

Vitiligo Hastalarında Topikal Kortikosterid Kullanımının Serum IL-17 Düzeyine Etkisi

The Effect of Topical Corticosteroids on Serum IL-17 Level in Vitiligo Patients

Sevim KARAKAŞ ÇELİK¹, Nilgun SOLAK², Tuba EDGÜNLÜ³, Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ⁴

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Zonguldak

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Muğla

⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Vitiligo edinsel depigmentasyon hastalıklarının en sık görüleni olup prevalansı %1-2'dir. Hastalık melanositlerin kaybı ile oluşmaktadır. Yıllardır vitiligo patogenezi açıklanmaya yönelik biyokimyasal, immünolojik, genetik ve biyolojik çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bugüne kadar, vitiligonun etyopatogenezi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Yakın zamana kadar vitiligo Th1 odaklı otoimmün inflammatuar bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Ancak yapılan son çalışmalar Th17'nin de vitiligo patogenezi önemli bir rol aldığını ortaya koymuştur. Vitiligo hastalarında IL-17 düzeyinin arttığı birçok çalışmada gösterilmekle birlikte vitiligo hastalarında topikal kortikosteroid kullanımının IL-17 düzeyine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada vitiligo hastalarında topikal kortikosteroid kullanımının IL-17 serum düzeyine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji bölümünde kortikosteroid tedavisi gören 68 vitiligo hastası ile herhangi bir tedavi almayan 16 vitiligo hastasında serum IL-17 düzeyleri belirlenmiştir. Serum IL-17 düzeyleri topikal kortikosteroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında karşılaştırıldığında topikal kortikosteroid kullanımı ile serum IL-17 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Daha önceki çalışmalarda vitiligo hastalarında serum IL-17 düzeyinde farklılık görülmesi bu sitokinin vitiligo patogeneziinde rol oynadığını göstermekle birlikte çalışmamızda topikal kortikosteroid kullanımının serum IL-17 düzeyine etki etmediği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: IL-17, İnterlökin, Serum Düzeyi, Sitokin, Vitiligo

Abstract

Vitiligo is one of the most common acquired depigmenting disorders with a prevalence of 1-2% of population. Vitiligo is caused by the destruction of melanocytes. Over the years, the role of biochemical, immunological, genetic, and other biological aspects in the pathogenesis of vitiligo has been studied. So far, the exact etiopathogenesis and mechanisms of vitiligo are not fully understood. Until recently vitiligo has been considered mainly to be a Th1-driven autoimmune inflammatory disease defined but recent findings have revealed a potential role for Th17 responses in the pathogenesis of vitiligo. However, the results obtained in studies on serum levels of IL-17 are contradictory. In some studies, it has been found that increasing levels of IL-17 in vitiligo patients but some studies decreased. The aim of our study is to investigate serum levels of IL-17 in vitiligo patients in the Turkish population. In the study, serum levels of IL-17 were determined in 68 vitiligo patients who were treated with corticosteroids and 16 vitiligo patients without any treatment in Dermatology department of Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital. When serum IL-17 levels were compared between patients receiving and not receiving topical corticosteroid treatment, no significant correlation was found between serum IL-17 levels and topical corticosteroid use ($p>0.05$). Although previous studies have shown that the difference in IL-17 serum levels that cytokine plays a role in the pathogenesis of vitiligo, but our study indicates that topical steroid use in therapy has no effect on IL-17 levels.

Keywords: Cytokine, IL-17, Interleukin, Serum Levels, Vitiligo

Giriş

Vitiligo, etyolojisi kesin olarak açıklanamayan, kalıtsal veya edinsel olabilen, spesifik olarak melanosit yıkımı ile seyreden bir hastalıktır. Klinik olarak; iyi sınırlı, değişik büyüklük ve lokalizasyonlarda, süt beyazı rengine, genellikle simetrik, bazen unilaterale ve dermatomal dağılım da gösterebilen maküllerle karakterizedir (1-3). Ortalama görülme sıklığı %1-2 olarak bilinmektedir. Türkiye'de dermatoloji kliniğine başvuran hastaların

%0.15'ini oluşturmaktadır (4,5). Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 24 olup kadın ve erkek arasında eşit oranda görüldüğü bildirilmiştir (7)

Melanositlerin yıkımını açıklamaya çalışan üç önemli teori hala geçerliliğini sürdürmektedir. Bunlar otoimmün, nöral ve ototoksik teorilerdir. Vitiligonun sıklıkla immünsupresif tedavilere yanıt vermesi melanosit hasarının otoimmün nedenlere bağlı olduğu hipotezini ön plana çıkarmaktadır (8). Özellikle yardımcı T hücreleri (Th) 1 tarafından sitokin salınımı vitiligo hastalarında dikkat çekmektedir. Ayrıca Th1 polarizasyon derecesi ile de lokal depigmentasyon oranının paralellik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Ancak vitiligoda Th1 polarizasyonuna neden olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Naif CD4 + yardımcı T hücreleri Th1, Th2, Th17 ve düzenleyici T hücreleri (Tregs) olmak üzere dört tipe dönüşür. Th1 hücreleri interferon (IFN)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α ; Th2 hücreleri interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13; Th17 hücreleri IL-17 ve IL-6'yı; düzenleyici Tregs hücreleri ise IL-10'u

| | ORCID No |
|----------------------|---------------------|
| Sevim KARAKAŞ ÇELİK | 0000-0003-0505-7850 |
| Nilgun SOLAK | 0000-0002-6572-9615 |
| Tuba EDGÜNLÜ | 0000-0002-9300-9324 |
| Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ | 0000-0003-2244-7965 |

Başvuru Tarihi / Received: 27.07.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 22.10.2018

Adres / Correspondence : Sevim KARAKAŞ ÇELİK
Bülent Ecevit Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Zonguldak
e-posta / e-mail : sevimkarakas@hotmail.com

ve transforme edici büyüme faktörünü (TGF)- β 'yı sentezlemektedirler. Th17 aracılıklı immün yanıtın temel fonksiyonu hücre dışı bakterilere ve fungal patojenlere karşı immün yanıt oluşturmaktır (9). Bunun dışında Crohn hastalığı, romatoid artrit ve multipl sklerozlu hastaların hastalıklı dokularında IL-17 üreten Th hücrelerine rastlanması, bu hücre grubunun inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde Th1 ile birlikte rol aldığı görüşünü ortaya koymuştur (10).

Vitiligo tedavisinde kortikosteroidler ilk olarak Tsukada tarafından 1959 yılında uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda hastaların %32-58'sinde tam iyileşme; %16-40'ında kısmi iyileşme görülmesi ile tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Topikal kortikosteroidler özellikle lokalize hastalıkta hastalığın başlangıç döneminde sıklıkla ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir (11).

Birçok çalışmada Th17 hücreleri tarafından salgılanan temel sitokin olan IL-17'nin vitiligo hastalarında düzeyinin arttığı gösterilmekle birlikte topikal kortikosteroid kullanımının IL-17 düzeyine etkisi ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada vitiligo hastalarında topikal kortikosteroid kullanımının serum IL-17 düzeyine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamını, BEÜ Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalında Hastalara vitiligo tanısı klinik olarak ve Wood lambası muayenesi ile konuldu. Çalışma grubunu akraba olmayan 84 hasta oluşturmuş olup bu hastalardan 68'i topikal kortikosteroid tedavisi almaktayken 16'sında herhangi bir tedavi uygulanmadan önce kan alındı. Hastalara, araştırmanın amacı ve içeriği ile ilgili bilgilendirme ve onam formu okutulup onayları alınmış olup Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar etik kurulundan 12.03.2013 tarih ve 2013/06 sayılı etik onay alındı.

Serum IL-17 düzeylerinin ölçümü için hastalarda sabah 12 saatlik açlık sonrası; sarı kapaklı biyokimya tüplerine 5 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaşma için 30 dakika bekletildikten sonra oda sıcaklığında 1000xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri eppendorf tüplerine ayrılarak analizler yapılana kadar -80°C'de saklandı.

IL-17 düzeyleri ticari olarak üretilen enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Thermo Scientific, Human IL17 ELISA Kit) ile Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma laboratuvarında ölçüldü. Mikroplakanın tüm kuyucuklarına 50 μ l biyotinli antikor, 50 μ l standartlar ve numuneler eklenerek oda ısısında orbital karıştırıcı üzerinde 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikroplakanın tüm kuyucukları

3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandıktan sonra tüm kuyucuklara 100 μ l streptavidin-HRP eklenerek 1 saat inkübe edildi. Mikroplakanın tüm kuyucukları 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 100 μ l TMB eklendi. Karanlıkta 30 dakika inkübe edildikten sonra kuyucuklara stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikropilaka okuyucuda 450 nm'de okundu. Numunelerin konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar sonra pg/mL olarak verildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortanca, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

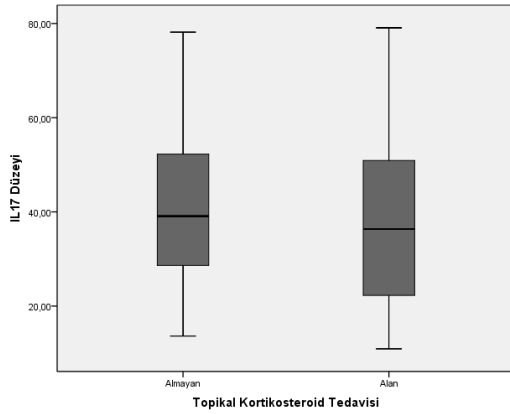
Çalışmaya yaşları 18-63 arasında değişen (ortalama yaş 35.75 \pm 15.73) 46'sı erkek (%54.2) ve 38'i kadın (%45.8) toplam 84 vitiligo hastası alınmıştır. Hastaların %21'inin lezyonlarının stabil olduğu %79'unun ise aktif olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tedavi almayan vitiligo hasta grubunda ortalama serum IL-17 düzeyleri 42.12 \pm 20.63 ng/mL, topikal kortikosteroid tedavisi alanlarda ise 38.23 \pm 17.54 olarak ng/mL bulundu (Grafik 1). Tedavi alan ve almayan vitiligo hastaları IL17 düzeyleri ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Tedavi alan hastalarda serum IL-17 düzeyi 36.36 (10.91-79.09) olarak bulundu. Tedavi almayan grupta ise ortanca IL-17 düzeyi 39.09 (13.64-78.18) ng/mL olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki serum IL-17 düzeyleri karşılaştırıldığında topikal kortikosteroid tedavisi almayan gruptaki serum IL-17 düzeyinin tedavi alan gruba oranla daha yüksek olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi (p=0.585, Mann-Whitney U test).

Son 3 ay öncesine kadar yeni depigmente lezyon çıkışı ya da var olan depigmente lezyonlarda genişleme olması halinde hastalık stabil olmayan (aktif) olarak değerlendirilirken 3 aydan daha uzun süredir yeni lezyon çıkışı ya da lezyonlarda genişleme olmaması ya da repigmentasyon varlığı halinde hastalık stabil olarak tanımlanmaktadır (12-13). Stabilitelerine göre vitiligo hastaları gruplandırıldığında hastaların 18'inin stabil (%21) 66'sının (%79) ise stabil olmadığı tespit edilmiş olup serum IL-17 düzeyleri stabil olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında da benzer şekilde stabilite ile serum IL-17 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.08, Mann-Whitney U test).

Tablo 1. Vitiligo hastalarının klinik özellikleri ve serum IL-17 düzeyleri

| Klinik Özellikleri | Vitiligo (n=84) | IL-17 Serum düzeyi | p değeri | |
|--------------------|-----------------|----------------------|-------------|------|
| Yaş ortalaması | 35.75±15.73 | - | | |
| | n (%) | | | |
| Cinsiyet | Kadın | 38 (46) | - | |
| | Erkek | 46 (54) | - | |
| | Stabil | 18 (21) | 45.75±19.01 | 0.08 |
| | Stabil olmayan | 66 (79) | 37.15±17.58 | |
| Alan | 16 (19) | 36.36 (10.91-79.09) | 0.585 | |
| Almayan | 68 (81) | 39.09 (13.64 -78.18) | | |



Grafik 1. Topikal Kortikosteroid tedavisi alan ve almayan vitiligo hastalarındaki serum IL-17 düzeyi (Boxplot; kutu grafiği)

Tartışma

Vitiligo, epidermal melanositlerin progresif kaybolması sonucu gelişir (14). Genetik etkisinin, kompleks ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (15-18). Monozigotik ikizleri inceleyen bir çalışmada vitiligo konkordans oranı % 23 olarak bildirilmiştir, bu da patogeneze güçlü bir çevresel katkı olduğunu göstermektedir; ancak vitiligo etiolojisi hala yeterince anlaşılmamıştır (19). Birkaç grup nöral hipotezi araştırmış ve sinir büyüme faktörü ve nöropeptid Y (NGF ve NPY) gibi nörojenik inflamatuvar mediatörlerin vitiligo patogenezinde rol oynadığını açığa çıkarmıştır (20). Ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretiminin ise melanositlerde doğrudan kritik hücresele bileşenlere zarar vererek vitiligo patogenezinde rol oynuyor olabileceği belirlenmiştir (21). Genel olarak kabul edilen vitiligo nedeni ise otoimmün disfonksiyondur (22). Histopatolojik ve immünohistokimyasal çalışmalarda vitiligo lezyonlarında infiltrate edici CD8+ T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, immünohistokimyasal analizlerde CD8 + T hücrelerine ek olarak Th17 hücre infiltrasyonunun gösterilmesi vitiligoda Th17 hücrelerinin rolüne dikkat çekmiştir (23,24). Th17 hücrelerinin salgıladığı başlıca sitokin ise; IL-17'dir. IL-17'nin ROS üretiminde artışa yol açarak oksidatif stres aracılı hücre hasarında da rol aldığı bildirilmiştir

(25). Kortikosteroidler, vitiligo hastalarında ilk seçenek veya adjuvan olarak kullanılabilen tedavi seçenekleridir. Topikal, intralezyonel ya da sistemik olarak kullanılabilirler. Kortikosteroidlerin etkinlikleri, immün cevabı değiştirme yoluyla (26). Kortikosteroidler melanositlere karşı kompleman aracılı sitotoksite ile oluşan otoantikorları ve melanosit yüzey antijenine karşı oluşan antikorları azaltırlar (27). Vitiligo hastalarında, ilk basamak tedavi olarak topikal kortikosteroidler önerilmektedir.

Vitiligolu hastalarının serum, lezyonlu deri ve nötrofillerinde IL-17 düzeylerinin arttığını gösteren birçok çalışma bulunmakla birlikte topikal kortikosteroid kullanımının IL-17 düzeyine etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada topikal kortikosteroid kullanımının IL-17 düzeyine etkisi araştırılmış ancak topikal kortikosteroid kullananlarda kullanmayanlara oranla IL-17 düzeyinin düştüğü görülmekle birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlı değildir. Çalışmadaki hasta sayısının artırılması ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca vitiligo stabilitesi ile IL-17 düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Vitiligo hastalarında serum IL-17 düzeylerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmada, aktif non-segmental vitiligolu (NSV) hastalarda kontrol grubuna oranla serum IL-17 düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.0145) (28). Diğer iki çalışma da benzer bulgular bildirmiş olup vitiligo olgularında IL-17 düzeyinin 7 kat daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (25,29). Son yıllarda yapılan bir çalışmada da Serum IL-17 düzeylerinin hastalığın başlangıç yaşı (r=0.397, p=0.011) ile negatif korelasyon gösterdiği ve vücut alanı tutulumunun derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği (r=0.329, p=0.038) bildirilmiştir (22). Seksendört NSV hastası ve 80 sağlıklı kontrol içeren bir vaka kontrol çalışmasında sistemik IL-17A düzeyi hem ELISA hem de kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) ile ölçülmüştür. Çalışmada vitiligo hastalarının serum IL-17 düzeyinin kontrollere göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu (p <0.001) ve hem vitiligo alan skorlama indeksi (Vitiligo Area Scoring

Index; VASI) hem de vitiligo hastalığı aktivitesi (Vitiligo Disease Activity; VDA) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (30).

Diğer bir vaka kontrol çalışmasında da benzer şekilde 80 vitiligo hastası ve 70 sağlıklı kontrolün periferik IL-17 seviyeleri ölçülmüş olup, bizim çalışmamıza benzer olarak hastalar vitiligo stabilitesi göre gruplandırılmıştır. Serum IL-17'nin vitiligo hastalarında kontrol grubuna oranla ortalama 1.4 kat arttığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada stabil evredeki vitiligo hastalarında IL-17 düzeyinin 1.2 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (p=0.001) (31). Aksine, diğer iki grup, bizim çalışmamızla benzer şekilde serum IL-17 ve vitiligo stabilitesi arasında herhangi bir ilişki olmadığını belirtmiştir (32,33). Ayrıca bu çalışmada, aile öyküsü olan ve olmayan ile erken ve geç başlangıçlı hastalarda serum IL-17 düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arasında serum IL-17 düzeyi açısından anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (33).

Vitiligo tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer yöntem ise Dar bant ultraviyole (NB-UV) tedavisi olarak kabul edilir. Hegazy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarında NB-UV tedavi öncesi ve sonrası IL-17 düzeyleri belirlenmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda ise tedavi öncesi yüksek olan bazal IL-17 düzeyinin tedaviden sonra belirgin bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (34).

Sonuç olarak Vitiligo hastalarında topikal kortikosteroid kullanımının IL-17 düzeyine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada topikal kortikosteroid kullanımı ile IL-17 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca vitiligo stabilitesinde IL-17 düzeyinin etkisine bakıldığında da stabilize ile IL-17 düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda kabul edilmesi gereken bir sınırlama, örneklem sayımızın az olmasıdır. Bu bulguları doğrulamak için daha büyük örnek büyüklükleri olan daha ileri çalışmalar gerekli olacaktır. Ayrıca ileriki çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası IL17 düzeylerinin değerlendirilmesi de topikal kortikosteroid kullanımının IL-17 düzeyi üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar etik kurulundan 12.03.2013 tarih ve 2013/06 sayılı etik onay alınmıştır.

Finansal Destek: Bu çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2012-20-00-18).

Kaynaklar

1. Dunn JF. Vitiligo. Am Fam Physician. 1986;33(5):137-43.
2. Schwart RA. Vitiligo. Cutis 1997;60(5):239-44.

3. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortan JB. Disorders of Pigmentation, Hipomelanoses and Hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York, Mc Graw Hill, 1999:936-45.
4. Bahadır S, Yaylı S. Childhood vitiligo: epidemiology and etiology. Türkderm. 2006; 40(3):81-6.
5. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? Exp Dermatol. 2008;17(2):139-40.
6. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. N Engl J Med. 2009;360(2):160-9.
7. Kyriakis KP, Palamaras I, Tsele E, Michailides C, Terzoudi S. Case detection rates of vitiligo by gender and age. Int J Dermatol. 2009;48(3):328-9.
8. Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: immunomodulating treatment for an autoimmune disease. Arch Dermatol. 2003;139(5):651-4.
9. Puel A, Döffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Exp Med. 2010;207(2):291-7.
10. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009;361(9):888-98.
11. Kovacs OS. Vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1998;38(5):647-66.
12. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow- band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. JEADV. 2007;21(10):1381-5.
13. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner Phenomenon With Disease Activity and Therapeutic Responsiveness in Vitiligo Vulgaris. Arch Dermatol. 1999;135(4):407-13.
14. Speeckaert R, Speeckaert MM, van Geel N. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. Autoimmun Rev. 2015;14(4):332-40.
15. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. N Engl J Med. 2010;362(18):1686-97.
16. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al Genome-wide analysis identifies a quantitative trait locus in the MHC class II region associated with generalized vitiligo age of onset. J Invest Dermatol. 2011;131(6):1308-12.
17. Quan C, Ren YQ, Xiang LH, et al. Genome-wide association study for vitiligo identifies susceptibility loci at 6q27 and the MHC. Nat Genet. 2010;42(7):614-8.
18. Cheong KA, Kim NH, Noh M, Lee AY. Three new single nucleotide polymorphisms identified by a genome-wide association study in Korean patients with vitiligo. J Korean Med Sci. 2013;28(5):775-9.
19. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res. 2003;16(3):208-14.
20. Peters EM, Handjiski B, Kuhlmei A, et al. Neurogenic inflammation in stress-induced termination of murine hair growth is promoted by nerve growth factor. Am J Pathol. 2004;165(1):259-71.
21. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. Arch Dermatol Res. 2009;301(10):731-7.
22. 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;60(2):256-60.
23. Dwivedi M, Laddha NC, Imran M, Shah BJ, Begum R. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) in isolated vitiligo: a genotype-phenotype correlation. Pigment Cell Melanoma Res. 2011;24(4):737-40.
24. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, et al. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines:

- significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(2):219-30.
25. Bassiouny DA, Shaker O. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(3):292-7.
 26. Ortonne J-P. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL RR, ed. *Dermatology.* New York: Mosby 2008. 913–38.
 27. Mahmoud BH, Hexsl CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin Therapy Lett.* 2008;13(2):1-6.
 28. Zhou L, Shi YL, Li K, et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF-beta and IL-21 are correlated with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(3):324-9.
 29. Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor- β) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):510-1.
 30. Elela MA, Hegazy RA, Fawzy MM, Rashed LA, Rasheed H. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case-controlled study on eighty-four patients. *Eur J Dermatol.* 2013;23(3):350-5.
 31. Tembhe MK, 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. *Clin Chim Acta.* 2013;424:27-32.
 32. Esmaeili B, Rezaee SA, Layegh P, et al. Expression of IL-17 and COX2 gene in peripheral blood leukocytes of vitiligo patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011;10(2):81-9.
 33. Habeb AM, Al Hefnawy AM, Elsayed SB, Abo Bkr AA, Elhefnawy AM. Expression of interleukin-17 mRNA in vitiligo patients. *Egypt J Dermatol Venerol.* 2013;33(2):67–70.
 34. Hegazy RA, Fawzy MM, Gawdat HI, Samir N, Rashed LA. T helper 17 and Tregs: a novel proposed mechanism for NB-UVB in vitiligo. *Exp Dermatol.* 2014;23(4):283-6.