

Vitiligo Hastalarında Serum Bilirubin, Ürik Asit ve Albumin Antioksidan Düzeyleri

Serum Bilirubin, Uric Acid and Albumin Antioxidant Levels in Patients with Vitiligo

✉ Dursun TÜRKMEN,^a

✉ Nihal ALTUNIŞIK^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Malatya

Received: 06.09.2018

Received in revised form: 11.10.2018

Accepted: 24.10.2018

Available online: 02.11.2018

Correspondence:

Dursun TÜRKMEN

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Malatya,

TÜRKİYE/TURKEY

drturkmen44mlt@gmail.com

ÖZET Amaç: Vitiligo; derideki melanositlerin destrüksiyonunun sebep olduğu, asemptomatik, iyi sınırlı, farklı büyüklüklerdeki depigmente maküllerle karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Oksidatif stresin melanosit dejenerasyonunda etkili patojenik olaylardan biri olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada, vitiligo ile serum bilirubin, ürik asit (ÜA) ve albumin (Alb) antioksidan düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya dermatoloji polikliniğine başvuran vitiligo tanısı almış 81 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 86 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Vitiligo tanısı derideki depigmente lekelerin klinik görünümü ve Wood lambası muayenesi ile kondu. Tüm hastalar için demografik bilgileri içeren anket formu dolduruldu. Tüm hastalardan biyokimya tüpüne bir adet kan örneği alındı ve biyokimya laboratuvarında total bilirubin (Tbil), direkt bilirubin (Dbil), indirekt bilirubin (İbil), ÜA ve Alb değerlerine bakıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 81 vitiligo hastası (44 erkek, 37 kadın) ve 86 kontrol hastası (47 erkek, 39 kadın) dâhil edildi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. En yaygın vitiligo tipleri jeneralize (%46,9) ve lokalize (%42) tipler idi. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vitiligo hastalarında serum Tbil, Dbil ve İbil değerleri anlamlı derecede daha düşük saptandı. Serum ÜA değerleri kontrol grubuna göre vitiligo hastalarında daha düşüktü, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Alb değerleri bakımından iki grup arasında bir fark saptanmadı. **Sonuç:** Bu çalışmada, serum bilirubin antioksidan değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması, bilirubinin vitiligo hastalarında oksidatif stresin etkili ve faydalı bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo; antioksidanlar; bilirubin; ürik asit; serum albümini

ABSTRACT Objective: Vitiligo is an autoimmune disease characterized by well-demarcated, different sizes of depigmented macules and which is caused by the destruction of melanocytes on the skin. Oxidative stress is considered as one of the pathogenic events effective in melanocyte degeneration. The purpose of this study is to assess the correlation between vitiligo and serum bilirubin, UA and albumin (Alb) antioxidant levels. **Material and Methods:** 81 patients with vitiligo and age and gender matched 86 healthy controls were included in the study. Vitiligo diagnosis was made with the clinical appearance of depigmented macules on the skin and with Wood lamp examination. Questionnaire including demographic information was filled in for all patients. A blood sample was taken from all patients and biochemical laboratory tests were performed on total bilirubin (Tbil), direct bilirubin (Dbil), indirect bilirubin (İbil), UA and Alb values in biochemistry laboratory. **Results:** 81 vitiligo patients (44 males and 37 females) and 86 controls (HCs) (47 males and 39 females) were included in the study. No statistically significant difference was found between the two groups in terms of age and gender. The most prevalent vitiligo types were generalized (46.9%) and localized (42%) types. When compared with the healthy control group, serum total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin values were found to be significantly lower in vitiligo patients. Serum UA levels were lower in vitiligo patients when compared with the control group; however, there was no statistically significant difference. No difference was found between the two groups in terms of Alb values. **Conclusion:** This study showed that bilirubin can be used as an effective and useful indicator of oxidative stress in vitiligo patients.

Keywords: Vitiligo; antioxidants; bilirubin; uric acid; serum albumin

Vitiligo; derideki melanositlerin destrüksiyonunun sebep olduğu, asemptomatik, iyi sınırlı, farklı büyüklüklerdeki depigmente maküllerle karakterize, otoimmün bir hastalıktır.^{1,2} Tüm dünyadaki genel populasyonun %0,1-2'sini etkilemektedir.^{3,4} Vitiligo etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen, birçok faktör hastalıktan sorumlu olabilmektedir. Stres, toksik bileşiklerin birikmesi enfeksiyonlar, otoimmünite, mutasyonlar, melatonin reseptörü disfonksiyonu, değişmiş hücresel çevre ve melanosit migrasyonu veya proliferasyonunda bozulma gibi birçok olası sebep, kazanılmış hipopigmentasyonla karakterize vitiligoya yol açabilmektedir.⁵ Artan kanıtlar, oksidatif stresin melanosit dejenerasyonunda etkili olan patojenik olaylardan biri olarak kabul edildiğini göstermektedir. Mitokondriyal bozukluğa bağlı olarak hücre içinde artmış reaktif oksijen türlerinin üretimi ve hasarlı antioksidan durum, hücresel bozulmaya ve sonuç olarak vitiligoya yol açabilmektedir.⁶

Vitiligo tanısı, cildin depigmente yamalarının klinik varlığına dayanmaktadır. Wood lambası ile muayene açık tenli kişilerde pigment kaybı olan alanları görünür hâle getirmek için yararlıdır. Melanom ilişkili depigmentasyonu ekarte etmek için yeni başlangıçlı vitiligosu olan erişkin hastalarda tüm vücut cilt muayenesi yapılmalıdır. Vitiligo hastalarında otoimmün tiroid hastalığı, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün bozuklukların sıklığının arttığı saptanmıştır.^{7,8}

Bilirubin; uzun zamandan beri demir porfirininin sitotoksik metaboliti olarak kabul edilmiştir, ancak son yıllarda antiinflamatuvar, antioksidan, immünomodülatör, sitoprotektif ve nöroprotektif aktiviteler gibi çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır.^{9,10} Pürin metabolizmasının ortak yolunun son ürünü olan ürik asit (ÜA), metal-şelatlama özelliklerine sahip doğal bir antioksidan olup, nitrojen radikalleri ve süperoksit ile reaksiyona girmektedir.¹¹ Ayrıca, bazı çalışmalar serum albumini (Alb)'nin hücre dışı sıvılarda önemli bir antioksidan olduğunu teyit etmiştir.¹² Sonuç olarak; serum bilirubin, ÜA ve Alb sadece küresel oksidatif stresi azaltmakla kalmamakta,

aynı zamanda vücuttaki antioksidan durumu da yansıtabilmektedir.¹³

Oksidatif stresin; sistemik lupus eritematozus, psöriyazis ve Behçet hastalığı gibi otoimmün cilt hastalıklarının gelişimine ve ilerlemesine yakından dahil olduğuna dair çok fazla kanıt bulunmaktadır.¹⁴⁻¹⁶ Vitiligo; otoimmün bir hastalıktır, ancak antioksidan durum ve vitiligo arasındaki ilişki hâlâ belirsizdir. Bu nedenle, bu çalışmada, vitiligo ile serum bilirubin, ÜA ve Alb antioksidan düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmış ve çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya, Nisan 2018-Temmuz 2018 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran, vitiligo tanısı almış 81 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 86 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Kontrol grubu hastaları check-up amacıyla hastanemize başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlardan seçilmiştir. Vitiligo tanısı, derideki depigmente lekelerin klinik görünümü ve Wood lambası muayenesi ile konmuştur. Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ailede vitiligo öyküsü, vitiligo tipi, yaygınlığı, eşlik eden hastalık gibi demografik bilgileri içeren anket formu doldurulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Tüm hastalardan biyokimya tüpüne bir âdet kan örneği alınmış ve biyokimya laboratuvarında total bilirubin (Tbil), direkt bilirubin (Dbil), indirekt bilirubin (İbil), ÜA ve Alb değerlerine bakılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 15.0, SPSS Inc, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar ortalaması±SD olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel testler iki yönlü idi ve istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak belirlendi. Vitiligo ve sağlıklı kontrol grubundaki bilirubin, ÜA ve Alb konsantrasyonları

TABLO 1: Vitiligo ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

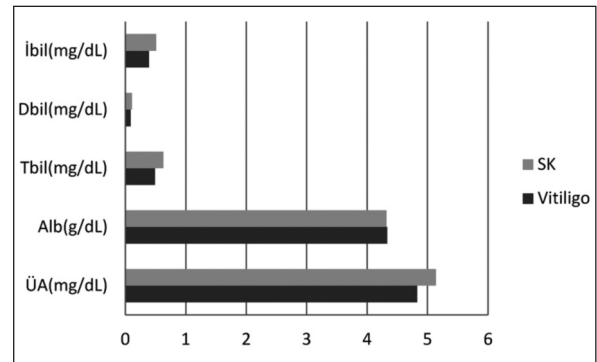
Özellikler	Vitiligo hastaları (n=81)	Kontrol hastaları (n=86)	p
Cinsiyet			
Erkek	44 (%54,3)	47 (%54,7)	0,966
Kadın	37 (%45,7)	39 (%45,3)	
Yaş, yıl, ortalama±SD	42,13±18,72	42,11±17,85	0,974
Ailede vitiligo			
Var	14 (%17,3)	-	-
Yok	67 (%82,7)	-	-
Hastalık süresi			
<1 ay	4 (%5)	-	-
1 ay-11 ay	14 (%17,5)	-	-
1-4 yıl	26 (%32,5)	-	-
5-9 yıl	14 (%17,5)	-	-
≥ 10 yıl	22 (%27,5)	-	-
Vitiligo tipi			
Lokalize	34 (%42)	-	-
Jeneralize	38 (%46,9)	-	-
Universal	7 (%8,6)	-	-
Lokal unilaterale (segmental)	2 (%2,5)	-	-
Tutululum yüzdesi			
%0-4	65 (%80,2)	-	-
%5-19	6 (%7,4)	-	-
%20-49	4 (%4,9)	-	-
≥%50	6 (%7,4)	-	-

Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılımı ise Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi.

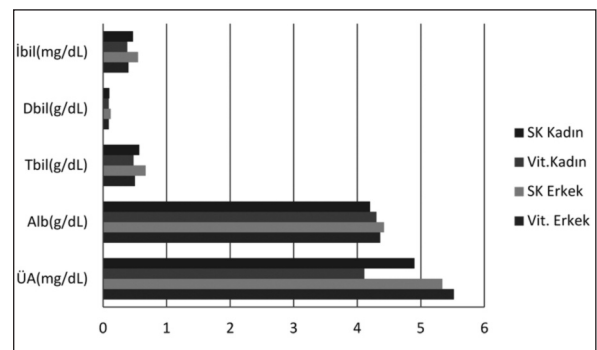
BULGULAR

Çalışmaya 81 vitiligo hastası ve 86 kontrol hastası dâhil edildi. Vitiligo grubunda 44 (%54,3) erkek, 37 (%45,7) kadın yer alır iken; kontrol grubunda 47 (%54,7) erkek, 39 (%45,3) kadın bulunmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 42,13±18,72, kontrol grubunun yaş ortalaması 42,11±17,85 yılıydı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların %17,3'ünde ailede vitiligo öyküsü mevcuttu. En yaygın vitiligo tipi jeneralize (%46,9) ve lokalize (%42) tipler idi. Hastaların %77,5'inde hastalık süresinin bir yıldan fazla sürdüğü belirlendi (Tablo 1).

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vitiligolu hastalarda serum Tbil, Dbil ve İbil değerleri anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0,001$, $p=0,006$, $p<0,001$, sırasıyla) (Şekil 1). Cinsiyetin etkisini değerlendirmek için her grup ayrıca alt gruplara ayrıldı; sağlıklı kontroller ile tekrar karşılaştırıldığında, vitiligolu erkek hastalar kontrol grubundaki erkeklere göre daha düşük Tbil, Dbil ve İbil seviyelerine sahip idi ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, sırasıyla). Vitiligolu kadın hastalarda ise kontrol grubundaki kadınlara göre İbil ve ÜA anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,044$ ve $p=0,002$, sırasıyla). Vitiligo grubunda erkek hastalar kadın hastalarla karşılaştırıldığında, ÜA değeri kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda ise Tbil, Dbil, İbil ve Alb değerleri kadınlarda daha düşük idi ($p=0,014$, $p=0,004$, $p=0,025$, $p=0,002$, sırasıyla) (Şekil 2).



ŞEKİL 1: Vitiligo ve kontrol grubunun ürik asit, albumin ve bilirubin değerleri. ÜA: Ürik asit; Alb: Albumin; Tbil: Total bilirubin; DBil: Direkt bilirubin; İbil: İndirekt bilirubin; SK: Sağlıklı kontrol.



ŞEKİL 2: Vitiligo ve sağlıklı kontrol grubunda cinsiyetlere göre ürik asit, bilirubin ve albumin düzeyleri.

ÜA: Ürik asit; Alb: Albumin; Tbil: Total bilirubin; DBil: Direkt bilirubin; İbil: İndirekt bilirubin; Vit.: Vitiligo; SK: Sağlıklı kontrol.

TABLO 2: Vitiligo ve kontrol hastalarında serum bilirubin, ürik asit ve albumin düzeyleri.

Hastalar	Total	Erkek	Kadın	p değerleri*			
				p ¹	p ²	p ³	p ⁴
Yaş (yıl)							
Vitiligo	42,13±18,72	41,13±16,86	43,32±20,89				0,477
Kontrol	42,11±17,85	39,95±17,54	44,71±18,10	0,974	0,818	0,872	0,207
Tbil, mg/dL							
Vitiligo	0,49±0,16	0,50±0,16	0,48±0,15				0,961
Kontrol	0,63±0,21	0,67±0,20	0,57±0,20	<0,001	<0,001	0,080	0,014
Dbil, mg/dL							
Vitiligo	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,02				0,789
Kontrol	0,11±0,03	0,12±0,03	0,10±0,03	0,006	<0,001	0,896	0,004
İbil, mg/dL							
Vitiligo	0,39±0,13	0,40±0,14	0,38±0,13				0,822
Kontrol	0,51±0,18	0,55±0,17	0,47±0,17	<0,001	<0,001	0,044	0,025
ÜA, mg/dL							
Vitiligo	4,83±1,23	5,52±1,00	4,11±1,03				<0,001
Kontrol	5,14±1,22	5,34±1,31	4,90±1,07	0,223	0,203	0,002	0,107
Albumin							
Vitiligo	4,33±0,28	4,36±0,27	4,30±0,29				0,264
Kontrol	4,32±0,31	4,42±0,30	4,20±0,27	0,627	0,681	0,183	0,002

ÜA: Ürik asit; Tbil: Total bilirubin; Dbil: Direkt bilirubin; İbil: İndirekt bilirubin; p¹: Vitiligo ve kontrol toplam; p²: Vitiligolu erkek ve kontrol erkek; p³: Vitiligolu kadın ve kontrol kadın; p⁴: Her iki grupta erkek ve kadın.

Serum ÜA değerleri kontrol grubuna göre vitiligo hastalarında daha düşük bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,223). Alb değerleri bakımından iki grup arasında bir fark saptanmadı (p=0,627) (Tablo 2) (Şekil 1).

Vitiligolu hastalardan, lokalize ve jeneralize tutulumlu hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında fark görülmedi (p>0,05). Jeneralize tutulumlu vitiligo hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

TARTIŞMA

Oksidatif stres, vücudun antioksidan süreçlerinin kapasitesinden daha yüksek seviyelerdeki aşırı miktarda reaktif oksijen türlerinin olduğu patolojik bir durumdur. Bu; hücre apoptozuna ve apoptotik kalıntıların birikmesine yol açabilmekte, otoantikörlerin oluşumunu teşvik edebilmekte ve bir otoimmün kaskad reaksiyonu tetikleyebilmektedir.¹³ Antioksidan moleküller endojen ve ekzojen

kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hâle getirmektedirler. Hücre dışı savunma bilirubin, ÜA, Alb, transferrin, seruloplazmin gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz [catalase (CAT)] ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gerekmektedir.¹⁷

Speeckaert ve ark., literatürün sistematik bir araştırmasını yapmışlar ve oksidatif stres yolunun vitiligo hastalarında deregüle edildiğini, vitiligo hastalarında azalmış CAT, artmış metilendioksiamfetamin, artmış lipid peroksidasyonu, deregüle SOD ve toplam oksidatif/antioksidatif dengenin yüksek bulunduğunu kesin bir şekilde belirtmek için yeterli kanıt elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte; psöriyazis, atopik dermatit, liken planus ve ür-

tiker gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda da çok benzer bulgular ortaya çıktığını hatırlatarak, vitiligoda gözlenen anormal oksidatif fenomenlerin, hastalığa özgü bir durum olarak kabul edilemeyeceğini, ancak bir immün aracılı deri bozukluğunun göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.¹⁸

Vitiligo hastalığı, deride melanosit detrüksiyonu ile giden otoimmün bir hastalıktır ve etiolojisinde oksidatif stresin etkili olduğu düşünülmektedir. Vitiligoda oksidatif stresin etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak tarayabildiğimiz kadarıyla vitiligo hastalarında antioksidan olduğu bilinen serum bilirubin, ÜA ve Alb değerlerinin birlikte çalışıldığı bir araştırma daha önce yapılmamıştır. Sadece bazı enzimlerle beraber ÜA'nın çalışıldığı, ülkemizde yapılan bir çalışmaya rastlanmıştır. Dalman, vitiligolu 40 hasta ile aynı sayıdaki kontrol grubunu karşılaştırmış ve vitiligolu hastalarda ÜA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu rapor etmiştir (<http://hdl.handle.net/20.500.11776/1218>). Buna karşılık, bu çalışmada, vitiligolu hastalarda ÜA değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bilirubin, antiinflamatuvar ve immünomodülatuar etkileri olan endojen bir antioksidandır. Önceki çalışmalarda; multipl skleroz, miyastenia gravis, psöriyazis vulgaris ve pemfigus vulgaris (PV)'te bilirubin seviyelerinin düşük olduğu rapor edilmiştir.^{13,19-21} Bu çalışmada; serum Tbil, Dbil ve İbil değerleri vitiligolu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır.

Li ve ark., PV ve kontrol grubunda serum bilirubin, ÜA ve Alb değerlerini ölçmüşler ve PV'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük değerler elde ettikle-

rini rapor etmişlerdir.¹³ Yousefi ve ark. ise PV ve kontrol grubunda ÜA değerlerini karşılaştırmışlar ve PV'li hastalarda ÜA'nın daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.²²

SONUÇ

Bu çalışmada, serum bilirubin antioksidan değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması, bilirubinin vitiligo hastalarında oksidatif stresin etkili ve faydalı bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır. Ancak, ÜA ve Alb antioksidan düzeylerini daha net anlayabilmek için daha çok hastadan oluşan geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Dursun Türkmen, Nihal Altunışık; **Tasarım:** Dursun Türkmen; **Denetleme/Danışmanlık:** Dursun Türkmen; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dursun Türkmen, Nihal Altunışık; **Analiz ve/veya Yorum:** Dursun Türkmen; **Kaynak Taraması:** Dursun Türkmen; **Makalenin Yazımı:** Dursun Türkmen; **Eleştirel İnceleme:** Dursun Türkmen; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Dursun Türkmen; **Malzemeler:** Dursun Türkmen.

KAYNAKLAR

- AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(6):750-8.
- Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51(10):1206-12.
- Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 1977;113(1):47-52.
- 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.
- Taïeb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanism in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000;13 Suppl 8:41-7.
- Shin JW, Nam KM, Choi HR, Huh SY, Kim SW, Youn SW, et al. Erythrocyte malondialdehyde and glutathione levels in vitiligo patients. *Ann Dermatol* 2010;22(3):279-83.
- Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, van der Veen JP, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1224-35.
- Terpiłowska S, Siwicki AK. The role of selected microelements: selenium, zinc, chromium and iron in immune system. *Centr Eur J Immunol* 2011;36(4):303-7.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987;235(4792):1043-6.
- Liu Y, Li P, Lu J, Xiong W, Oger J, Tetzlaff W, et al. Bilirubin possesses powerful immunomodulatory activity and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2008;181(3):1887-97.
- Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J* 1986;235(3):747-54.
- Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008;582(13):1783-7.
- Li WC, Mo LJ, Shi X, Lin ZY, Li YY, Yang Z, et al. Antioxidant status of serum bilirubin, uric acid and albumin in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2018;43(2):158-63.
- Perl A. Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(11):674-86.
- Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012;304(6):451-7.
- Isik A, Koca SS, Ustundag B, Selek S. Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behcet's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;212(2):133-41.
- Halliwell B, Aeschbach R, Löliger J, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995;33(7):601-17.
- Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, Lapeere H, Verhaeghe E, Speeckaert MM, et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(7):1089-98.
- Peng F, Deng X, Yu Y, Chen X, Shen L, Zhong X, et al. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011;18(10):1355-9.
- Fuhua P, Xuhui D, Zhiyang Z, Ying J, Yu Y, Feng T, et al. Antioxidant status of bilirubin and uric acid in patients with myasthenia gravis. *Neuroimmunomodulation* 2012;19(1):43-9.
- Zhou ZX, Chen JK, Hong YY, Zhou R, Zhou DM, Sun LY, et al. Relationship between the serum total bilirubin and inflammation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Lab Anal* 2016;30(5):768-75.
- Yousefi M, Rahimi H, Barikbin B, Toossi P, Lotfi S, Hedayati M, et al. Uric acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol* 2011;56(3):278-81.