nın, 55 vitiligolu hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada ise; ANA (+)'liği, hasta grubunda % 7.3, kontrol grubunda ise % 1.7 olarak bulunmuş ve bu oranların farklılığı önemsiz olarak kabul edilmiş (17).

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olaylar sonucunda artmış olan sitokinlerin (başlıca IL-6) etkisiyle karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, CRP, haptoglobin, komplemanlar, serüloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir. CRP, hem inflamatuvar, hem de antiinflamatuvar etki gösterir. Hangi etkinin daha baskın olduğu bilinmemektedir. İnflamatuvar etkileri arasında, makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını arttırması sayılabilir. Bu etkileri ile CRP doku hasarını arttırabilir. Antiinflamatuvar etkisini ise, esas olarak nötrofillerin damar duvarına adezyonunu azaltıp, inflamasyon bölgesine geçişini engelleyerek yapar. CRP, aynı zamanda hücrelerin apoptozunda da rol oynayıp, antiinflamatuvar etki gösterir. CRP eksikliğinde apoptozda bozukluk olup, otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür (18). Biz de bu bilgilerden yola çıkarak, vitiligo seyri sırasında CRP'nin kan düzeyinde hasta ve kontrol grubunda farklılık olup olmadığına baktık, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. CRP, birçok enfeksiyöz patolojiden etkilenebileceği için, metabolik ve diğer dermatolojik hastalığı olan hastaları çalışmaya almamış olsak da, klinik bulgu vermeyen enfeksiyöz hastalıkları dışlayamamış olabiliriz. Aynı zamanda örneklem sayımız da, hipotezimizi doğrulamak için

yetersiz kalmış olabilir. Literatürde, vitiligo ile diğer birçok serum parametresinin ilişkisiyle ilgili yapılmış pek çok çalışma mevcut olmakla birlikte, CRP düzeyi ve vitiligo ilişkisini araştıran başka çalışma henüz yoktur. Bu nedenle daha geniş bir örneklem alınarak ve CRP'yi etkileyebilecek diğer patolojiler dışlanarak, yeni bir çalışma düzenlenebilir.

Bu çalışmada hasta sayısının az olması, IFN- γ ve IL-10 düzeylerine dokuda bakılamaması, çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bu nedenle geniş hasta popülasyonları ile yapılan çok merkezli, geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen çalışmamızda, IL-10 seviyesi, hastalığın aktif döneminde ve yaygın tutulumu olan hastalarda, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da, yüksek sitokin seviyelerinin, melanosit hasarının daha geniş alanlarda gözlenmesinin nedeni olduğunu ve vitiligo patogenezinde otoimmün sürecin önemli derecede katkısı olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB. Hypomelanoses and hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, USA, McGraw-Hill, 2003; 836-881.
2. Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 2003; 13: 4-10.
3. Rebat M, Sumayah J. Vitiligo. In: Fitzpatrick, ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill 2008 ;616-22.
4. Aksungur V, Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O. Dermatoloji 1-2. 3.baskı; İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2008;1465-73.
5. Ala Y, Pasha MK, Rao RN et al. Association of IFN- γ : IL-10 Cytokine Ratio with Nonsegmental Vitiligo Pathogenesis. Hindawi Publishing Corporation Autoimmune Diseases 2015. doi: 42349010.1155/2015/42349.
6. Dwivedi M, Laddha NC, Shah K et al. Involvement of Interferon-Gamma Genetic Variants and Intercellular Adhesion Molecule-1 in Onset and Progression of Generalized Vitiligo. Journal of Interferon & cytokine research, Volume 33, Number 11, 2013. doi: 10.1089/jir.2012.0171
7. Singh S et al, Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- α , and IFN γ in Vitiligo patients. Indian J Dermatol. 2012 Jan-Feb; 57(1): 12-1. doi: 10.4103/0019-5154.9266
8. Tembhe MJ, Sharma VK, Sharma A, Chattopadhyay P, Gupta S. T helper and regulatory T cell cytokine profile in active, stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry, 13 May 2013,

424:27-32. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.005

9. Mitra S, De Sarkar S, Pradhan A, Pati AK, Pradhan R, Mondal D, Sen S, Ghosh A, Chatterjee S, Chatterjee M., Levels of oxidative damage and proinflammatory cytokines are enhanced in patients with active vitiligo. 2017 Dec;51(11-12):986-994. doi: 10.1080/10715762.2017.1402303.
10. Yang L, Wei Y, Sun Y, Shi W, Yang J, Zhu L, Li M, Interferon-gamma Inhibits Melanogenesis and Induces Apoptosis in Melanocytes: A Pivotal Role of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes in Vitiligo, *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 664–670. doi: 10.2340/00015555-2080
11. Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, Roncarolo MG, The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells, *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Dec;129(4):263-76. doi: 10.1159/000067596
12. Shi F, Erf FG, IFN-gamma, IL-21 and IL-10 co-expression in evolving autoimmune vitiligo lesions of Smyth line chickens, *J Invest Dermatol*. 2012 March; 132(3 0 1): 642–649. doi:10.1038/jid.2011.377.
13. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, et al. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(2):256–60. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.048
14. Aydingöz IE, Kanmaz-Özer M, Gedikbaşı A, Vural P, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M., The combination of tumour necrosis factor- α -308A and interleukin-10 -1082G gene polymorphisms and increased serum levels of related cytokines: susceptibility to vitiligo, *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jan;40(1):71-7. doi: 10.1111/ced.12446. Epub 2014 Oct 4.
15. Taher ZA, Lauzon G, Maguiness S, Dytoc MT, Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus, *British Journal of Dermatology*, 2006. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09217.x
16. Kasumagic-Halilovic E, Ovcina-Kurtovic N, Jukic T, Karamehic J, Begovic B, Samardzic S, Vitiligo and autoimmunity. *Med Arch*. 2013;67(2):91-3. doi: 10.5455/medarh.2013.67.91-93
17. Farrokhi S, Hojjat-Farsangi M, Noohpisheh MK et al. Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19(6): 706-711. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01295.x
18. Gershov D, Kim S, Brot N, et al. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-64. doi: 10.1084/jem.192.9.135