

مقاله اصلی

بررسی زیر گروههای لنفوسیت‌های خون محیطی در بیماران مبتلا به ویتیلیگو

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۲/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۱۱

خلاصه

مقدمه

ویتیلیگو یک بیماری اکتسابی با شیوع ۱ تا ۲ درصد است که با از دست رفتن رنگدانه پوستی و به صورت لکه‌هایی سفید رنگ تظاهر می‌کند. از نظر هیستولوژی، مهم‌ترین تغییر در ویتیلیگو نبود ملانوسیت‌ها در محل اتصال درم و اپیدرم است. مکانیسم‌های اتوایمیون با یک استعداد ژنتیکی زمینه‌ای محتمل‌ترین علت ویتیلیگو است. این مطالعه به منظور فهم دقیق‌تر چگونگی اختلال ایمنی در این بیماران و در جهت آشکار ساختن بیشتر پاتوژن‌های بیماری انجام شده است.

روش کار

در این مطالعه که به روش مورد شاهدهی انجام شد، ۲۹ بیمار مبتلا به ویتیلیگو که در عرض شش ماه گذشته هیچ‌گونه درمانی دریافت نکرده بودند به علاوه ۲۱ فرد شاهد سالم ارزیابی شدند. از تمام افراد مورد مطالعه پس از کسب شرح حال و معاینه کامل چهار میلی لیتر خون گرفته شد. خون حاصله پس از انجام شمارش مطلق لکوسیتی به روش فلوسیتومتری با اندازه‌گیری مارکرهای سطحی CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56, CD25 بررسی شد و درصد گروه‌های مختلف لنفوسیتی یعنی کل لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های T یاریگر و سیتوتوکسیک، لنفوسیت‌های B، سلول‌های کشته‌شده طبیعی و سلول‌های تنظیم‌کننده ایمنی در خون این بیماران مشخص شد. سپس این مقادیر در زیر گروه‌های بالینی مختلف بیماری ویتیلیگو با یکدیگر و افراد شاهد مقایسه گردید. اطلاعات حاصله با کمک نرم افزار SPSS و پیرایش ۱۱/۵ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

میزان مطلق کل لنفوسیت‌های T، سلول‌های T سیتوتوکسیک، لنفوسیت‌های CD25⁺ و لنفوسیت‌های B در افراد مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه به شکل معنی‌داری بالاتر از افراد مبتلا به ویتیلیگوی لوکالیزه بود. همچنین میزان سلول‌های CD25⁺ هم در افراد مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه و هم ویتیلیگوی پایدار به شکل معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود و بالاخره میزان کل لنفوسیت‌ها در افراد مبتلا به ویتیلیگوی لوکالیزه نسبت به گروه شاهد به شکل معنی‌داری کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصله نشان‌دهنده اختلال ایمنی سلولی در بیماری ویتیلیگو است. احتمالاً نقص سیستم مرکزی تنظیم‌کننده ایمنی سلولی در ایجاد این اختلال نقش دارد. افزایش سلول‌های CD25⁺ یا سلول‌های تنظیم‌کننده ایمنی در زیر گروه‌های بالینی مختلف بیماری نسبت به گروه شاهد به نفع این فرضیه است. با انجام مطالعات گسترده‌تر بعدی شاید بتوانیم به ایجاد راه درمانی جدید و موثری برای ویتیلیگو که از راه تنظیم ایمنی بدن عمل می‌کند امیدوار بود.

کلمات کلیدی: ویتیلیگو، فلوسیتومتری، لنفوسیت، خون محیطی

- ۱ ناصر طیبی میبیدی *
- ۲ زری جاویدی
- ۳ محمود محمودی
- ۴ مسعود ملکی
- ۵ یلدا ناهیدی
- ۶ منور افضل آقائی
- ۷ بیتا صفائی
- ۸ محمد ابراهیمی راد

- ۱-دانشیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی
- ۲-استاد بیماری‌های پوست دانشگاه علوم پزشکی
- ۳-استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات ایمونولوژی
- ۴-دانشیار بیماری‌های پوست دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۵-استاد یار بیماری‌های پوست دانشگاه علوم پزشکی
- ۶-استاد یار پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۷-دستیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی
- ۸-متخصص پوست، مشهد، ایران

* مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)، دفتر گروه پاتولوژی

تلفن: ۰۵۱۱۸۰۲۲۱۰-۹۸+

email: tayebin@mums.ac.ir

مقدمه

ویتیلیگو یک اختلال اکتسابی، قابل توارث و نسبتاً شایع است که با ظهور ماکولها و پچهای سفید رنگ تا شیری فاقد ملانوسیت روی پوست مشخص می گردد. شیوع بیماری ۱ تا ۲ درصد و شروع آن بیشتر بین سنین ۱۰ تا ۳۰ سالگی است (۱). از نظر هیستولوژی، مهم ترین تغییر در ویتیلیگو نبود ملانوسیت ها در محل اتصال درم و اپیدرم است (۳).

مشخص ترین انواع ویتیلیگو شامل ویتیلیگو فوکال، سگمنتال، ژنرالیزه ویونیور سالیس می باشد. ویتیلیگوی فوکال با یک یا چند ماکول دیگمانته که محدود به یک ناحیه خاص هستند مشخص می شود (۴). ویتیلیگوی سگمنتال بیشتر یک طرفه است و انتشار درماتومی دارد. شروع بیماری در سنین پائین تر و بیماری نسبت به نوع ژنرالیزه پایدارتر است. همچنین استعداد خانوادگی در اینجا نقشی ندارد. ویتیلیگوی ژنرالیزه شایعترین نوع ویتیلیگو بوده و با وجود چند ماکول یا تعداد زیادی ماکولهای پراکنده در نواحی مختلف بدن مشخص می شود که اغلب به صورت قرینه قرار گرفته اند. ویتیلیگوی یونیورسالیس یک ویتیلیگوی منتشر است که در آن فقط چند کانون پیگمانته طبیعی در بدن باقی می ماند (۵).

به نظر می رسد یک عامل مستعد کننده ژنتیکی معین و نیز تعدادی عوامل مستعد کننده محیطی احتمالی در بروز آن دخیل باشند. سه فرضیه اتوایمیون، عصبی و خودتخریبی در مورد پاتوژنز ویتیلیگو پیشنهاد شده است (۱).

شواهدی که از فرضیه اتوایمیون حمایت می کنند شامل وجود لنفوسیتها در درم ضایعات مراحل ابتدائی و وجود اتو آنتی بادیهای در گردش در بسیاری از بیماران و همراهی ویتیلیگو با بیماریهای اتوایمیون خاص است (۶). تخریب ملانوسیت ها می تواند مستقیماً به وسیله سلول های T اتوراکتیو صورت گیرد. افزایش تعداد لنفوسیت های T سیتوتوکسیک واکنش دهنده به ملان A، گلیکوپروتئین ۱۰۰ و تیروزیناز در بیماران مبتلا به ویتیلیگو گزارش شده است (۷).

گیرنده های سلول T اختصاصی ملانوسیت در بیماران مبتلا به ملانوم و ویتیلیگو از نظر ساختاری بسیار مشابهند (۸). این مطالعه به منظور فهم دقیق تر چگونگی اختلال ایمنی در این بیماران انجام شده است و هدف آن تعیین میزان مطلق زیر گروههای مختلف لکوسیت ها در خون محیطی بیماران مبتلا به

ویتیلیگو در مقایسه با افراد طبیعی است. این مطالعه می تواند در جهت آشکار ساختن پاتوژنز بیماری و کشف راههای موثر درمانی گام های بیشتری رو به جلو بردارد.

روش کار

در این مطالعه که به روش مورد شاهدهی انجام شد، تعداد ۲۹ نفر بیمار مبتلا به ویتیلیگو شامل ۱۳ زن و ۱۶ مرد مراجعه کننده به بخش پوست بیمارستان امام رضا (ع) از ابتدای سال ۱۳۸۵ لغایت سال ۱۳۸۶ مورد بررسی قرار گرفتند. ۹ نفر از آنان ویتیلیگو فعال (با تشدید ظرف یک سال اخیر) و ۲۰ نفر ویتیلیگوی پایدار داشتند. همچنین در ۶ نفر از بیماران ویتیلیگو لوکالیزه و در ۲۳ نفر دیگر ژنرالیزه بود. بیماران مبتلا سابقه هیچ گونه درمان دارویی سیستمیک را ظرف شش ماه گذشته نداشتند و نیز به بیماری خاصی غیر از ویتیلیگو مبتلا نبودند.

علاوه بر آن تعداد ۲۱ نفر شاهد نیز برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. از این افراد ۱۰ نفر زن و ۱۱ نفر مرد بودند. شاهدان از نظر میانگین سن و جنس با افراد مبتلا به ویتیلیگو مطابقت داشتند. گروههای مورد و شاهد بر اساس شرح حال و معاینه بالینی و با توجه به نرمال بودن نتایج آزمونهای TSH, ANA و اندکسهای گلوبولهای قرمز جهت رد بیماریهای اتوایمیون همراه، مبتلا به هیچ بیماری خاصی نبوده، داروی سیستمیک یا دخانیات مصرف نمی کردند. پس از حصول رضایت در شرکت در مطالعه، کسب شرح حال کامل و انجام معاینه فیزیکی ۴ میلی لیتر نمونه خون وریدی از ورید براکیال گرفته و در دو لوله آزمایش حاوی اتیلن دی آمین تتراسدیک اسید (EDTA) به نسبت مساوی تقسیم شد.

همه نمونه گیری ها بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام شد تا تغییرات ریتمیک شبانه روزی سلولهای ایمنی در مطالعه مداخله نداشته باشد. یکی از این لوله ها جهت انجام آزمایش شمارش مطلق لکوسیتی و دیگری جهت کشف زیرگروههای مختلف لکوسیت ها به روش فلوسیتومتری به آزمایشگاه ارسال شد. درصد سلولهای T با آنتی بادی CD₃، سلولهای T یاریگر به کمک آنتی بادی CD₄، سلولهای T سیتوتوکسیک با آنتی بادی CD₈، سلولهای NK با آنتی بادی های CD₁₆ و CD₅₆، سلولهای B با آنتی بادهای CD₁₉ و CD₂₀ و سلولهای تنظیم کننده ایمنی با آنتی بادی های CD₂₅ و CD₄ و میزان

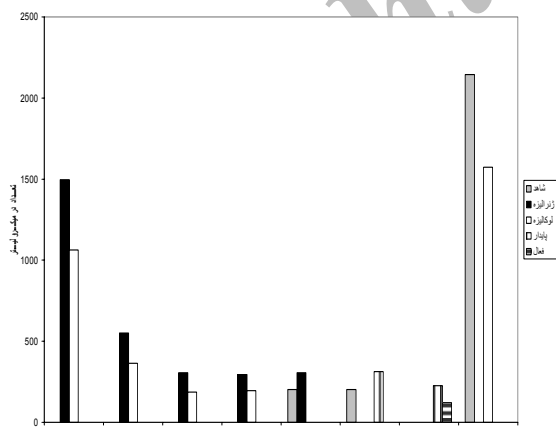
معنی داری کاهش یافته بود ($p=0/43$). مقایسه سایر زیر گروه‌های لکوسیتی و همچنین نسبت سلول‌های T یاریگر به سیتوتوکسیک بین افراد مبتلا به زیر گروه‌های مختلف بالینی ویتیلیگو و افراد گروه شاهد تفاوت معنی داری را نشان نداد. نتایج معنی دار این مطالعه در جدول ۱ و همچنین نمودار ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱ - میانگین مقادیر مطلق سلول‌های دارای اختلاف

معنی دار در زیر گروه‌های بالینی مختلف بیماران مبتلا به

ویتیلیگو و افراد شاهد

p-Value	انحراف معیار	میانگین	گروه (تعداد افراد)	تعداد مطلق
۰/۰۳	۴۳۶	۱۴۹۷	ژنرالیزه (۲۳)	تعداد مطلق کل لنفوسیت های T با شاخص CD3 ⁺
	۳۱۴	۱۰۶۴	لوکالیزه (۶)	
۰/۰۳	۲۱۳	۵۵۱	ژنرالیزه (۲۳)	تعداد مطلق لنفوسیت های T سیتوتوکسیک
	۱۴۰	۳۶۴	لوکالیزه (۶)	
۰/۰۴	۱۸۳	۳۰۶	ژنرالیزه (۲۳)	تعداد مطلق سلول های CD25 ⁺
	۶۰	۱۸۶	لوکالیزه (۶)	
۰/۰۲	۱۰۰	۲۹۶	ژنرالیزه (۲۳)	تعداد مطلق لنفوسیت های B با شاخص CD19 ⁺
	۲۷	۱۹۵	لوکالیزه (۶)	
۰/۰۳	۱۸۳	۳۰۶	ژنرالیزه (۲۳)	تعداد مطلق سلول های CD25 ⁺
	۷۷	۲۰۳	شاهد (۲۱)	
۰/۰۱	۱۹۳	۳۱۴	پایدار (۲۰)	تعداد مطلق سلول های CD25 ⁺
	۷۷	۲۰۳	شاهد (۲۱)	
۰/۰۴	۳۶۸	۱۵۷۲	لوکالیزه (۶)	تعداد مطلق لنفوسیت ها
	۶۲۴	۲۱۴۴	شاهد (۲۱)	



نمودار ۱ - فراوانی زیر گروه‌های لنفوسیتی در بیماران مبتلا به

ویتیلیگو و افراد شاهد در مواردیکه اختلاف معنی داری داشته اند

بحث

میزان کل لنفوسیت‌ها در ویتیلیگو لوکالیزه نسبت به گروه شاهد به شکل معنی داری کاهش یافته بود کاهش مشابهی در

سلول‌هایی با گیرنده اینترلوکین ۲ با آنتی بادی CD25 مورد ارزیابی قرار گرفت.

اطلاعات حاصله به صورت درصد و مقدار مطلق (با کمک محاسبه از روی شمارش مطلق گلبول سفید) وارد نرم افزار آماری SPSS و ویرایش ۱۱/۵ شد و مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. بر اساس توزیع داده‌ها از آزمون تی تست یا من ویتینی برای محاسبات آماری استفاده گردید و میزان p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

از مجموع ۲۹ بیمار مورد بررسی ۱۶ نفر (۵۵/۲٪) مرد و ۱۳ نفر (۴۴/۸٪) زن و از میان ۲۱ نفر افراد گروه شاهد ۱۱ نفر (۵۲/۴٪) مرد و ۱۰ نفر (۴۷/۶٪) زن بودند. نسبت جنسی در دو گروه از نظر آماری معنا دار نمی باشد ($p=0/48$). حداقل سن بیماران مبتلا ۱۰ و حداکثر سن ۶۰ سال و میانگین سنی آنها $27/5 \pm 5/4$ سال بود. افراد گروه شاهد که از جهت تطابق سنی و جنسی با بیماران انتخاب شده بودند حداقل سن ۱۴ و حداکثر سن ۵۳ سال و میانگین سنی $25/7 \pm 4/8$ سال داشتند ($p=0/63$).

بنابراین دو گروه از نظر سنی و جنسی همسان می باشند. نتایج تحلیل آماری حاصل از مقایسه زیر گروه‌های مختلف لکوسیتی بین بیماران مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه و لوکالیزه از این قرار بود. میزان مطلق کل لنفوسیت‌های T، سلول‌های T سیتوتوکسیک، لنفوسیت‌های CD25⁺ و لنفوسیت‌های B در افراد مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه (Pv) به ترتیب با مقادیر ۰/۰۳، ۰/۰۳، ۰/۰۴ و ۰/۰۲) به شکل معنی داری بالا تر از افراد مبتلا به ویتیلیگوی لوکالیزه بود. مقایسه سایر زیر گروه‌های لکوسیتی یعنی سلول‌های T یاریگر و سلول‌های کشته طبیعی و همچنین نسبت سلول‌های T یاریگر به سیتوتوکسیک بین دو گروه ویتیلیگوی ژنرالیزه و لوکالیزه تفاوت معنی داری را نشان نداد. مقایسه زیر گروه‌های مختلف لکوسیتی بین بیماران مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه، لوکالیزه، پایدار و فعال با افراد گروه شاهد نتایج زیر را نشان داد. میزان سلول‌های CD25⁺ هم در افراد مبتلا به ویتیلیگوی ژنرالیزه ($p=0/03$) و هم ویتیلیگوی پایدار ($p=0/01$) به شکل معنی داری بالا تر از گروه شاهد بود. میزان کل لنفوسیت‌ها در افراد مبتلا به ویتیلیگوی لوکالیزه نسبت به گروه شاهد به شکل

گردش خون مبتلایان به ویتیلیگو در انسان ها و همچنین مدل های حیوانی حکایت از اختلال ایمنی همورال در پاتوژنز ویتیلیگو دارد (۱۳، ۱۴).

در مجموع مهمترین تفاوت در بیماران مبتلا به ویتیلیگو نسبت به افراد شاهد افزایش معنی دار سلولهای $CD25^+$ در هردو گروه بیماران مبتلا به ویتیلیگو ژنرالیزه و پایدار بود. نتیجه مشابه توسط محمود در سال ۲۰۰۲ گزارش شده است (۸). مارکر $CD25$ در واقع گیرنده α اینترلوکین ۲ است. اثر این سیتوکین در دو جهت مخالف است به این ترتیب که می تواند از یک طرف باعث تکثیر و تمایز سلول های لنفوئیدی فعال شده شود و از طرف دیگر در صورت بروز Fas و لیگاند آن بر روی همین سلول های فعال شده می تواند باعث آپوپتوز آنها گردد (۱۵). به این ترتیب سلولهای $CD4^+/25^+$ سلول های T اتوراکتیو را که بطور بالقوه می توانند باعث بیماری اتوایمیون شوند مهار می کنند (۱۶، ۱۷) به همین دلیل به آنها سلول های T تنظیم کننده T Reg گفته می شود. نقص این سلول ها باعث افزایش فعالیت خودایمنی ناشی از سلول T خواهد شد (۱۸، ۱۹). افزایش این سلولها در بیماران مبتلا به ویتیلیگو پایدار و ژنرالیزه شاید توجه گر افزایش سلول های T سیتوتوکسیک باشد. یعنی بروز شاخص $CD25$ بر سطح سلول های T باعث پرولیفراسیون سلول های T سیتوتوکسیک گردیده است. شاید این افزایش نشانه نقص کیفی این گیرنده در تنظیم سلولهای T اتوراکتیو و آپوپتوز آنها و در نتیجه افزایش پاسخ خودایمنی باشد. به عبارت دیگر عملکرد گیرنده اینترلوکین ۲ نقص دارد و تعداد آن به صورت جبرانی افزایش یافته است در نتیجه تنظیم سلول های T دچار اختلال شده و پاسخ خود ایمنی ایجاد شده است.

نتیجه گیری

در صورتی که نقص عملکردی گیرنده اینترلوکین ۲ در سرکوب سلول های T اتوراکتیو ثابت شود، می توان از طریق تکنیک های خالص سازی این سلولها و تزریق آنها به بدن یا دستکاری آنها و با استفاده از مارکرهای جدید سلولی تحولی در درمان این بیماران ایجاد کرد و در صورتی که افزایش عملکرد سلول های T اتوراکتیو در نتیجه تحریک از سوی اینترلوکین ۲ و گیرنده های آن علت بیماری ویتیلیگو باشد، می وان از آنتی بادی

مطالعه انجام شده توسط محمود در سال ۲۰۰۲ و هالدر^۱ در ۱۹۸۶ گزارش شده است (۹، ۱۰). کاهش کل لنفوسیت ها احتمالا به علت افزایش فعالیت ایمنی و گسیل سلول ها به پوست و افزایش مرگ سلولی است. افزایش فعالیت ایمنی احتمالا در آغاز بیماری بیشتر است و اکثر بیماری های مبتلا به نوع لوکالیزه بیماری در آغاز حمله بیماری قرار داشتند.

میزان کل لنفوسیت های T در افراد مبتلا به ویتیلیگو ژنرالیزه به شکل معنی داری بالاتر از افراد مبتلا به ویتیلیگو لوکالیزه بود. در مطالعه انجام شده توسط باساک نیز مشابه همین افزایش در ویتیلیگوی ژنرالیزه نسبت به گروه شاهد مشاهده شد (۱۱). علت احتمالی این افزایش مربوط به افزایش سلول های T سیتوتوکسیک $CD3/8^+$ است. زیرا میزان این سلولها نیز در افراد مبتلا به ویتیلیگو ژنرالیزه به شکل معنی داری نسبت به افراد مبتلا به ویتیلیگو لوکالیزه افزایش داشت. در این زمینه در مقالات مختلف نتایج متفاوتی گزارش شده است. بالا رفتن سلولهای T سیتوتوکسیک در ویتیلیگو ژنرالیزه در این بررسی نشان دهنده افزایش فعالیت ضد ملانوسیتی در این نوع ویتیلیگو است. مطابق مطالعات انجام شده ویتیلیگو، حاصل تخریب ملانوسیت ها توسط سلول های T سیتوتوکسیک است که توسط سلول های عرضه کننده آنتی ژن با عرضه آنتی ژن خودی ملان A، تیروزیناز، گلیکو پروتئین ۱۰۰ فعال شده اند (۷).

مقایسه تعداد مطلق لنفوسیت های B با مارکر $CD19$ مثبت در بیماران مبتلا به نوع ژنرالیزه نسبت به نوع لوکالیزه به شکل معنی داری افزایش یافته بود ($P=0.02$). مطالعه انجام شده توسط دکتر قربان کاهش معنی دار سلولهای B $CD19$ مثبت را در افراد مبتلا به ویتیلیگو فعال نسبت به ویتیلیگو پایدار نشان داد (۱۲). در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری بین تعداد مطلق لنفوسیت های B بین ویتیلیگوی فعال و پایدار وجود نداشت ($p=0.56$). در بررسی حاضر کاهش این سلولها در ویتیلیگو لوکالیزه که اکثرا در عرض یک سال اخیر به بیماری مبتلا شده بودند احتمالا حاکی از افزایش فعالیت ایمنی و مرگ سلولی یا ناشی از مهاجرت این سلولها به بافت مبتلا جهت سنتز آنتی بادی ضد ملانوسیت است. یافتن آنتی بادی های ضد ملانوسیتی در

¹ Halder

سال اخیر) جهت مطالعه شاید بتوان به ایجاد راه درمانی جدید و موثری برای ویتیلیگو که از راه تنظیم ایمنی بدن عمل می‌کند، امیدوار بود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که هزینه این طرح را تقبل نموده اند و از سرکار خانم دکتر هدیه پدرام، آقای دکتر کرامتی، خانم نفیسه طبسی و آقای قربانی تشکر مینمایند.

ضد CD25 یا سایر ترکیبات سرکوبگر سلول های مترشحه اینترلوکین ۲ جهت درمان بیماران استفاده کرد.

با انجام مطالعات گسترده تر بعدی شامل مقایسه میزان لنفوسیت ها در خون محیطی و محل ضایعه با بیوپسی پوستی، ارزیابی سطوح سرمی سیتوکین های مختلف پیش التهابی و ضد التهابی به خصوص اینترلوکین ۲، ارزیابی شاخص میانگین فلورسانس (mean fluorescence index) از طریق فلوسیتومتری جهت بررسی تعداد متوسط شاخص های آنتی ژنی بر هر سلول لنفوسیتی و استفاده از جمعیت بیشتری از افراد بیمار خصوصا افراد مبتلا به بیماری فعال (تشدید در یک

References:

- 1- Bleehen SS, Anstey AV. Disorders of skin color. In : Burn T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell science; 2004.p. 39.1-39.68.
- 2- Cindy L, James J. Vitiligo. In: John H, Arnold O, Neil P. Textbook of pediatric dermatology. 6th ed .Oxford: Blackwell science; 1998.p.1802 -1805.
- 3- Spievogel RL, Kantor GR. Pigmentary disorders of the skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Sohnson BL, Murphy GF. Lever's histopathology of the skin. 9th ed. Philaladelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.705-713.
- 4- Boissy RE, Nordlund IJ. Vitiligo. In: Arndt KA, LeBoit. PE, Robinson JK, Wintroub BU. cutaneous medicine and surgery. 1st ed. Philadelphia. saunders; 1996.p.1210- 1218.
- 5- Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo in: Wolff K, Gold smith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Dermatology in general medicine. 7th ed. McGraw – Hill; 2008. P.616-621.
- 6- Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo-It is important? Arch Dermatol 1982; 118: 5-8.
- 7- Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Giachino C. Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: the effective variant of melanoma immunity? Pigment cell res 2005; 18:234- 242.
- 8- Lengagne R, Legal FA, Garcette M. Spontaneous vitiligo in an animal model for human melanoma: role of tumor-specific CD8 T cells. Cancer Res 2004; 64:1496-501.
- 9- Mahmoud F, Abul H, Haines D, Al-Saleh C. Decresed total number of peripheral blood lymphocytes with elevated percentages of CD4+, CD4SRO+ and CD4 CD25+ of T-helper cells in nonsegmental vitiligo . J Dermatol 2002; 29:68-73.
- 10- Halder RM, Walters CS, Johnson BA, Chakrabarty SG. Abberation in T lymphocytes and natural killer cell in vitiligo: a flowcytometric study. J Am Acad Dermatol 1986; 14:733-737.
- 11- Basak P, Adiloglu A, Koc I, Tas T, Akkaya V. Evaluation of activatory and inhibitory natural killer cell receptors in non-segmental vitiligo: a flow cytometric study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22:970-976.
- 12- Ghorban K, Dadmanesh M, Masood A, Mansori P. B and T Lymphocyte and subsets in the peripheral blood in vitiligo patients. JAUMS 2006; 3:891-394.
- 13- Ongena K, Van Geel N, Naeyaert J. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. Pigment. Cell Res 2003; 16:90-100.
- 14- Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. J Autoimmun 2005; 25:63-8. Epub 2005 Nov 18.
- 15- Abbas AK, Litchman AH. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. Saunders: Philadelphia; 2004.p.216-274.
- 16- Askenasy N, Kaminitz A, Yarkoni S. Mechanisms of T regulatory cell function. Autoimmun Rev 2008; 7:370-375.
- 17- Zwar TD, Van Driel IR, Gleeson. Guarding the immune system: Supression of autoimmunity by CD4⁺ CD25⁺ immunoregulatory T cells. Immunol Cell Biol 2006; 84: 487-501.
- 18- Zeiser R, Negrin RS. Interleukin-2 receptor downstream events in regulatory T cells: implications for the choice of immunosuppressive drug therapy. Cell Cycle 2008; 7:458-462.
- 19- 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; 60:256-260.