

Vitiligoda Dinamik Tiyol/Disülfid Homeostazın Rolü

Role of Dynamic Thiol/Disulfide Homeostasis in Vitiligo

Bilal İLANBEY¹  Emine Müge ACAR² 

ÖZ

Amaç: Vitiligo, melanositlerin progressif yıkımı sonucu oluşan pigment kaybı bozukluğudur. Melanosit kaybının patofizyolojisi günümüzde tam olarak çözülememiştir. Nedenler arasında oksidatif stres de yer almaktadır. Dinamik tiyol/disülfid homeostazı vücudun oksidan-antioksidan dengesinin önemli bir belirteçidir. Bu çalışmada vitiligo hastalarında sağlıklı bireylere göre tiyol/disülfid dengesini değerlendirdik.

Araçlar ve Yöntem: Vitiligolu 64 hasta ile 34 sağlıklı bireyin serumunda total tiyol ve native tiyol düzeyleri ile paraoxonaz I (PON1) aktivitesi spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum disülfid düzeyleri ise hesaplamayla bulundu.

Bulgular: Vitiligolu hastaların serumunda sağlıklı kişilere göre total ve native tiyol düzeyleri yüksekti (her ikisi de $p<0.001$). Serum disülfid düzeylerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Vitiligolu hastalarda tiyol/disülfid dengesinin yönü tiyol yönüne kaymıştır. Tiyol artışı hastalığın patofizyolojisinde görülen melanin kaybının sorumlusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: oksidatif stres; tiyol/disülfid homeostazisi; vitiligo

ABSTRACT

Purpose: Vitiligo is a disorder of pigment loss caused by the progressive destruction of melanocytes. The pathophysiology of melanocyte loss has not been fully elucidated today. Oxidative stress is also among the causes. Dynamic thiol/disulfide homeostasis is an essential indicator of the body's oxidant-antioxidant balance. In this study, we evaluated the thiol/disulfide balance in vitiligo patients compared to healthy individuals.

Materials and Methods: Total thiol and native thiol levels and paraoxonase I (PON1) activity were measured using a spectrophotometric method in the serum of 64 patients with vitiligo and 34 healthy individuals. Serum disulfide levels were calculated by calculation.

Results: Total and native thiol levels were higher in the serum of patients with vitiligo compared to healthy individuals (both $p<0.001$). There was no statistically significant difference in serum disulfide levels between the two groups.

Conclusion: The thiol/disulfide balance direction has shifted to the thiol direction in patients with vitiligo. Thiol increase may be responsible for the loss of melanin seen in the pathophysiology of the disease.

Keywords: oxidative stress; thiol/disulfide homeostasis; vitiligo

Gönderilme tarihi: 23.05.2021; Kabul edilme tarihi: 07.10.2021

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye.

²Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Kırşehir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Bilal İlanbey, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye.
e-posta: bilalilanbey@hotmail.com

Makaleye atf için: İlanbey B, Acar EM. Vitiligoda dinamik tiyol/disülfid homeostazın rolü. Ahi Evran Med J. 2022;6(1):93-97. DOI:10.46332/aemj.941512

GİRİŞ

Vitiligo, tüm dünyada yaklaşık %0.5'lik bir prevalansa sahip genetik, çevresel faktörler, metabolik ve immün değişikliklerin sonucu oluşan depigmente alanlarla karakterize bir deri hastalığıdır.^{1,2} Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen vitiligoda patofizyolojisinde melanositlerin progressif kaybı söz konusudur. Melanosit kaybına yol açan nedenler arasında otoimmünite ilk sırada yer alırken, bunun yanında oksidatif stres, nöral mekanizmalar ve viral nedenlerin de olduğu bildirilmiştir.³⁻⁵

Tiyoller, sülfhidril (-SH) grupları içeren ve oksidatif hasardan hücreleri koruyan antioksidan bileşiklerdir. Oksidasyon durumlarında tiyol bileşiklerinde yer alan sülfidril grupları, kovalent disülfid bağlarını oluştururlar. Bu reaksiyon geri dönüşümlü olduğundan disülfidler yeniden native tiyollere dönüşebilmektedir. Böylece hücrede oksidasyon-antioksidasyon dengesi sağlanmış olur, bu duruma dinamik tiyol/disülfid homeostazı adı verilir. Bu homeostaz, vücutta oksidasyondan korunmanın yanında, apoptozis, hücre sel sinyal iletimi ve hücre sel bölünme gibi önemli roller de oynar.⁶ Bu homeostazda yer alan total ve native tiyol ile disülfid parametrelerin düzeylerinin tespit edilmesi kalp damar hastalıkları, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, astım gibi birçok hastalığıdaki oksidan-antioksidan dengenin araştırılmasında yararlı olmuştur.⁷⁻¹²

Melanin pigmentini üreten melanositlerde çeşitli formlarda tiyol gruplarını içeren bileşikler bulunmaktadır. Bu tiyol bileşiklerinin melanin pigmentinin sentez reaksiyonlarında önemli rolleri vardır.¹³ Bu çalışmadaki amacımız vitiligo hastalarında vitiligo patogenezinde olası rol oynadığı bilinen oksidatif stresi, dinamik tiyol/disülfid homeostazı temelinde değerlendirmektir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu kesitsel çalışmaya Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde ilk kez nonsegmental vitiligo tanısı konan 64 hasta ile kontrol grubu için 34 sağlıklı gönüllü birey alındı. Vitiligo tanısı, klinik muayene bulguları ile birlikte bir wood lambası aracılığıyla konuldu. Sigara içenler, sürekli ilaç kullananlar, ek bir sistemik hastalığı olanlar, gebe ve emziren kadınlar, akut enfeksiyonu olanlar ile son bir hafta içinde vitamin ve benzeri takviyeler alan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi yerel Etik kurulundan 2017-16/196 karar no ve 31-10-2017 tarih ile onay alındı. Helsinki

deklarasyon kılavuzlarına uygun bir şekilde tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizi

Venöz kan örnekleri önkol antekübital bölgeden, bir gece açlıktan sonra sabah katkısız 5 ml serum tüplerine ve K₂EDTA'lı tüplere alındı. Serum tüplerine alınan kan örnekleri 2000 x g'de 10 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan serumun bir kısmından derhal rutin biyokimya testleri geleneksel yöntemlerle Cobas 501 (Roche Diagnostics A.Ş., Mannheim, Almanya) otoanalizöründe çalışıldı. Kalan yaklaşık 0,5 ml serum, kapaklı mikrosantrifüj tüplerine alınarak tiyol/disülfid ve paraoksonaz-1 (PON1) testleri çalışılacak tarihe kadar -80 °C'de saklandı.

K₂EDTA'lı tüplere alınan tam kandan kan sayımı parametreleri, otomatik kan sayım cihazında (Sysmex XN-1000, Sysmex Corporation, Japonya) çalışıldı.

Serum PON1 aktivitesi ticari bir kit (Relassay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) ile Cobas 501 (Roche Diagnostics A.Ş., Almanya) otoanalizöründe çalışıldı.

Tiyol-disülfid homeostaz testleri, Erel ve ark.¹⁴ tarafından geliştirilen bir yöntem kullanılarak Cobas 501 (Roche Diagnostics A.Ş., Mannheim, Almanya) otoanalizöründe ticari kitlerle (Relassay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) çalışıldı. Bu yöntem gereği disülfid bağları önce sodyum borohidrid ile fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak için indirgendir. Kullanılmayan indirgeyici madde olan sodyum borohidrid, DTNB'nin (5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin) redüksiyonunu önlemek için formaldehit ile çıkarıldı; indirgenmiş ve native tiyol grupları dahil olmak üzere total tiyol grupları, DTNB ile reaksiyondan sonra belirlendi.

Disülfid değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Disülfid değeri} = (\text{Total tiyol değeri} - \text{Native tiyol değeri})/2$$

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 sürümü (IBM Co., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. İki grup arasındaki farklar, sürekli veriler için Student t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik veriler ise Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon katsayıları ile

hesaplandı. Sürekli veriler ortalama \pm SS veya ortanca (minimum-maximum) olarak ifade edildi. Grafik olarak kutu-çizgi grafiği ve saçılım grafikleri kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrollere ait demografik özellikler ile laboratuvar parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalar ve kontrollerin yaşlarının ortalaması ile cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

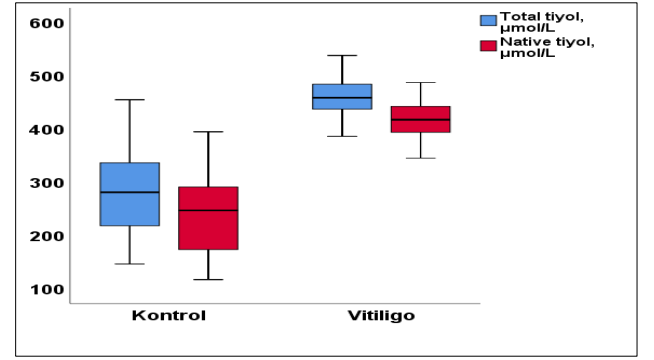
Dinamik tiyol-disülfid homeostaz parametreleri açısından vitiligolu hastaların total tiyol ($p < 0.001$) ve native tiyol ($p < 0.001$) düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek iken disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1, Şekil 1). Hastalarda kontrollere göre disülfid/total tiyol ve disülfid/native tiyol oranları anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$, sırasıyla).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri.

Değişkenler	Hasta Grubu (n=64)	Kontrol Grubu (n=34)	P
Cinsiyet Erkek/Kadın	24/40	9/25	0.271
Yaş, yıl	38.4 \pm 13.7	35.8 \pm 15.5	0.583
Total tiyol, $\mu\text{mol/l}$	460.5 \pm 38.2	279.9 \pm 74.8	<0.001
Native tiyol, $\mu\text{mol/l}$	416.9 \pm 35.8	236.1 \pm 67.3	<0.001
Disülfid, $\mu\text{mol/l}$	21.7 \pm 2.2	21.8 \pm 5.5	0.924
Native tiyol/Total tiyol, %	90.5 \pm 0.8	83.9 \pm 3.3	<0.001
Disülfid/Total tiyol, %	4.7 \pm 0.4	8.0 \pm 1.6	<0.001
Disülfid/Native tiyol, %	5.2 \pm 0.5	9.6 \pm 2.3	<0.001
PON1, U/L*	290 (107-1246)	164 (39-876)	0.001
Lökosit, x103 hücre/ μl	7.96 \pm 2.02	7.83 \pm 2.84	0.803
Nötrofil, x103 hücre/ μl	4.50 \pm 1.59	5.05 \pm 2.79	0.299
Lenfosit, x103 hücre/ μl	2.56 \pm 0.68	2.09 \pm 0.69	0.002
Eozinofil, x103 hücre/ μl *	0.18 (0.01-1.03)	0.15 (0.02-1.01)	0.033
Monosit, x103 hücre/ μl *	0.55 (0.04-1.32)	0.46 (0.01-1.13)	0.006
Bazofil, x103 hücre/ μl *	0.05 (0.01-0.11)	0.04 (0.01-0.07)	0.001
Trombosit, x103 hücre/ μl	289 \pm 70	273 \pm 80	0.305
MPV, fl	10.4 \pm 1.0	10.3 \pm 0.8	0.658
Nötrofil/Lenfosit oranı	1.84 \pm 0.71	2.77 \pm 2.81	0.028
Trombosit/Lenfosit oranı	119.1 \pm 36.6	141.5 \pm 56.2	0.041
RDW, %*	13.2 (11.8-21.9)	12.9 (11.9-21.8)	0.335

MPV: Ortalama trombosit hacmi; PON1: Paraoksonaz1; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği

* ortanca (minimum-maximum), Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının Total ve Native tiyol düzeylerinin kutu grafiği

Bir antioksidan enzim olarak bilinen PON1 aktivitesi vitiligolu hastalarda kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p = 0.001$).

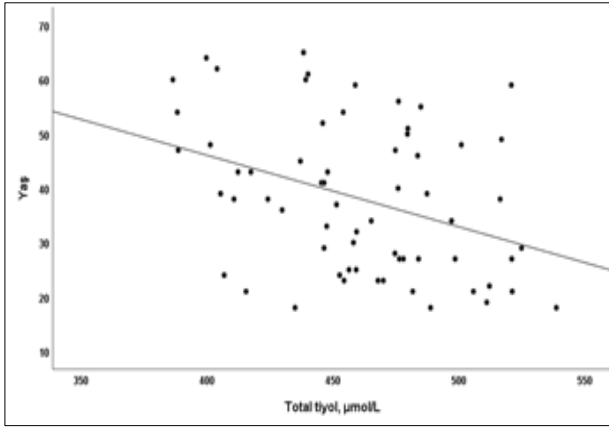
Hastalarda kontrollere göre inflamasyon parametrelerinden nötrofil/lenfosit oranı ile trombosit/lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p = 0.028$ ve $p = 0.041$, sırasıyla).

Viteligolu hastalarda total tiyol değerleri ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu analize göre total tiyol düzeyleri ile diğer dinamik tiyol-disülfid parametreleri arasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar vardı. Hastaların total tiyol düzeyleri ve yaşları arasında negatif yönde korelasyon vardı ($r = -0.364$, $p = 0.003$, Şekil 2).

Tablo 2. Vitiligo hastalarında Total tiyol ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi.

Değişkenler	r	p
Yaş	-0.364	0.003
Native tiyol	0.995	0.001
Disülfid	0.564	0.001
Native tiyol/Total tiyol	0.311	0.012
Disülfid/Total tiyol	-0.310	0.013
Disülfid/Native tiyol	-0.310	0.013
PON1	0.179	0.157
Lökosit	-0.091	0.478
Nötrofil	-0.066	0.606
Lenfosit	-0.133	0.298
Eozinofil	-0.004	0.974
Monosit	0.059	0.647
Bazofil	-0.011	0.933
Trombosit	-0.179	0.161
MPV	-0.006	0.964
Nötrofil/Lenfosit oranı	0.034	0.789
Trombosit/Lenfosit oranı	-0.019	0.883

MPV: Ortalama trombosit hacmi; PON1: Paraoksonaz1



Şekil 2. Hastalarda Total tiyol ile Yaş arasındaki saçılım grafiği.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda vitiligolu hastalarda sağlıklı bireylere göre dinamik tiyol/disülfid homeostaz parametrelerinden antioksidan özellikteki total ve native tiyol düzeylerinin arttığını, buna karşın oksidasyon göstergesi olan disülfid düzeylerinin benzer olduğunu bulduk. Yine antioksidan özelliği olan ve lipid peroksidasyonunu engelleyici fonksiyonu olan PON1 enziminin aktivitesinde artış bulduk.

Normal koşullarda hücrelerde endojen olarak bazal düzeylerde oksidanlar olan serbest radikallerin üretimi olmaktadır. Ancak travma, ultraviyole ışınlar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve stres gibi durumlarda daha yüksek düzeylerde oksidanlar oluşmaktadır. Organizmalar bu oksidanların zararlı etkilerine karşı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemleri geliştirmiştir. Vücutta oksidan-antioksidan bir denge söz konusudur, bu dengenin oksidan yönüne kayması çeşitli patolojik durumların ortaya çıkmasına yol açmaktadır.⁶ Tiyoller, antioksidan bileşiklerin önemli üyeleridir. Plazmadaki tiyollerin çoğunluğunu albümin ve protein tiyollerini oluştururken daha az olarak homosistein, sistein ve glutatyon (GSH) gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller de bulunmaktadır.¹⁵ Oksidatif koşullarda tiyol grupları oksitlenerek kovalent disülfid (-SS-) bağlarını oluşturur, bu bağlar yeniden tiyollere dönüşebilir. Bu durum dinamik tiyol/disülfid homeostazı olarak bilinir.¹⁶

Vitiligoda melanosit kaybının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın patogeneğinde otoimmün nedenler daha çok düşünülmekle birlikte genetik yatkınlık, çevresel faktörler, inflamasyon ve oksidatif stres gibi etmenler de yer almaktadır.⁴ Melanositlerdeki oksidatif stres artışının nedeni, melanin üretimi sırasında yan ürün olarak endojen olarak çıkan oksidatif bileşikler veya ultraviyole ışık, çeşitli sitotoksik kimyasallar, bazı ilaçlar,

kaşıma gibi travmatik olaylar ekzojen olarak serbest radikal oluşumudur.¹⁷ Aynı zamanda hastalarda katalaz, glutatyon peroksidaz, vitamin E ve C gibi antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlikler de oksidatif stresin oluşumunu uyandır.^{18, 19} Bir tiyol bileşiği olan glutatyon, hücrelerde önemli bir antioksidan fonksiyonu olan bileşiktir. İn vitro çalışmalarda glutatyonun ve özellikle sistein molekülünün tiyol bileşikleri melanin sentezindeki tirozinaz enziminin aktivitesini inhibe ederek ciltte melanin oluşumunu engellediği gösterilmiştir.²⁰ Bizim çalışmamızda vitiligo hastaların total ve native tiyol düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksekti. Hastalardaki bu tiyol düzeylerindeki yüksekliğin nedeni serbest radikal artışına yanıt olarak oksidatif strese karşı korumak için olabilir. Vitiligoda bu şekilde antioksidan yanıtlar, antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutazın (SOD) aktivitesindeki artışlarda görülmüştür.²¹ Çalışmamızdaki bu yüksek tiyol düzeyler, vitiligo hastalarının melanositlerinde yer alan tirozinaz enziminin aktivitesini inhibe ederek melanin sentezini engellemiş olabilir.

Elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak Akoğlu ve arkadaşlarının 73 non segmental vitiligolu hasta ve 69 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada, hastaların total ve native tiyol düzeyleri yüksek, disülfid düzeyleri ise kontrol grubuyla benzerdi. Onlar, çalışmalarında tiyollerin vitiligonun şiddetiyle ilişkili olduğunu gösterdiler.²² Bizim çalışmamızdan farklı olarak Aksoy ve Çelik, 32 vitiligolu hasta ve 35 kontrol grubundan oluşan nispeten daha az katılımcı sayısı ile yaptıkları çalışmada, dinamik disülfid homeostaz açısından hiçbir parametrede fark bulmadılar.²³ Pektaş ve arkadaşları, 76 jeneralize vitiligolu hasta ve 67 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada bizim çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlardan farklı olarak, hastalarda kontrollere göre total ve native tiyol düzeylerinin düşük olduğunu, buna karşın disülfid düzeylerinin kontrollere göre benzer olduğunu buldular. Onların çalışmasında bizim çalışmaya benzer olarak hastalarda nötrofil/lenfosit oranı kontrollere göre daha düşüktü.²⁴

Çalışmamızda vitiligolu hastalarda antioksidan bir enzim olan PON1 aktivitesini diğer antioksidan özellikte olan total ve native tiyol bileşikleriyle paralel olarak artmış olduğunu bulduk. Bizim sonuçlarımızın aksine El-Faragy ve ark., 20 aktif jeneralize vitiligolu hasta ve 20 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada serum PON1 düzeylerinin vitiligo'lu hastalarda daha düşük buldular.²⁵ Ancak onların çalışması hem toplam katılımcı sayısı olarak bizimkine göre düşüktü hem de PON1 aktivitesi yerine PON1'in moleküler düzeyini çalışmış oldukları için sonuçlarımızla arasındaki farkı açıklamaktadır.

Çalışmamızın bir kısıtlaması söz konusudur. Sadece nonsegmental vitiligolu hastalar çalışmaya alınmıştır. Segmental vitiligolu hastalar da dahil edilebilmesi durumunda daha genel bir sonuç elde edilebilecektir.

Bu çalışmada vitiligo hastalarda tiyol-disülfid dengesinin tiyol yönüne kayması, melanin sentezini bozarak veya melanositlerde bir hasara yol açarak hastalığın patofizyolojisinde rol oynaması olasıdır. Ancak kesin mekanizmanın belirlenmesi için hücrel ve deneysel modellerin olduğu ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Beyanname

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: Bİ, EMA. Veri toplama/İşleme: EMA, Bİ. Veri analizi ve yorumlama: Bİ, EMA. Literatür taraması: Bİ. Yazım: Bİ, EMA. Gözden geçirme ve düzeltme: Bİ, EMA.

KAYNAKÇA

1. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med*. 2009;360(2):160-169.
2. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):52-67.
3. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):221-230.
4. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):733-744.
5. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev*. 2021;41(2):1138-1166.
6. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(6):749-762.
7. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51(1):47-51.
8. Ayar G, Sahin S, Yazici MU, Neselioglu S, Erel O, Bayrakci US. Effects of Hemodialysis on Thiol-Disulphide

- Homeostasis in Critically Ill Pediatric Patients with Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2018;(2018):1-6.
9. Erzin G, Kotan VO, Topcuoglu C, et al. Thiol/disulphide homeostasis in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2018;(261):237-242.
10. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr*. 2016;28(6):315-320.
11. Nar R, Çalış AG. Assessment of dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with asthma. *Journal of laboratory medicine*. 2018;42(3):99-104.
12. Sivri S, Kasapkara HA, Polat M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and its prognostic value in patients with non-ST elevation-acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):426-432.
13. Rorsman H, Albertsson E, Edholm L, Hansson C, Ogren L, Rosengren E. Thiols in the melanocyte. *Pigment Cell Research*. 1988;1(1):54-60.
14. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-332.
15. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013;(65):244-253.
16. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-1338.
17. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of New Advances in the Pathogenesis of Vitiligo: From Oxidative Stress to Autoimmunity. *Med Sci Monit*. 2019;(25):1017-1023.
18. Briganti S, Caron-Schreinemachers AL, Picardo M, Westerhof W. Anti-oxidant defence mechanism in vitiliginous skin increases with skin type. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(10):1212-1219.
19. Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):1-11.
20. Jara J, Aroca P, Solano F, Martinez J, Lozano J. The role of sulfhydryl compounds in mammalian melanogenesis: the effect of cysteine and glutathione upon tyrosinase and the intermediates of the pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1988;967(2):296-303.
21. Jain A, Mal J, Mehndiratta V, Chander R, Patra SK. Study of oxidative stress in vitiligo. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(1):78-81.
22. Akoglu G, Neselioglu S, Karaismailoglu E, Aktas A, Erel O. Plasma Thiol Levels are Associated with Disease Severity in Nonsegmental Vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2018;63(4):323-327.
23. Aksoy M, Celik H. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in vitiligo patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(5):498-501.
24. Pektaş G, Pektaş SD, Öztekin A, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in serum of patients with generalized vitiligo. *Arch Biol Sci*. 2019;71(1):55-62.
25. El-Faragy SM, Ghanayem NM, Farag EK. Serum paraoxonase-1 levels as an indicator of oxidative stress in patients with vitiligo. *Menoufia Medical Journal*. 2021;34(1):40-42.