



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALOPESİ AREATA, VİTİLİGO HASTALARI İLE
SAĞLIKLI KONTROLLERDEKİ
OTOLOG SERUM DERİ TESTİ POZİTİFLİĞİ**

DERMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Münevver GÜVEN

ANKARA

2011



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALOPESİ AREATA, VİTİLİGO HASTALARI İLE
SAĞLIKLI KONTROLLERDEKİ
OTOLOG SERUM DERİ TESTİ POZİTİFLİĞİ**

Dr. Münevver GÜVEN

DERMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aysel GÜRLER

ANKARA

2011

KABUL VE ONAY



EK - 7

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)
DERMATOLOJİ ANABİLİM / BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN

ADI : MÜNEVVER
SOYADI : GÜVEN
ANABİLİM / BİLİM DALI : DERMATOLOJİ ABD

Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden
Dr...M.Ünevr...Güven... tez değerlendirme jürisi toplandı. tez jüri üyeleri tarafından
değerlendirildi ve sözlü savunması yapıldı.

Dr. Münevver Güven'un " Akpesi Arama, Vitiligo Hastaları ile
Sağlıklı Kontrollerdeki Otolog Serum Deri Testi
Pozitifliği " uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı : Prof. Dr. Ayşe GÜLER
Anabilim Dalı : Dermatoloji ABD
Tarih : 23.11.2011
İmzası :

UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Prof. Dr. Ayşe GÜLER
Dermatoloji Uzmanı
Dip. No: 21291

JÜRİ ÜYESİ

Prof. Dr. Ayşe SAN
Nefroloji Bilim Dalı
23.11.2011

UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Prof. Dr. Ayşe SAN
Nefroloji Uzmanı
Dip. No: 2071 / Uzm. No: 139/12350/20888

JÜRİ ÜYESİ

Yrd. Doç. Dr. F. Gülnur ERDOĞAN
Dermatoloji ABD
23.11.2011

UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Yrd. Doç. Dr. F. Gülnur ERDOĞAN
Dermatoloji Uzmanı
Dip. No: 2071

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, görgü ve tecrübelerini benimle paylaşıp, bilimsel ve sosyal hayatımda yol gösterici olan ve tezimin oluşumu ve yazılmasında büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aysel GÜRLER 'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerimin artmasında önemli katkıları olan Yard. Doç. Dr. Gülru Erdoğan'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Berber çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum asistan arkadaşım Burcu Tugrul'a, aramıza sonradan katılmasına rağmen hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Özge Gündüz'e her türlü desteklerinden dolayı sevgiyle teşekkür ederim.

Tezimin istatistik bulgularının oluşumundaki emek ve katkılarından dolayı biyoistatistik Arş. Gör. Sevilay Karahan'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tıp eğitimim boyunca bana sonsuz destek veren, sosyal ve çalışma hayatında insanlara olan sevgi, hoşgörü ve fedakarlığıyla örnek aldığım, hayatımı onurlandıran çok sevgili hayat arkadaşım, eşim Dr. Abdullah GÜVEN'e sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Münevver Güven

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Alopesi Areata	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Klinik Bulgular	2
2.1.4. Histopatoloji.....	3
2.1.5. Etiyopatogenez.....	4
2.1.5.1.Genetik Faktörler	4
2.1.5.2.Otoimmunité.....	5
2.1.5.3. Enfeksiyon	7
2.1.5.4. Emosyonel, fiziksel stres ve travma.....	8
2.1.5.5. Nörolojik faktörler, nöropeptidler.....	8
2.1.6. Laboratuvar	8
2.1.7. Ayırıcı Tanı	9
2.1.8. Prognoz.....	9
2.1.9. Tedavi.....	9
2.2. Vitiligo.....	17
2.2.1. Tanım	17
2.2.2. Epidemiyoloji.....	18
2.2.3. Klinik Bulgular	18
2.2. 4. Histopatoloji.....	23
2.2.5. Etiyopatogenez.....	23
2.2.5.1. Genetik.....	24

2.2.5.2. Otoimmunité.....	25
2.2.5.3. Sinir Sistemi Hipotezi (Nöral Hipotez)	27
2.2.6. Laboratuvar	28
2.2.7. Ayırıcı Tanı	28
2.2.8. Prognoz.....	29
2.2.9. Tedavi.....	29
2.3. Otolog Serum Deri Testi.....	33
2.3.1. Kronik Otoimmün Ürtiker ve Otoantikolar	33
2.3.2. Kronik Otoimmün Ürtiker ve Tiroid Otoimmunitesi	36
2.3.3. Otoantikoların Belirlenmesi	37
2.3.3.1. Otolog Serum Deri Testi (İn Vivo Test).....	37
2.3.3.2. İn Vitro Olarak Bazofil Histamin Salınımı Testi.....	39
2.3.3.3. ELISA ya da Western Blot	39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Özellikleri Ve Değerlendirilen Parametreler	40
3.2. Otolog Serum Deri Testinin Hazırlanması.....	41
3.3. Otolog Serum Deri Testinin Uygulanması.....	41
3.4. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	60
ÖZET.....	61
SUMMARY.....	63
KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

AA	: Alopesi areata
AT	: Alopesi totalis
AU	: Alopesi universalis
AÜ	: Akut ürtiker
ANA	: Antinükleer antikor
Anti-TPO	: Anti-tiroid peroksidaz(anti-mikrozomal antikor)
Anti Tg	: Anti-tiroglobulin antikor
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi
C	: Kompleman
C5a	: Kompleman 5a
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptit
CLA	: Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
DM	: Diabetes mellitus
DNCB	: Dinitroklorobenzen
DPCP	: Difenilsiklopropenon
ELİSA	: Enzime bağımlı immünoabsorban test
G6PDH	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
HLA	: Human lökosit antijenleri
Ig	: İmmunglobulin
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KÜ	: Kronik ürtiker
KİÜ	: Kronik idiyopatik ürtiker
KOÜ	: Kronik otoimmün ürtiker

KUVA	: Khellin+UVA
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MICA	: MHC class I chain-related A
NK	: Natural killer(doğal öldürücü)
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
OPS	: Otoimmün poliglandüler sendrom
OSDT	: Otolog serum deri testi
PAUVA	: Fenilalanin+UVA
PUVA	: Psoralen ve ultraviyole A
SADBE	: Skuarik asit dibütilester
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
ST₃	: Serbest triiyodotironin
ST₄	: Serbest tiroksin
TGF	: Transforming growth faktör
TNF	: Tümör nekrozis faktör
UV	: Ultraviyole
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit
VKH	: Vogt-Koyanagi-Harada sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Alopesi Areatanın Tedavi Algoritması	17
Şekil 2. Çalışmaya Katılan Hasta Grupları İle Sağlıklı Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı	42
Şekil 3. Gruplarda Tiroid Otoantikör Varlığı	46

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Segmental ve Non-Segmental Vitiligo.....	20
Tablo 2. Grupların Cinsiyet Özellikleri.....	42
Tablo 3. Grupların Yaş Özellikleri	43
Tablo 4. Alopesi Areatalı Hastaların Klinik Tiplerine Göre Dağılımı	43
Tablo 5. Vitiligo Hasta Grubunun Klinik Tiplere Göre Dağılımı	44
Tablo 6. Ailede Alopesi Areata Öyküsü	45
Tablo 7. Ailede Vitiligo Öyküsü.....	45
Tablo 8. Değerlendirmeye Alınan Gruplarda Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar.....	46
Tablo 9. Gruplarda Tiroid Otoantikör Yüksekliği	47
Tablo 10. Gruplar İçinde ve Çalışmadaki Tüm Bireylerde OSDT Pozitifliği.....	47
Tablo 11. Cinsiyete Göre OSDT Pozitifliği	48
Tablo 12. Yaş Açısından OSDT Pozitifliğinin Değerlendirilmesi	49
Tablo 13. Tiroid Otoantikörleri İle OSDT Pozitifliği Arasındaki İlişki	50
Tablo 14. Alopesi Areatalılarda Çekme Testi Pozitifliği İle OSDT Pozitifliği Arasındaki İlişki	51
Tablo 15. Hasta Gruplarında Hastalık Süresi ile OSDT Pozitifliği Arasında İlişki	51
Tablo 16. Lojistik Regresyon Analizine Göre OSDT Pozitifliğini Etkileyen Faktörler ..	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik idiopatik ürtikerli hastaların bir grubunda sirkulasyonda dermal mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Ig E reseptör FcεRIα(%35-40)'ya karşı, daha az sıklıkla da Ig E'nin kendisine(%5-10) karşı histamin salan Ig G otoantikoru tesbit edilmiş ve bu gruba kronik otoimmün ürtiker adı verilmiştir. Otolog serum deri testi(OSDT), kronik otoimmün ürtiker tanısında kullanılan in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemi olup yapılması kolay ve ucuz bir testtir.

Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda OSDT pozitiflik sıklığı, pozitiflik kriteri olarak farklı yöntemler kullanılmakla beraber %4.1 ile %82.1 arasında bildirilmektedir. Genel görüş KIÜ olmayan hastalarda ve sağlıklı kişilerde OSDT duyarlılığı olmayacağı yönünde olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda allerjik/nonallerjik astma ve rinitte, çoklu ilaç allerji sendromunda ve sağlıklı kontrollerde de otolog serum testi pozitifliği gösterilmiştir ve sağlıklı kontrollerde OSDT pozitifliği %0 ile %55.55 arasında bildirilmiştir.

Bazı çalışmalarda kronik otoimmün ürtikerli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir. Otoantikoru olan kronik ürtikerlilerde tiroid otoantikoru otoantikor saptanamayan kronik ürtikerlilere göre daha yüksek saptanmıştır. OSDT pozitif kronik ürtikerlilerde daha yüksek otoimmün hastalık ve diğer otoimmün hastalıkların otoantikoru ile birliktelik gösterilmiştir. Bu ilişkiden yola çıkarak bu çalışmada etiopatogenezinde otoimmünitenin olduğu ve otoantikoru gösterildiği dermatoloji polikliniklerinde sık karşılaştığımız alopesi areata ve vitiligo hastalarında ve sağlıklı kontrollerde OSDT pozitifliğini değerlendirmek ve bu pozitifliğe başta tiroid otoantikoru olmak üzere diğer faktörlerin etkisini araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Alopesi Areata

2.1.1. Tanım

Alopesi areata(AA), saçlı deri veya vücudun herhangi bir yerindeki kılların yuvarlak ya da oval yama şeklinde skatris bırakmayan kaybıyla karakterize T lenfositler aracılığı ile oluşan kıl folikülünün otoimmün bir hastalığıdır. Bazen tüm saçların döküldüğü total alopesiye kadar ilerleyebildiği gibi, total saç kaybına ilaveten vücut(kirpik, kaş, koltuk altı ve pubik kılları içine alan) kıllarının tutulduğu alopesi universalise de neden olabilmektedir (1,2,3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Alopesi areata normal popülasyonda %0.1-0.2 oranında görülür ve insanlar yaşamları boyunca %1.7 oranında alopesi areata geçirme riskine sahiptirler. Her iki cinsi eşit oranda etkilemektedir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte alopesi areatanın ilk epizotunun başlangıcı hastaların %85.5'inde 40 yaşından öncedir (2,4). Alopesi areata pediatrik dermatoloji kliniklerine başvuran çocuklardaki dermatozların yaklaşık %6.7 sini oluşturarak en sık görülen deri hastalıkları arasında yer almaktadır (5).

2.1.3. Klinik Bulgular

Alopesi areata lezyonları, normal görünümlü deride ani ortaya çıkan keskin sınırlı yuvarlak ya da oval yama şeklindeki saç dökülmelerinden tüm vücut kıllarının dökülmesine kadar gidebilen değişik klinik formlarda olabilmektedir. Saçlı deri en sık etkilenen bölgedir. Beraberinde endürasyon, skuam veya foliküllerde kayıp yoktur (1,2,5).

Hastaların % 60'ında ilk etkilenen bölge saçlı deridir. Genellikle asemptomatik olmakla beraber nadiren kaşıntı, hassasiyet, yanma hissi ve ağrı ile birlikte hafif bir parestezi görülebilir (6). Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte alopesi areatanın ilk epizotunun başlangıcı hastaların %85.5'inde 40 yaşından öncedir (2).

Fizik muayenede, alopesik odağın çevresindeki kılların incelenmesi önemlidir. Eğer çevredeki kıllar çekme ile kolayca ele geliyorsa (altı veya daha fazla saç gelmesi; çekme testi pozitif) alopesinin progresyon göstereceğinin işaretidir. Çekme testi pozitifliği hastalık aktivitesi ile koreledir. Çekilen kıl mikroskopta incelendiğinde nokta gibi bir proksimal uç ve kök kılıfının eksikliği ile ünlem işaretine benzer şekilde kırılmış kısa, kıllar halinde görülür (1,2).

Alopesi tüm saçlı deriyi tutarsa alopesi totalis(AT), tüm saçlı deri ve tüm vücut kıllarını tutarsa alopesi universalis(AU) olarak adlandırılmaktadır. Alopesi areatada saç dökülme şekli çeşitli tiplerde olabilir. Plak tipi; yuvarlak veya oval alopesik alanlarla karakterize en sık görülen tiptir. Ofiazis tipi; saçlı derinin posterior oksipital ve temporal sınırları boyunca yayılım gösteren formudur. Ofiazis inversus(sisafö) tipi; fronto-parieto-temporal bölgeyi tutan bant tipi dökülmenin olduğu nadir görülen formudur. Retiküler tipi; retiküler formda dökülmenin görüldüğü tiptir. Diffüz tipi; tüm saçlı deride saç yoğunluğunda yaygın azalma vardır. Diffüz tipin tanısını telogen effluviuma benzemesi nedeniyle koymak zor olabilir (5,6).

Alopesi areatanın ilginç olan bir özelliği beyaz kılları etkilememesidir. Hastalık pigmente kılları etkiler, beyaz kıllar relatif olarak korunmuştur. Ayrıca kılların tekrar büyümesi sırasında başlangıçta sarışın ya da beyaz kıllar görülür (1,2).

Alopesi areatalı hastalarda %7-66 oranında tırnak tutulumu görülebilmektedir (7). Bu tırnak değişiklikleri tek, birden fazla veya tüm tırnaklarda görülebilir. Pitting en sık gözlenen tırnak tutulumu şeklidir. Diğer tırnak değişiklikleri; trakionişi, beau çizgisi, onikoreksis, incelme veya kalınlaşma, onikomadezis, koilonişi, punktat veya transvers lökonişi, kırmızı noktalı lunula, longitudinal çizgilenmedir. Alopesi areatalı hastalarda tırnak tutulumu hastalık şiddetinin önemli prognostik göstergesi olabilir (1,2,7,8).

2.1.4. Histopatoloji

Alopesi areatada histopatoloji hastalığın evresine bağımlı olarak değişiklik göstermektedir. Alopesi areatanın erken fazı peribulbar alanda inflamatuvar lenfositik infiltrasyonuyla beraber katagen ve telogen foliküllerde sayıca artış ile karakterizedir. Kıl matriksi lenfositik hücrelerce infiltre edilmiştir ve beraberinde pigment inkontinansı,

matriks hücre nekrozu ve vakuoler hasar mevcuttur. İnflamatuvar infiltrat özellikle kıl bulbusunun subkutan dokuda olduğu terminal kıl foliküllerinde belirgindir. İnfiltratta CD4 (+) ve CD8(+) T lenfositler vardır. İmmunfloresan çalışmalarında kıl folikülünün alt kısmında, bazal membran boyunca C3, Ig G ve Ig M depozitleri gösterilmiştir. Foliküler lenfositik infiltrasyonu katagen ve telogen fazlara geçiş takip eder. Ve bunu takiben folikül hızlıca anagen faza döner ve siklus tekrarlanır. Siklusun devam etmesi ve inflamatuvar sürecin devam etmesinden dolayı folikülde iki önemli morfolojik değişiklik görülür. Bunlar kısa, tam olarak keratinize olmamış (*pencilpoint*), travmaya duyarlı kıllar ile karakterize trikomalazi ve bazı anagen foliküllerin minyatürizasyonudur. Hastalığın geç fazlarında çok sayıda minyatür kıl folükülleri ve telogen foliküller mevcuttur. Uzun süreli alopesi areatada inflamasyon olmayabilir. Tam olmayan iyileşmede büyük kısmında tipik peribulbar infiltrasyon izlenen artmış küçük anagen foliküller izlenmiştir. Eğer bu foliküller kıl shaftı oluşturabilirse tipik olarak pigmentsizdirler. Melanosit sayısı ve melanizasyon azalmıştır ve bu çoğunlukla erken anagende parsiyel ya da inkomplet melanosit aktivasyonu ile açıklanabilir. Eğer iyileşme fazı uzar ya da hastalık kronikleşirse inflamatuvar infiltrat kaybolur (2,7,9).

2.1.5. Etiyopatogenez

Alopesi areatanın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak ana hipotez, genetik olarak duyarlı bireylerde, kıl folikülüne immün toleransın kaybından sonra anagen kıl foliküllerine karşı T hücre aracılıklı bir saldırı sonucu gelişen organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğudur. Ayrıca infeksiyöz ajanlar, sitokinler, emosyonel, fiziksel stres, nörolojik faktörler de etiyopatogeneizde rol oynar (1,2,3,10).

2.1.5.1.Genetik Faktörler

Alopesi areatadan etkilenen bireylerde aile hikayesi %4 ile %42 arasında değişmekte olup bu durum genetik komponenti destekleyen bir kanıttır. Aile öyküsü, alopesi areatanın erken yaşta başladığı olgularda daha belirgindir . İlk alopesik plak 30 yaştan önce başlayanlarda aile anamnezi %37 iken, 30 yaştan sonra başlayanlarda %7.1 olarak saptanmıştır. Ayrıca monozigotik ikizlerde alopesi areatanın eş zamanlı başladığı gösterilmiştir (1,4).

Kromozom 6 üzerinde bulunan human lökosit antijenini(HLA) kodlayan major histokompatibilite kompleks(MHC) genlerinin, alopesi areata gibi T hücre aracılıklı hastalıklar için major lokus olduğu gösterilmiştir. MHC hücrelerin tanınması için yüzey proteinlerini kodlar.

Özellikle HLA sınıf II allellerinden DR4, DR5, DR6, DQ3'ün alopesi areata ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Alopesi areata ile birden çok farklı HLA tipleri farklı çalışmalarda ilişkilendirilmiştir. Bu HLA farklılıkları hastalığın heterojenitesine, etnik varyasyona, çalışma dizaynının farklılıklarına bağlı olabilir. HLA moleküllerine ek olarak, stresle indüklenen bir gen olan “MHC class I chain-related A” (MICA) geninin de alopesi areata ile ilişkili olduğu saptanmıştır. MICA ile etkileşim NK hücrelerini aktive ederek, hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır (3,11).

Alopesi areatanın Down sendromunda(trizomi 21) ve otoimmün poliglandular sendrom tip 1 de görülme sıklığının yüksek oluşu alopesi areataya neden olan sorumlu genlerin kromozom 21 üzerinde olduğunu düşündürmüştür(1,3). Down sendromluların otoimmün hastalıklara yatkın olduğu bilinmekte olup yapılan bir çalışmada down'lu hastalarda alopesi areata %6 oranında tesbit edilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise alopesi areata %9.4 oranında bildirilmiştir (13). Otoimmün poliglandular sendrom tip-1'li hastalarda ise %13 ile %72 oranında alopesi areata görülmektedir (14).

Alopesi areatalı hastalarda atopi sıklığında artış bildiren birçok çalışma vardır. Atopi bulunan alopesi areatalı hastalarda daha erken başlangıç yaşı, daha uzun süre ve daha şiddetli hastalık bildirilmektedir (15).

2.1.5.2.Otoimmünite

Alopesi areatanın, organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğunu destekleyen çok fazla kanıt mevcuttur (1).

Alopesi areatanın erken fazında histopatolojik olarak peribulbar alanda inflamatuvar lenfositik infiltrasyonu görülmektedir. Alopesi areatalı hastalarda siklosporin ve sistemik steroid gibi immünsupresif tedavilere ve kontakt duyarlandırıcılarla immunoterapi gibi tedavilere başarılı sonuçlar alınmaktadır (2,16,17,18). Alopesi areata hastalarında otoimmün tiroidit ya da vitiligo gibi diğer

otoimmün hastalıkların sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Müller 1963 yılında normal popülasyonda tiroid hastalığı insidansı %2, alopesi areata hastalarında ise %8 olarak bildirmiştir. Daha sonraki çalışmalarda da alopesi areatalı hastalarda otoimmün tiroidit insidansı normal popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur (10,19-23). Ayrıca pernisiyöz anemi, diyabet, lupus eritematozus, miyasteni gravis, liken planus, çölyak hastalığı ve otoimmün polindokrin sendromlar ile alopesi areata arasında ilişki bildirilmiştir (2,14,24). Tüm bunlar otoimmün etyopatogenezi desteklemektedir.

Alopesi areatanın immunopatogenezinde hem hücrel hem de humoral immüniteden bahsedilmektedir. Humoral immünite; tutulan kıl folikülü üzerindeki epidermis bazal membranında immün depozitlerin çok az olması, kıl folikülünün alt yarısındaki bir antijene karşı oluşan bir immün cevabın olduğunu düşündürmektedir (25,26). Alopesi areata hastalarının serumlarında, kıl folikülüne karşı dolanan antikorlar sağlıklı kişilere göre daha sık ve daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bununla birlikte in vivo çalışmalarda antikor bağlanması gösterilememiştir ve patogenezdaki rolü belli değildir (2,27). Alopesi areatalı hastaların %100'ünün serumunda pigmente kıl foliküllerine karşı antikor tespit edilmişken aynı antikorlar kontrol grubunda sadece % 44 olarak tespit edilmiştir (28). Alopesi areatada pigmente saçların daha çok etkilenmesi nedeniyle foliküler melanositlerin olası hedef olabileceğini de düşünülmektedir (1). Epidermal keratinosit ve melanositlerde gösterilemeyen ancak kıl folikül keratinosit ve melanositlerinde eksprese edilen bazı antijen ve bu antijenlere karşı oluşan otoantikorlar AA'lı hastalarda yüksek bulunmuştur. Alopesi areatalı hastalarda kıl foliküllerine karşı antikor cevabı heterojen olarak bulunmuştur. Bundan dolayı farklı hastalar farklı kıl folikül yapılarına karşı farklı paternde antikor geliştirirler. Başlıca dış kök kılıfı, matriks, iç kök kılıfı ve kıl shaftı olmak üzere, anajen kıl folikülündeki farklı yapılara karşı otoantikorlar oluştuğu da gösterilmiştir (25,29). Kıl foliküllerine karşı oluşan antikorlar AA 'lı C3H/HeJ farelerde ve Dundee deneysel alopesik sıçan modeli (DEBR) sıçanlar da bulunmuştur (2). Alopesi areatalı hastalarda diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikordarda artış saptanmıştır (2,19). Hücrel immünite; alopesi areatalı hastaların kanlarında CD4(+) yardımcı T hücrelerinin sayısındaki artışla birlikte CD8(+) baskılayıcı T hücrelerinin sayısındaki azalma, dolayısıyla da CD4/CD8 T hücre oranının artmasının saç kaybının miktarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Histopatolojide anajen kıl foliküllerinin intrafoliküler ve perifoliküler bölgelerinde görülen inflamatuvar hücre infiltrasyonu CD4 hücrelerinin baskın olduğu aktive

T lenfositler, makrofajlar ve langerhans hücrelerinden oluşmaktadır. Kıl kaybı CD8+ intrafoliküler ve CD4+ perifoliküler lenfositik infiltrat ile beraberdir. Ayrıca ultrastrüktürel seviyede, kıl bulbus prekortikal keratinosit ve melanosit dejenerasyonu, bunların immün atak için hedef olduğunu düşündürmektedir. Dermal papilla hücrelerinde ve suprabulber matriks epitelinde major histokompabilite kompleks(MHC) klas I ve II ekspresyonunda artış saptanmıştır. Bu durum folikülde immün bağışıklık durumunun tersine dönmesine neden olmaktadır. Bu bulgular; alopesi areatanın etyolojisinde HLA-DR veya HLA-ABC tarafından sunulan antijenlere karşı T lenfosit aracılı, organ spesifik, otoimmün bir süreci akla getirmektedir (10,30,31,32). Ciddi kombine immün yetmezliği (SCID) olan farelere T lenfosit kültürlerinin transferi ile alopesi areatanın oluşması, alopesi areatanın organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu destekleyen diğer bir hipotezdir (33).

Kısacası; alopesi areatalı hastalarda organ-spesifik antikörlerin ve pigmente kıl folliküllerine karşı antikörlerin saptanması, anagen kıl folliküllerindeki çeşitli yapılara karşı otoantikörlerin saptanması, yardımcı T hücre(CD4+)/baskılayıcı T hücre(CD8+) oranının artması, MHC klas I ve II ekspresyonunda artış ve T lenfosit kültürlerinin farelere transferi ile AA'nın oluşması, AA'nın organa özgü otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini destekleyicidir.

Sitokinler; alopesi areata gelişiminde sitokinlerin rolüde mevcuttur. Alopesi areatada, otoimmünite gelişmesine neden olan MHC ekspresyonuna travma, nörojenik inflamasyon veya infeksiyöz ajanların oluşturduğu belli uyarılar neticesinde ortaya çıkan sitokinlerin neden olduğu düşünülmektedir (1,34).

Saç dökülmesini indükleyen bir sitokin olan interlökin (IL)-1'in, alopesi areatanın erken evrelerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. TNF-alfa, IL-2, İnterferon (IFN)-gamma, IL-5, IL-6, IL-16 alopesi areata patogeneğinde rol oynayan diğer sitokinlerdir (2,35).

2.1.5.3. Enfeksiyon

19. yüzyılın son dönemleri, 20. yüzyılın erken dönemlerinde alopesi areata da parazitik ve infeksiyöz nedenler etiyolojik faktör olarak görülmüştür. Sonrasında viral etiyoloji suçlanmıştır. Ancak sonradan yapılan çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (2,36).

2.1.5.4. Emosyonel, fiziksel stres ve travma

Alopesi areatada stresin başlatıcı bir faktor olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte emosyonel stresin, AA'nın patogenezinde belirgin bir rolü olmadığı görüşünde yayımlar da mevcuttur. AA'lı hastalarda depresyon, uyum ve anksiyete bozukluklarının prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (1,2,36,37). Ancak diğer çalışmalarda depresyon, anksiyete bozukluğu ve stres ile alopesi areata arasında ilişki saptanamamıştır. Son yıllarda alopesi areatalı hastalarının aleksitimi ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Aleksitimi, bireyin duygusal işlevlerinde ve kişiler arası ilişkilerinde güçlük çekmesi şeklinde ortaya çıkan bir sorun olarak tanımlanmaktadır. AA hastalarının aleksitimik olduğunu bildirilmektedir. Aleksitiminin stresle başa çıkmayı güçleştirip, stresle tetiklenen immunolojik mekanizmalar aracılığıyla AA'yı ortaya çıkarabileceğini düşünülmektedir (37).

2.1.5.5. Nörolojik faktörler, nöropeptidler

Kutanöz sinirlerden üretilen nöropeptitlerin, beyin ve deri hastalıkları arasındaki potansiyel bağlantıyı sağlama, derideki inflamasyonu düzenleme de rolü mevcuttur. Substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptit (VIP) immünmodülatör nöropeptitlerdir. Kutanöz sinirlerden salgılanan CGRP, mast hücre degranülasyonunu ve immünsüpresif TNF-alfa ve IL-10 salınımını uyarır. Alopesi areatada lezyonlu bölgelerde, güçlü bir antiinflamatuvar olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve saç büyümesini indükleyen Substans-P salınımının azaldığı gösterilmiştir. CGRP eksikliğinde, artmış immün cevap ve vazokonstrüksiyon meydana gelir ve bu iki olay da AA patogenezinde rol oynar (1).

2.1.6. Laboratuvar

Alopesi areata için spesifik bir test mevcut değildir. Saç çekme testi ve trikogram uygulanabilir. Alopesi areata da güve yeniği ya da atipik görünümde ise sfiliz ya da lupus serolojisi yapılabilir. Atipik vakalarda nadiren histopatolojiye ihtiyaç duyulabilir. Başta tiroid hastalıkları olmak üzere artmış otoimmun hastalıklar yönünden otoantikorlar bakılabilir (5).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda tinea kapitis, trikotillomani, temporal triangular alopesi, traksiyon alopesisi, sekonder sfiliz, gevşek anagen saç sendromu, basınç ile ilişkili alopesi, aplazia kutis düşünülmelidir. Diffüz varyantı ise başlangıçta telogen effluvium ve androjenetik alopesi ile karışabilir. Nadiren sikatrisyel alopesilerin erken evrelerinde de alopesi areataya benzer görünüm ortaya çıkabilir. Genellikle hikaye ve klinik muayene ile bu hastalıklarla ayırım yapılabilir. Bazen diğer hastalıklardan ayırım için biyopsiye ihtiyaç duyulabilir (5,38).

2.1.8. Prognoz

Alopesi areatada kıl foliküllerinde hasar mevcut değildir ve kıllar tekrar büyüyebilir. Alopesi areata birkaç yıl veya ömür boyu devam edebilir. Birkaç küçük yamanın olduğu sınırlı vakaların yaklaşık %80'nin de bir yıl içinde spontan remisyon beklenmektedir. Ancak çoğu hastada bazı dönemlerde rekürrensler oluşur Hastaların az bir kısmında alopesi totalis veya alopesi universalise ilerleme görülür ve bu vakalarda spontan remisyon nadirdir. İyileşme oranı, hastalık süresi ile ters orantılıdır. Kötü prognostik kriterler; başlangıç presentasyonunun şiddeti, hastalığın çocukluk döneminde başlaması, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik, atopik dermatitin varlığı, tırnak tutulumu, yaygın tutulum, pozitif aile öyküsü, ofiasis, uzun süreli hastalık varlığıdır (3,5,8,15).

2.1.9. Tedavi

Alopesi areata tedavisinde kullanılan tedaviler farklı etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir. Ancak alopesi areata için kullanılan tedavilerin hiçbiri küratif ya da koruyucu bir tedavi değildir. Bu tedaviler daha çok hastalık aktivitesini durdurmaya yöneliktir. Spontan remisyon oranlarının yüksek olması hafif olgularda tedavilerin etkisinin değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Topikal immunoterapiler dışında diğer tedavilerle ilgili randomize, kontrollü çalışmalar mevcut değildir (2, 39).

Alopesi areatalı hastalarda 1 yıl içinde %34-%50 oranında kendiliğinden saç çıkışı olabileceği için her hastada tedavi gerekmemektedir (40). Tedavi planı hastanın yaşı ve hastalığın şiddetine göre düzenlenmektedir. Tedavi yama tipi alopesi areata da alopesi totalis/alopesi universalise göre çok daha etkilidir (39).

Alopesi areatadaki yoğun inflamatuvar süreçten yola çıkılarak kortikosteroidler en popüler tedavi ajanı olmuştur. Kortikosteroidler lokal, intralezyonel ya da sistemik yolla uygulanabilir. İnflamasyonu azaltmayı amaçlayan tedavilerin yanısıra, minoksidil gibi saç büyümesini uyaran tedaviler de kullanılmaktadır. Otoimmün inflamatuvar siklüsü durdurmak için alternatif inflamatuvar yolları stimüle eden farklı metodlar denenmektedir. Son yıllarda immün sistemi hedefleyen yeni tedaviler araştırılmaktadır (2).

Birinci basamak tedavi

Intralezyonel kortikosteroid

Alopesi areatalı erişkinlerde saçlı derinin %50'sinden azının tutulumunda ilk tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. İntralezyonel kortikosteroid tedavisinde en yaygın kullanılan ajan triamsinolon asetonidtir. Triamsinolon asetonid ve triamsinolon heksasetonid kullanımı ile cevap oranı sırasıyla %64 ve %97 olarak bildirilmiştir (2,39). Triamsinolon asetonid yaklaşık bir cm aralarla, 0.5 inç uzunluğunda 30 gauge'luk iğne kullanılarak 0.1 ml miktarda intradermal olarak uygulanır. Uygulamada yüzeysel uygulamadan kaçınılmalı, injeksiyonun derin dermise yapılması sağlanmalıdır. Triamsinolon asetonid 2.5-10 mg/ml arasındaki konsantrasyonlarda kullanılmakta olup, saçlı deri ve yüz için 5 mg/ml konsantrasyonda tercih edilmektedir. Her bir uygulamada saçlı deriye, toplamda en fazla 3 ml uygulanması önerilmektedir. İntralezyonel tedavinin sonuçları 1-2 ay içinde ortaya çıkar. Sonraki tedavi uygulamaları 4-6 haftalık aralarla tekrarlanır. İnjektasyon sırasında oluşan ağrı nedeniyle, 10 yaşından küçük çocuklarda intralezyonel steroid kullanımı sınırlıdır. İnjektasyon sırasında gelişen ağrının hafifletilmesi için uygulamadan 30-60 dakika önce topikal steroidler kullanılabilir. Gelişebilecek yan etkiler atrofi ve telenjiektazi olup yüzeysel injeksiyondan kaçınılmalı ve düşük miktarlar uygulanarak bu yan etkilerin gelişim riski azaltılabilir (2,39). Altı aylık tedavinin sonunda hastalarda tedaviye yanıtızlığın olası bir sebepten hastanın saçlı derisindeki glukokortikoid reseptörlerini aktive eden thioredoxin reductase (TR) enziminin eksikliği olabilir (2,41). İntralezyonel kortikosteroidlerin şiddetli alopesi aerata, alopesi universalis, alopesi totalis, hızlı progresyon gösteren ya da çok dirençli, kronik lezyonlarda tedavi etkinliği düşüktür (2).

Topikal kortikosteroidler

Alopesi areatadalı hastalarda topikal kortikosteroidlerin bazılarının farklı derecelerde etkili olduğuna dair çeitli bildirimler mevcuttur. Bu tipikal kortikosteroidlerden bazıları; fluosinolon asetonid krem, fluosinolon saçlı deri jeli, betametazon valerat losyon, penetrasyon artırıcı taşıyıcı içinde deksametazon, dezoksimetazon krem, halsinonid krem ve klobetazol dipropionat merhemdir (2).

Topikal kortikosteroidler çocuklar için diğer tedaviler içinde en iyi risk yarar profiline sahiptir. Uygulamanın ağrısız olması ve güvenlik aralığının geniş olması çocuklarda uygulanmasını kolaylaştırmaktadır. Bundan dolayı çocuklarda birinci basamak tedavidir (2,5).

Geniş alanlarda uygulanması kolay olduğundan başlangıçta yaygın saç dökülmesi olan hastalarda uygun bir tedavi seçeneğidir. Oklüzyon altında uygulanması etkinliği artırdığı için tercih edilmektedir (2,39).

En sık yan etkisi folikülittir, nadiren telenjektaziler ve lokal atrofi de gelişebilir. Topikal kortikosteroid tedavisi sonrası tekrarlama oranı %37-63 olarak bildirilmiştir (39).

Minoksidil

Minoksidil ilk olarak güçlü vazodilatör etkisinden dolayı antihipertansif ilaç olarak kullanılmaya başlandı. Sonrasında hipertrikoz yan etkisinden dolayı çeşitli alopesi formlarında kullanım alanı bulmuştur. Minoksidil, vasküler etkilerinden bağımsız olarak direkt olarak folikülü etkiler ve bulbus tabanındaki proliferasyonu ile dermal papilla üzerindeki diferansiyasyonu uyarır. %1 ve %5 minoksidil karşılaştırıldığı çalışmada %5 minoksidilin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Şiddetli AA, AT veya AU olan hastalar minoksidil tedavisine dirençlidir. Çoğu çalışmada alopesi totalis ve alopesi universaliste minoksidilin etkisi gösterilememiştir. Genç hastalarda tedaviye yanıt yaşlı hastalara göre daha iyidir. Yan etki olarak lokal irritasyon, allerjik kontakt dermatit ve yüzde kıllanma görülebilir (2,39).

Antralin (Ditranol)

Antralinin gerçek etki mekanizması bilinmemektedir. Antralinin iritan kontakt özelliği aracılığıyla ve ortaya çıkan serbest radikallerin immünoşüpresif ve antiinflamatuvar

etki oluřturması ile alopesi areatada etkili olduėu dūřunūlmektedir. Őzellikle 10 yařın altındaki çocuklarda bařarı ile kullanılmıřtır. Antralinin etkili olabilmesi için hafif derecede irritan reaksiyon geliřtirebilecek yeterince yūksel konsatrasyonda uygulanması(%0.5-1), yeterli derecede sık uygulanması(gūnlūk) gereklidir. Yan etkileri; kařıntı, lokal eritem, soyulma, tedavi edilen deri bōlgesi ve giysilerin boyanması, folikūlit ve bōlgesel lenfadenopatidir (2,39).

Topikal İmmunoterapi (Kontakt Duyarlandırıcılar)

Topikal immūnoterapi, etkilenen deri bōlgesine potent kontakt allerjenlerin uygulanmasıyla alerjik kontakt dermatit oluřturulması ve bu reaksiyonların periyodik olarak devam ettirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu kontakt duyarlandırıcılar deri ve deri eklerinin birkaç farklı noktasında immun modulasyon yoluyla etki etmektedir (2). Alopesi areatalı hastaların beribulbar alandaki CD4/CD8 oranı normale gōre yūkselmiřtir. Kontakt duyarlandırıcıların etki mekanizması açık olmamakla birlikte CD4/CD8 lenfosit oranının dūřmesine sebep olarak immūnmodūlatuar etki gōsterdiėi dūřunūlmektedir. Ayrıca topikal immunoterapi ile tedavi edilen alopesi areata lezyonlarından yapılan biyopsilerde anormal HLA A, B, C ve DR'nin anormal eksprasyonunun kısmen azaldıėı gōsterilmiřtir (2,42,43).

Alopesi areatada kullanılan kontakt duyarlandırıcılar;dinitroklorobenzen (DNCB), skuarik asit dibūtilester (SADBE) ve difenilsiklopropenon (DPCP)'dir (39).

Dinitroklorobenzen, alopesi areatada kullanılan ilk topikal immunoterapi ajanıdır. Ancak mutajenik etkilerinden dolayı tedavi ajanı olmaktan çıkarılmıştır. DNCB'in aksine SADBE ve DPCP mutajenik değildir ve alopesi areatalı hastalarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır (39,42,43).

Topikal immunoterapi ile ilgili yan etkiler ; kařıntı, hafif eritem, skuam, postaurikuler lenfadenopati, kontakt ũrtiker, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, eritema multiforme benzeri reaksiyonlar, yūz ve gōz çevresinde ōdem, ateř, grip benzeri semptomlar, anafilaksi, konfeti řeklinde diskromi ve vitiligo'dur (2).

Prostaglandin analogları

Prostoglnadin analogları glokom tedavisinde kullanılmaktadır. Antiglokum gōz

damlalarının tedavi amaçlı kullanımında kirpiklerde hipertrikoz sık görülen bir yan etkidir. Latanoprost bir prostaglandin F2 alfa analogudur ve kirpiklerde yol açtığı hipertrikoz nedeniyle kirpik alopesisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada kirpik tutulumu olan 44 hastada topikal latanoprost kullanımı ile hastaların %45 inde tam ve orta derecede kıl büyümesi olduğu gösterilmiştir (39).

Topikal Retinoidler

%0.05 topikal tretinoin, topikal betametazon dipropionat ve %0.25 ditranol pat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada sırasıyla %55, %70 ve %35 tedavi yanıtı alınmıştır. Mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen tretinoin ilişkili dermatitin alopesi areatada tekrar kıl gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Daha büyük, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır (39).

Beksaroten

Beksaroten seçici aktive retinoid X reseptörüne bağlanan retinoidlerin bir alt üyesidir ve T hücrelerinin apoptozisine sebep olur. Kurtanöz T hücreli lenfomanın tedavisinde beksaroten jel kullanılmaktadır. Beksaroten jel ile yapılan bir çalışmada 42 alopesili areatalı hastanın %26'sinde %50'nin üzerinde tekrar kıl gelişimi görülmüştür. Orta derecede gelişen irritasyon en sık görülen yan etkidir (44).

Takrolimus ve pimekrolimus

Takrolimus, T hücre aktivasyonu sonrasında oluşan IL-2, IFN-gama ve TNF-alfa gibi sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eden topikal kalsinörin inhibitörüdür. Çalışmalarda genel olarak etkili bulunmamıştır (2).

Pimekrolimus, diğer tedavilere dirençli alopesi areatalı 15 hasta üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada plaseboya karşı tedavide anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir (45). Ancak Ucak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada pimekrolimus topikal kortikosteroidler kadar etkili bulunmuşken, yan etkiler açısından topikal steroidlerden daha üstün olarak değerlendirilmiştir (46).

İkinci basamak tedaviler

Sulfosalazin

Hem immünsüpresif hem de immunmodülatör etkilere sahiptir. Bu etkilerini T hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve IL6, IL1, IL12, TNF-alfa sitokinlerinin sentezini ve antikor üretimini azaltarak sağlar. Birkaç vaka ve vaka serilerinde sulfasalazinin alopesi areatada etkin olduğu gösterilmiştir. Yan etki olarak, gastrointestinal sıkıntılar, baş dönmesi, baş ağrısı görülebilir. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin ve G6PDH değerleri ölçülmelidir (39).

Fotokemoterapi

Fotokemoterapi (PUVA) tedavisinin alopesi areatada kullanımı, etkilenen kıl folikülü çevresindeki mononükleer ve Langerhans hücrelerinin patogeneizde direkt olarak rol oynayabileceği ve PUVA'nın bu inflamatuvar hücre infiltratına etki edebilmesi temeline dayanmaktadır (2). Oral ya da topikal psoralen+ ultraviyole A (PUVA) tedavisinin alopesi areatada başarı oranı %15 ile %70 olarak bildirilmektedir (39). Alopesi areatada topikal PUVA çalışmalarından biride PUVAtürban yöntemidir. Bu yöntemde, %0.0001 konsantrasyonda 8- metoksipsoralenle (8-MOP) ıslatılmış havlu, hastanın saçlı derisine türban şeklinde sarılarak 20 dakika bekletildikten sonra hastanın saçlı derisine UVA uygulanmaktadır. Haftada 2-3 seans uygulanmaktadır. Alopesi areatalı hastaların %70'inde etkisi gösterilmiştir. PUVA -türban tedavisi oral PUVA tedavinin sistemik yan etkilerinin olmaması nedeniyle alopesi areatalı hastalarda alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir. PUVA tedavisinin yan etkileri, hafif derecede eritem, PUVA tedavisi sonrası güneşten korunmayanlarda ağırlı yanma ve melanom riskinde artıştır (2,39).

Excimer Lazer

42 alopesi areata yamasına 308nm excimer lazer ile tedavi sonrasında tedavi uygulanan alanların %41.5'inde kılların tekrar büyümesi görülmüştür. Kılların tekrar büyümesi tedavinin 2. ayında başladığı bildirilmiştir. Excimer lazer tedavisi maksimum 24 seans olmak üzere haftada 2 kez olarak önerilmektedir (39).

Fraksiyonel Fototermolizis Lazer

Bir vaka raporunda alopesi areatada iyi tekrar kıl büyümesi görüldüğü bildirilmiştir (47). Daha büyük hasta serileriyle, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Üçüncü basamak tedaviler

Sistemik steroidler

Farklı kortikosteroid formları, farklı tedavi rejimleri ile alopesi areata tedavisinde kullanılmıştır. Sistemik kortikosteroidlerin genellikle etkili olmalarına rağmen yüksek yan etki profilinin olması ve ilacın kesilmesiyle nükslerin sıklığının yüksek olması kullanımını kısıtlamaktadır (39).

Önerilen dozlar yetişkinler için 1mg/kg/gün, çocuklar için 0.1-1 mg/kg/gün'dür. Saç çıkışını devam ettirmek için gerekli doz 30-150 mg arasındadır. Tedavi süresi 1-6 ay arasında değişmektedir. Süre uzadıkça özellikle çocuklarda kemik ile ilgili yan etkilerden sakınmak gerekir. Diğer yan etkiler; tedaviden sonra rebound alevlenme, akut adrenal yetmezlik, ateş, miyalji, artralji, halsizlik, sıvı ve elektrolit anormallikleri, hipertansiyon, hiperglisemi, infeksiyonlara karşı yatkınlıkta artma, osteoporoz, davranış bozuklukları, katarakt ve cushing sendromudur (2). Bu tedavinin daha çok aktif lezyonlarda başarılı olduğu, refraktör, kronik alopesi areatada bu tedavinin başarılı olmadığı bildirilmektedir (2). Sistemik kortikosteroidlerin hızlı bir nüks oranı mevcut olup %14 ile %100 olarak belirtilmektedir (39).

Metotreksat

Metotreksat tedavisinin alopesi areatada tek başına ya da düşük doz prednisolon ile kombine kullanımında sırasıyla %57 ve %63 oranlarında tam tedavi bildirilmiştir (39).

Siklosporin

Siklosporinin sık görülen yan etkilerinden birisi hipertrikozdur. Kıl siklusunun anagen fazını uzatarak hastaların yaklaşık %80'inde hipertrikoza neden olur. Ayrıca perifoliküler lenfositik infiltrasyonunu ve özellikle yardımcı T hücrelerinin sayısını

azaltarak etki etmektedir (2). Siklosporin ciddi yan etkileri olan bir ilaçtır. Siklosporinin nefrotoksik, hepatotoksik yan etkileri yanında, aynı zamanda gingival hiperplazi, başağrısı, tremor ve hiperlipidemi gibi yan etkileride bulunmaktadır (2). Siklosporinin ciddi yan etkilerinin olması, tedavinin kesilmesinden sonra yüksek oranda nüks oranına sahip olması, uzun tedavi dönemi gerektirmesi ve hastalığın nihai prognozunu değiştirmemesi gibi nedenlerden dolayı alopesi areata tedavisi için önerilmemektedir (31).

Azotiopurin

İmmünesupresif bir ilaç olan azotiopurin DNA sentezini inhibe ederek özellikle B ve T hücreleri olmak üzere hücrelerin proliferasyonunu azaltıyor. Ayrıca derideki langerhans hücrelerinin ve diğer antijen presente eden hücrelerin sayısını azaltmaktadır. Orta ya da şiddetli 20 alopesi areata hastasına 2mg/kg/gün olarak verilen azotiopurin tedavisi ile kıl tekrar çıkışında anlamlı artış saptanmıştır. Düşük maliyet ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olan metotreksatın alopesi areata da kullanımı ile ilgili daha büyük, randomize, kontrolü çalışmalara ihtiyaç vardır (48).

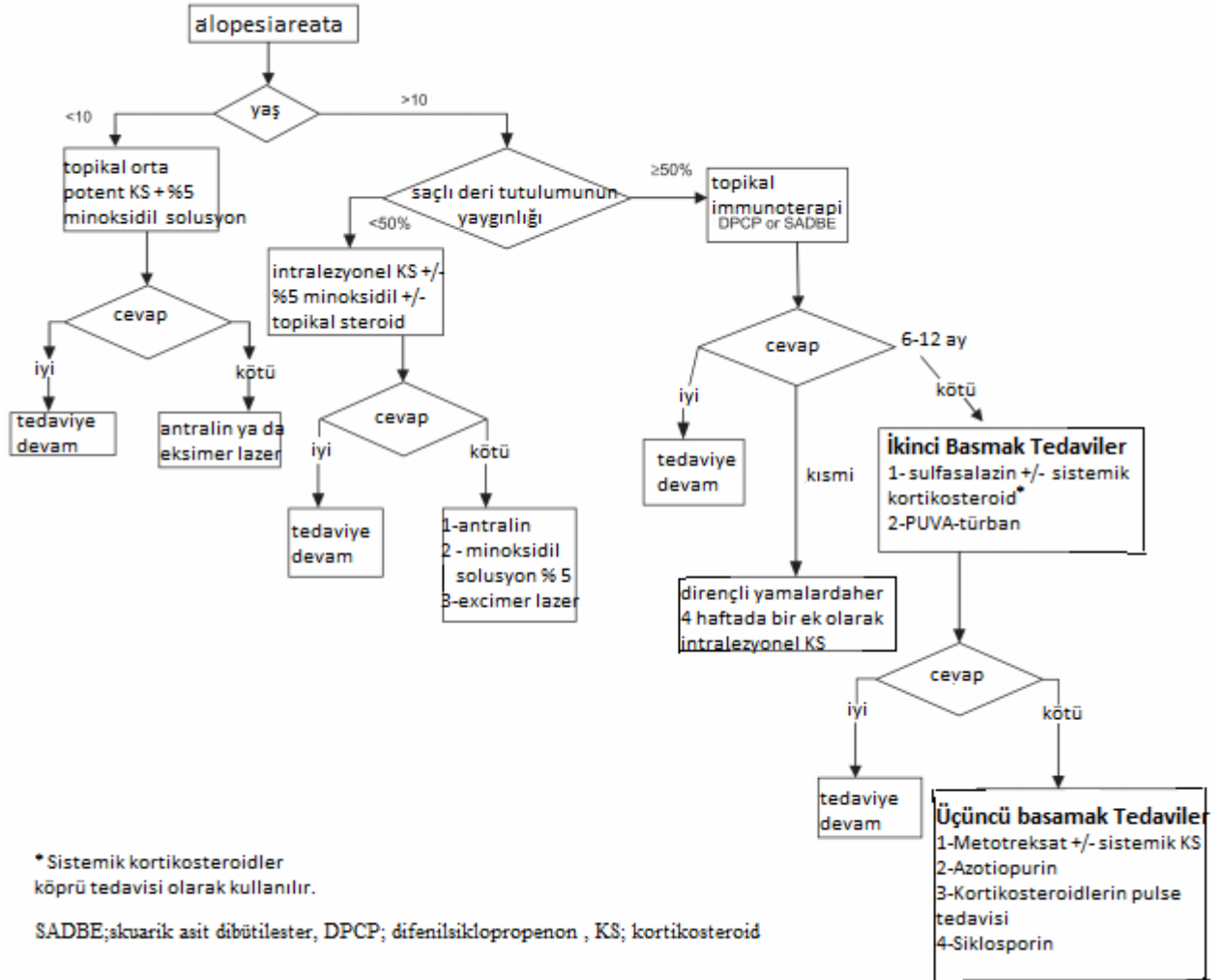
Biyolojik ajanlar

Bu ilaçlar, patolojik T hücrelerini azaltır, T hücre aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinleri inhibe ederler. Bu durum TNF-alfa inhibitörlerinin alopesi areata tedavisinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. TNF-alfanın alopesi areata patogenezinde rol almasına rağmen adalimumab, infliksimab ve etanersept gibi TNF-alfa inhibitörlerinin hem alopesi areata tedavisinde başarısız olduğu, hem de kullanım sırasında alopesi areata gelişimini bildiren yayınlar mevcuttur. Bu bulgular TNF-alfa'nın alopesi areatanın mekanizmasında ana bir role sahip olmadığını düşündürmektedir (2,39).

Psikolojik destek

Alopesi areata, özdeğerlilik, vücut imajı ve kendine güvende negatif etkiye yol açan ve bununla dramatik duygusal bozukluğa neden olan psikosomatik hastalıklara bir örnektir. Tedavisinde bu hastalığa adaptasyon ve özdeğerliliği artırmak için psikolojik destek verilmesi gerektiği göz ardı edilmemelidir. Depresyonla ve alopesi areata gibi tahmin edilemez bir hastalıkla başa çıkmada alopesi areatalı hastaların hastalığın doğal seyri hakkında eğitimi, psikoterapi, hipnoterapi, antidepresanlar ve destek gruplar yardımcı olabilir. Peruk, ek takma saç ve saçlı derinin örtülmesi gibi protezlerin

giyilmesi şiddetli hastalarda yardımcı olabilir (39).



Şekil 1. Alopesi Areatanın Tedavi Algoritması (39)

2.2. Vitiligo

2.2.1. Tanım

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen değişik büyüklük ve sayıda, iyi sınırlı, tebeşirimsi ya da süt beyazı renkte maküllerle karakterize, çeşitli klinik tipleri olan epidermin pigment hücreleri olan melanositlerin kaybı sonucu oluşan bir deri hastalığıdır. Akkız bir hastalık olmakla beraber nadiren konjenital olabilir. Herhangi bir mortalite ve morbiditeye neden olmamakla birlikte görünen alanlardaki depigmentasyon kozmetik

bozukluğa yol açmakta ve hastalarda psikososyal sorunlara neden olabilmektedir (50,51,52).

2.2.2. Epidemiyoloji

Vitiligonun dünya genelinde prevalansı %1 olarak bildirilmektedir. Ancak farklı ülkelerde prevalansı %0,1-8,8 oranlarında bildirilmektedir. En yüksek insidans Hindistan da bildirilmiştir (50,51). Ülkemizde yapılan çalışmalarda poulasyonun %0.15-0.32'isin etkilendiği bildirilmektedir. Van ilinde poliklinik başvuruları içinde kayıtların %0.71'ini vitiligo olgularının oluşturduğu bildirilmiştir (53,54). Tüm ırklarda görülebilir. Vitiligo cinsiyet ayrımı yapmamaktadır. Her iki cins eşit oranda etkilenmekle beraber bazı çalışmalarda kadın cinsiyetinin prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu vitiligo ile etkilenmiş kadınların sosyal nedenlerden dolayı hastaneye daha fazla başvurmasından dolayı olabilir. Başlangıç sıklıkla çocukluk ve genç erişkin dönemde olup olguların %50'sinde lezyonlar 20 yaşından önce, %70-80'inde 30 yaşından önce gelişir (50,51).

2.2.3. Klinik Bulgular

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen değişik büyüklük ve sayıda, tebeşirimsi ya da süt beyazı renkte maküllerle karakterize, çeşitli klinik tipleri olan bir deri hastalığıdır. Başlangıç sıklıkla çocukluk ve genç erişkin dönemde olup olguların %50'sinde lezyonlar 20 yaşından önce, %70-80'inde 30 yaşından önce gelişir (50,51).

Maküller normal deri ile çevrelenmiş, iyi sınırlı, yuvarlak, oval veya lineer şekillidir. Vitiligo maküllerinin büyüklükleri milimetreden santimetreye kadar değişebilir hatta tüm vücut yüzeyini tutabilir. Açık tenli insanlarda lezyonlar çok belirgin değildir ama Wood ışığı muayenesi ile veya tutulmamış derinin bronzlaşmasından sonra kolayca ayırt edilebilir. Vitiligo genellikle asemptomatiktir ama nadiren etkilenen deri kaşıntılı olabilir. Vitiligo lezyonlarının sınırları genellikle konveks olup depigmentasyon normalde pigmente olan deriye doğru ilerleme gösterir. Lezyonlar zaman içinde merkezden perifere doğru genişler ve bu genişleme hızı yavaş ya da hızlı olabilir (55).

Lezyonlar deri ve/ya da mukozaların herhangi bir bölgesinde görülebilmesine rağmen etkilenen bölgelerin karakteristik bir paterni vardır. Bu karakteristik paternin en sık

görülen lokalizasyonu yüz, el sırtları, meme başları, aksilla, umblikus, sakrum, inguinal ve anogenital bölge gibi normalde hiperpigmente olan alanlardır. Mukozal membran tutulumu ya da segmental dermatomal dağılım dışında lezyonlar simetrik dağılım gösterir. Köbner fenomeni nedeniyle tekrarlayan sürtünme ve travma el sırtları, ayaklar, dizler, dirsekler ve ayak bilekleri gibi kemik çıkıntıları olan yerlerin etkilenmesine neden olabilir. Basınca maruz kalan veya kıyafetlerle sık temas halinde olan alanlar (kasıklar, kemer bölgesi, omuz askıları, yaka gibi), tekrarlayan sürtünmeye maruz kalan kıvrım yerleri (aksilla, anogenital alanlar) sıklıkla etkilenir. Açık tenli kişilerde palmoplantar alan, dudak ve oral mukoza tutulumu daha az rapor edilmiştir. Bunun nedeni bu lokalizasyondaki lezyonları Wood ışığı incelemesi olmaksızın belirleyebilmenin zorluğudur (51,55).

Akrofasiyal vitiligoda bir veya daha fazla parmağın periungal tutulumu dudaktaki depigmentasyonla birlikte olabilir. Bununla birlikte dudaktaki depigmentasyon izole bir bulgu şeklinde de olabilir (55).

Vitiligoda epidermal ve folliküler melanositlerin farklı davranışlarının epey sık olmasından dolayı hastalarda lökotişiyanın insidansı %10 ile 60'arasında görülebilir. Nadiren lökotişiya epidermal depigmentasyon olmadan da görülebilir. Lökotişi hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermez (55).

Saçlı derideki vitiligo genellikle saçta beyaz ya da gri bir lokalize yama (poliosis) şeklinde presente olurken tüm saçta total depigmentasyon ya da dağınık beyaz saçların oluşumuna neden olan sadece birkaç follikül tutulumu şeklinde de görülebilir. 30 yaşından önce izole erken saç grileşmesi ya da beyazlaşmasının vitiligonun bir klinik tipini temsil ettiği ileri sürülmüştür. Vitiligodaki depigmente saçlarda kendiliğinden repigmentasyon görülmez (55).

Vitiligo morfolojik olarak çeşitli varyasyonlar gösterebilir.

1-Vitiligo ponctue(Konfeti vitiligo); Vitiligonun nadir görülen bir varyantıdır. Küçük konfeti benzeri ya da çok küçük birbirinden ayrı amelanotik maküllerin normal deri veya hiperpigmente bir makül üzerinde görülmesi ile karakterizedir. Değişken dağılım gösteren küçük yüzlerce makül (2mm ve 2mm'den küçük) görülebilir (55, 56).

2-Trikrom vitiligo; tipik vitiligo makül rengi ile normal deri rengi arasında orta derecede hipopigmentasyon içeren maküller için kullanılan terimdir. Üç renk mevcuttur.

(55,56)

3- Kuadrikrom vitiligo; Perifoliküler repigmentasyon, marjinal hiperpigmentasyonla beraber dört renk içeren maküllerdir (55,56). Genellikle koyu deri fenotiplilerde görülür (51).

4- Pentakrom vitiligo; Siyah, koyu kahverengi, orta kahverengi(etkilenmemiş deri), bronz ve beyaz olmak üzere beş farklı renk vardır (55).

5-İnflamatuvar vitiligo; eritematöz, sınırları deriden kabarık vitiligo makülüdür. Beraberinde sıklıkla kaşıntı ve yanma vardır (51).

6- Mavi vitiligo; genellikle postinflamatuvar hipermelanozis alanalarında oluşan vitiligodur. ADİS'li hastada postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve vitiligonun eş zamanlı progresyonunu takiben yaygın mavi vitiligo gelişimi bildirilmiştir (51).

Vitiligo, segmental (unilateral form) ve non-segmental(bilateral form) olmak üzere iki major forma ayrılmıştır (Tablo 1) (51,56).

Tablo 1. Segmental ve Non-segmental vitiligo (56)

	Non-segmental	Segmental
Prevelans	72-95%	5-28%
Dağılım	Simetrik, nondermatomal	Unilateral, dermatomal
Başlangıç	Herhangi bir yaş	Erken
Seyir	Yaşam boyunca yeni lezyonlarda değişken hızda büyüme	Başlangıçta çok hızlı büyümeyi takiben 2 yıl sonunda büyüme durur
Etiyoloji	Otoimmün	Nörokimyasal
Köbnerizasyon	Sık	Nadir
Otoimmün ilişki	Kuvvetli	Zayıf

Sonrasında vitiligo, lezyonların yaygınlığına ve dağılımına göre sınıflandırmıştır. Bu 3 klinik tip: lokalize, generalize ve üniversal tiplerdir (51,52).

1-Lokalize Vitiligo;

Fokal: Bir alanda bir veya daha fazla makül bulunur, fakat segmental ya da

zostiform dağılımlı değildirler.

Segmental: Bir veya daha fazla makül vücudun unilateral bir segmentini etkiler, lezyonlar orta hatta birdenbire kesilir.

Mukozal: Sadece müköz membranlar etkilenir.

2-Generalize tip

Akrofasiyal: Distal ekstremiteler ve yüz etkilenir.

Vulgaris: Geniş bir alana yerleşmiş dağınık yamalar bulunur.

Mikst: Akrofasiyal ve/ya da vulgaris ve/ya da segmental vitiligonun çeşitli kombinasyonları şeklinde görülür

3-Üniversal tip

Vücut yüzey alanının %80'ininden fazlasında depigmentasyon mevcuttur.

Çocuklarda vitiligo; rölatif olarak sık görülmektedir (vitiligo luların %23-26'sı). Başlangıç yaşı en sık 4-8 yaşları arasındadır. Daha çok kız çocuklarını etkilediği, en sık generalize klinik tipe rastlandığı ve segmental tipin erişkinden anlamlı ölçüde sık görüldüğü bildirilmektedir. Başlangıç lokalizasyonu olguların yaklaşık yarısında baş ve boyundur. Olguların çoğunda vücut yüzeyinin %5'inden azı tutulmuştur. Mukozal tutulum erişkin vitiligosuna göre daha az görülür. Otoimmün ve endokrin hastalık birlikteliği erişkin vitiligosuna göre daha azdır. Eşlik eden hastalıklar; alopesi areata, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, Addison hastalığı, pemfigus vulgaris, poliglandüler sendromdur. Vitiligolu çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anti-nükleer, anti-tiroid, anti-paryetal antikörler daha sık rastlanır. Çocuk vitiligolu hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında, vitiligolu erişkinlerin ve sağlıklı çocukların akrabalarına göre otoimmün hastalık birlikteliği daha fazladır (57).

Vitiligoya eşlik edebilen kutanöz anormallikler

Vitiligoda prematür saç beyazlanması (kanites prekoks), lökotişi, halo nevüs, liken planus ve alopesi areatanın sık görüldüğü bildirilmiştir. Vitiligolu hastalarda

%45'in üzerinde lökotişi (poliosis) bildirilmiştir. Saçların erken beyazlanması %37 oranında, halo nevüs %35 oranında bildirilmiştir. Vitiligo hastalarının %10'undan fazlasında da alopesi areata bildirilmiştir. Dermatitis herpetiformis, dev konjenital melanositik nevus, kronik ürtiker, nevus depigmentosus, polimorf ışık erüpsiyonu ve malign melanom, pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, pemfigus eritematozis, sistemik lupus eritematozis, diskoid lupus eritematozis da vitiligo ile birlikteliği bildirilen hastalıklardır. Ayrıca psöriazis, morfeaylada birlikteliği bildirilmiştir (51,58).

Vitiligo ve göz anormallikleri

Uvea (iris, silier cisimcik, koroid) ve retinal pigment epitelide pigment hücreleri bulundurulur. Bu nedenle vitiligo hastalarında göz anormallikleri görülebilir. Vitiligolu hastalarda normalde herhangi bir görme ile ilgili patoloji görülmemesine rağmen bazen iris ve retinal pigmenter anomalilere rastlanabilir. Vitiligolu hastalarda %30'un üzerinde koroidal anomalilere ve %5 iritise rastlanır. Nadiren koroidal halo nevus birlikte olabilir (51). Vitiligolu hastalarda görülen oküler fundusun noninflamatuvar depigmente lezyonları lokal melanosit kaybı olan alanları gösterir (55).

Üveitisin en ciddi formu Vogt-Koyanagi-Harada sendromunda (VKH) görülür. Bu multisistemik hastalıkta üveitis, aseptik menenjit, otik tutulum(disakuzi), kılların prematür beyazlaşması (poliosis), alopesi ile özellikle baş ve boyunda vitiligo birlikteliği görülür (51,55).

İşitme anormallikleri

Bazı vitiligolu hastalarda kohlear melanositlerde bozukluğu düşündüren anormal sensöriyal işitme kaybı tanımlanmış olsa da otik anomalilerle ilgili kesin bir kanıt gösterilememiştir (55).

Vitiligo ve ilişkili sistemik hastalıklar

Vitiligo sıklıkla otoimmün kökenli hastalıklar ile ilişkilidir. Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1(OPS tip 1) (otoimmün poliendokrinopati kandidiazis ektodermal displazi, APECED), OPS tip 2, OPS tip3, OPS tip 4 vitiligolularda sık görülür.Vitiligo OPS'lardan en sık OPS tip 3'ün komponentidir. Otoimmün tiroidit,

Graves hastalığı, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, myasitenia gravis, tip 1 diyabetes mellitus(juvenil), romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis diğer sıklıkla görülen otoimmun sistemik hastalıklardır (58,59). Ayrıca HIV enfeksiyonu, lenfoma, lösemi, sjögen sendromu, dev hücreli miyokardit, pleksopati, amelanotik melanom, sarkoidoz, kronik aktif hepatit diğer birliktelik gösterdiği hastalıklardır (51,60). Yapılan çalışmalarda tiroid hastalığı ve otoimmun tiroidin vitiligolu hastalarda normal populusyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (52,58,61,62).

2.2. 4. Histopatoloji

Çoğu vitiligo hastasında tanıyı koymak için inspeksiyon ve/veya wood ışığı muayenesi yeterlidir. Vitiligo lezyonunun histopatolojisinde temel bulgu epidermiste melanin pigmentinin kaybı ve melanositlerin yokluğudur. Masson-Fontana özel boyası, gümüş boyama ve DOPA reaksiyonu ile vitiligo lezyonlarında melanosit kaybı gösterilebilir. Vitiligolu lezyonun ışık mikroskopisi incelemesinde; stratum korneum normalden kalın, keratinositlerde vakuolizasyon, melanosit yokluğu ya da azalması, langerhans hücre sayısında artma, merkel hücresi yokluğu, bazal membransa kalınlaşma, dermisin T lenfosit, histiyosit, melanofaj infiltrasyonu, kıl foliküllerinde melanosit yokluğu veya dış kök kılıfına göç eden melanositlerin varlığı, ekrin ter bezinde akrosiringyum dış tabakasına melanositlerin göçü, apokrin ter bezlerinde yoğun salgılayıcı aktivite görülür. Elektron mikroskopisinde ise vitilligolu lezyonların yanındaki melanosit ve keratinositlerde dejeneratif değişiklikler, dejenere keratinositlerden salınan ekstraselüler materyal, melanosit yokluğu, üst dermis ve bazal tabakada kolloid cisimciklere benzeyen fibriller, aksonlarda ödem, akson membran kesintisi, schwann hücre sitoplazmik organellerinde artış ve schwann hücre bazal membranında kalınlaşma görülebilir (63).

2.2.5. Etiyopatogenez

Vitiligo etiyopatogenezinde başta genetik, otoimmunité, nöral hipotez olmak üzere çeşitli teoriler mevcuttur. Tüm bu hipotezlerin ortak noktası hastalıklı deride melanositlerin olmadığıdır.

2.2.5.1. Genetik

Vitiligolu hastaların ikiz ve aile bireyleri ile yapılan çalışmalar vitiligonun gelişiminde genetiğin önemine işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda vitiligolu hastaların %6.25 ile %38'inde pozitif aile hikayesinin olduğu bildirilmiştir (52,55). Ülkemizde yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının %30.98'inde aile öyküsü bildirilmiştir (54). Vitiligonun genetiği basit bir mendelian kalıtımla açıklanamaz. İnkomplet penetrans, multipl yatkınlık loküsü ve genetik heterojenite ile açıklanabilir (55).

Yapılan bir çalışmada erken başlangıçlı vitiligo hastalarında etkilenmiş akraba sayısının arttığı ve hastalığın daha yaygın tutulum gösterdiğini bildirilmiştir. Bu bulgu erken başlangıçlı hastalığın patogenezinde genetik komponentin rolünün nisbeten daha fazla olduğunu düşündürmektedir (64).

İnsan lökosit antijenleri (HLA) ve vitiligo arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışmada değişik bulgular tesbit edilmiştir. Belirli HLA haplotipleri, vitiligoya ait aile öyküsü, hastalığın yaygınlığı, başlangıç yaşı ve popülasyonun yaşadığı coğrafya ile güçlü olarak ilişkilidir. HLA inceleyen vaka kontrol çalışmaları tutarlı şekilde göstermiştir ki HLA DR4 ile vitiligo arasında pozitif bir ilişki, HLA DR3 ile negatif bir ilişki vardır. Rapor edilmiş diğer ilişkiler ise DW7, DR7, DR1, B13, A2, B21, CW6, DR53, A19 ve DR52'dir. HLA lokusunun MHC klas 2 bölgesinde bulunan gen polimorfizimi, tip1 diabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (65). Türkiye'den Taştan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da ise Türkiye popülasyonunda DRB1*03, DRB1*04 ve DRB1*07 alellerinin vitiligoya yatkınlık için genetik belirteç olduğu bildirilmiştir (66).

Ayrıca nonsegmental vitiligo ile ilişkili genler otoantijen(TYR), doğal immünite (NALP1, PTEN22), adaptif immünite(MHC, FOXP3, IL2RA, CCR6 ,TSLP), doğal ve adaptif immünite (GZMB, XBP1) ve diğer fonksiyonel ve muhtelif (LPP, UBASH3A, C1QTNF6, FOXP1) genler olarak kategorize edilmiştir (67).

Vitiligodan sorumlu genler henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Vitiligodaki kesin genetik defektler halen açıklanmayı beklemektedir. Günümüzdeki veriler bu konuda fikir birliğini zorlaştırmaktadır ve daha çok hastalığın multifaktöriyel yönüne

dikkat çekirici niteliktedir (65).

2.2.5.2. Otoimmünite

Melanositlerin immün sistem ile bağlantısı yeni yeni anlaşılmaktadır. Melanositler majör histokompatibilite kompleksi (MHC) class 1 ve 2 moleküllerini, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerini ayrıca interlökin IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve transforming growth faktör beta 1(TGF-b1)'i de salgılamaktadır. Ayrıca melanositlerin fagositoz yeteneklerinin yanısıra T hücrelerine antijen ve antijenik peptidlerin sunulmasında da görev alıyor olabilecekleri düşünülmektedir (68).

Bazı vitiligo hastalarında melanositlere veya diğer hücrelere karşı anormal immün reaksiyonların oluşumu ile sonuçlanan otoimmüniteye genetik bir yatkınlıklarının olması hastalığın primer nedeni olabilir. Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler MHC klass 2 HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir tabanının olabileceğine dair dolaylı bir kanıt olabilir. Vitiligonun değişik HLA grupları ile ilişkisi gösterilmiş olsa da HLA DR4 aleli ile belirgin ilişkisi birkaç değişik populasyonda bildirilmiştir (65).

Vitiligo sıklıkla otoimmün kökenli hastalıklar ile ilişkilidir. Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1(OPS tip 1)(otoimmün poliendokrinopati kandidiazis ektodermal displazi, APECED), OPS tip 2, OPS tip3, OPS tip 4, otoimmün tirodit, Graves hastalığı, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, myasitenia gravis, tip 1 diyabetes mellitus(juvenil), romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis sıklıkla vitiligo ile görülen otoimmün sistemik hastalıklardır(58,59). OPS tip 1'de %13, OPS tip 2'de %5 oranında vitiligo birlikteliği bildirilmektedir (24). Vitiligonun otoimmün hastalıklarla beraber sık görülmesi otoimmün hipotezi desteklemektedir.

Vitiligolu hastalarda hem humoral hem de hücrel immünitede anormal değişiklikler melanositlerin yıkımına yol açtığı tanımlanmıştır. Humoral immünitenin olaya katılımı ilk olarak melanositlere karşı antikörlerin bulunması ile ortaya konulmuştur. Vitiligo antikörleri değişik melanosit antijenlerine karşı (tirozinaz, tirozinaz ile ilişkili protein 1 ve 2) yönelirler. Bu antikörlerin hücre kültüründe normal

melanositlere ve melanoma hücrelerine sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda SOX 9 ve SOX 10 olarak bilinen iki transkripsiyon faktörü ve melanin derive hormon reseptörü-1 'in otoimmün poliglandüler sendrom (APECED) tip 1 ve idiyopatik vitiligolu hastaların deri melanositlerinde otoantijen olabileceği gösterilmiştir. Değişik çalışmalarda Pmel 17, tirozin hidroksilaz lamin A'ya karşı otoantijenler tesbit edildi. Antitirozin hidroksilaz otoantikörlerinin aktif vitiligolu hastalarda sıklıkla olması antitirozin hidroksilaz otoantikörlerinin aktivite markerı olduğu düşüncesini desteklemiştir. Vitiligoda otoimmunitiyi destekleyen bir diğer bulgu da greftlenen normal derideki melanositlerin vitiligolu hastalarda tahrip edilmesidir. Vitiligoda hücre yüzeyinde lokalize olan 35 kDa, 40-45 kDa, 75kDa, 90kDa, 150kDa ağırlığındaki pigment hücre antijenlerine karşı antikörler gösterilmiştir. Vitiligolu hastaların serum IgG antikörlerinin invitro melanosit kültürlerine penetre olup melanosit apoptozunu tetiklemesi otoimmün mekanizmayı destekler bir bulgudur. Vitiligolu hastaların serumlarında gastrik paryetal hücre, tiroid ve adrenal beze karşı organ spesifik otoantikörlerin ve antinükleer antikör(ANA), Ig M romatoid faktörün anlamlı olarak sık bulunması humoral immunitiyi destekleyen diğer bulgulardır (55,59,67).

Vitiligoda hücrel immunitenin rolünün varlığı ile ilgili daha güçlü kanıtlar mevcuttur. Perilezyonel T hücre infiltrasyonunda CD8(+) T hücrelerinde CLA(kutanöz lenfosit ilişkili antijen) reseptör ve IL-2 reseptörlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. CLA+ T hücreler primer olarak melanositlerin çevresinde kümeleniyor ve başlıca perforin ve granzim B eksprese ediyorlar. Melanosit ve immün infiltrat arasındaki etkileşim alanında epidermiste HLA-DR ve interselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1)'in fokal ekspresyonu gösterilmiş. Bu incelemeler vitiligoda melanositlerin ölümünde CLA+ T hücrelerinin major rolü olduğu düşüncesini destekleyebilmektedir. Otoimmün vitiligolu hastaların periferik kanlarında melanosit spesifik sitotoksik T lenfositlerin (CTLs) daha sık olduğu tanımlanmıştır. Bu da melanosit destrüksiyonunda onların rolünün güçlü bir kanıtıdır. Bir çalışmada vitiligolu hastaların kanlarında melanosit spesifik CTLs bulundu. Ve bu CD8 hücrelerinin Melan-A/MART-1, tirozinaz ve gp100'e karşı spesifik sitotoksik cevabı gösterildi. HLA-A2 ile sınırlı melanosit spesifik CD8+ T lenfositlerin özellikle Melan-A/MART-1'e karşı olduğu ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği de gösterildi. Melanosit antijen Melan-A/MART-1 için spesifik CLA eksprese eden sitotoksik T lenfositlerin vitiligolu deriden

alınan T hücrelerinde bulunduğu keşfedilmiştir. Bunlar vitiligonun CD8(+) T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir (55,69).

Lenfosit fonksiyon göstergesi olan Ig G immünglobulinin migrasyon inhibisyon faktör seviyesinin ve sirküler immün kompleks düzeyinin aktif vitiligolu hastalarda belirgin olarak artmış olduğu bildirilmiştir (70).

Ayrıca kortikosteroid, PUVA, 5-fluorourasil gibi sitotoksik ilaçlar gibi immunsupresif ajanlarla vitiligo hastalarının tedavisi ile lezyonlarında repigmentasyon gelişmesi vitiligoda otoimmün patogenezi desteklemektedir (59).

Hayvan modellerinde de otoimmün hipotezi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Vitiligolu kediler, köpekler ve atlarda sirkülasyonda anti-melanosit antikörlerinin ortaya konulması hastalığın nedenleri arasında otoimmünitenin önemli bir rol oynadığına dair diğer kanıtlardandır (55).

2.2.5.3. Sinir Sistemi Hipotezi (Nöral Hipotez)

Ciddi emosyonel travmanın vitiligoyu başlatabileceği veya presipite edebileceği bildirilmiştir. Ancak stresin depigmentasyona nasıl sebep olduğunun mekanizması açık değildir. Melanositlerin ve sinir sisteminin ortak embriyolojik orijini ve segmental vitiligonun dermatomal yayılımı nöral hipotezi desteklemektedir. Ayrıca viral ensefalit, multipl skleroz, tuberosklerosis, Horner sendromu gibi sinir sistemini ilgilendiren bazı hastalıklara ve periferik sinir hasarı olan hastalarda vitiligonun eşlik ettiği görülmektedir. Vitiligoda kutanöz serbest sinir uçları ile epidermal melanositler arasındaki temas ortaya konulmuştur. Nöral hipoteze göre sinir sonlanmalarının kenarlarından melanositler üzerinde toksik etki oluşturan nörokimyasal mediatörler salınmaktadır. Vitiligolu deride nöropeptidlerin dengesinde değişim söz konusudur, β endorfin ve metenkefalin düzeylerinin vitiligoda değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca nöropeptidlerin melanositlerin tahrip edilmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hipotez genellikle jeneralize veya fokal nondermatomal vitiligo ile ilişkili iken nöral hipotezin segmental vitiligoda rol aldığı düşünülmektedir (52,60, 71).

Genetik, otoimmünite, nöral hipoteze ek olarak melanositlerin kendi kendilerini yok etmesi (self destrüksiyon), melanositlerin fonksiyon ve yapısında intrinsik bir

defekt, serbest radikal tamir sisteminde defekt, melanosit apoptozisinde disregulasyon, azalmış melanosit hayatta kalması, melanosit büyüme faktör eksikliği, melanosit membranında lipit değişiklikleri, viral enfeksiyonlar(CMV) patogeneizde suçlanan diğer hipotezlerdir. Tüm bu verilere göre vitiligodaki epidermal ve folliküler melanositlerin kaybı olasılıkla çok sayıda değişik patogenik mekanizmanın sonucu oluşuyor olabilir (52,55,71).

Konverjans teorisine göre vitiligo gelişimiyle ilgili tüm bu teorilerin bir araya getirilip tek birlesik teori halinde tüm vitiligo fenomenlerini açıklanabileceği öne sürülmüştür. Bu teori ile bir çok faktörün çeşitli oranda vitiligo etiyopatogenezinde etkili olabileceğini ileri sürülmüştür (52).

Vitiligoyu tetikleyen faktörler

Vitiligo emosyonel stres, ilaç alımı, enfeksiyonlar, travma/hasar(Köbner fenomeni), başta fenolik bileşikler olmak üzere kimyasal maddelere özellikle mesleki maruziyet sonrası gelişebilir. Çoğu hasta, hastalığın başlangıcını güneşe maruziyet ile ilişkilendirmiştir; predispoze bireylerde bu köbnerizasyona yol açabilir (50, 51).

İlaçlardan tümör nekroz faktör alfa inhibitörlerinin (adalimumab), alopesi areata tedavisinde kullanılan kontakt duyarlandırıcı difensipron(DCP)'un ve kondiloma aküminata tedavisinde kullanılan imiquimodun vitiligoya neden olduğu gösterilmiştir (72,73,74).

2.2.6. Laboratuvar

Vitiligo için spesifik bir test mevcut değildir. Wood ışığı ile değerlendirme kullanılabilir. Atipik vakalarda nadiren histopatolojiye ihtiyaç duyulabilir. Başta tiroid hastalıkları olmak üzere artmış otoimmün hastalıklar yönünden otoantikolar bakılabilir.

2.2.7. Ayırıcı Tanı

Vitiligo ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar; kimyasal lökoderma, melanoma ilişkili lökoderma, sistemik sklerozun erken lezyonları, pitriyazis versikolor, lepra, pitriyazis alba, postinflamatuar hipopigmentasyon, nevüs depigmentozus, anemik nevüs, liken skleroatrofikus, tüberoskleroz, Ito'nun hipomelanozu, piebaldizm, Woolf

sendromu, Waardenburg Sendromu, idiyopatik guttat hipomelanozis, mikozis fungoides, sifilitik lökodermadır (50,51,55,56).

2.2.8. Prognoz

Vitiligonun seyrini önceden kestirmek mümkün değildir. Doğal seyri genellikle yavaş progresyon şeklindedir, ama uzun süre stabil kalabilir veya hızlı şekilde ilerleyebilir. En yaygın seyir mevcut maküllerin yavaş yavaş yaygınlaşması ve yenilerinin periyodik gelişimidir. Bir hafta, hatta birkaç gün içinde gelişerek total vücut tutulumun görüldüğü vakalar da bildirilmiştir. Segmental vitiligo en stabil bir klinik form olup, iyi bir prognoz gösterir. Fokal vitiligo bir süre stabil olmasına rağmen jeneralize vitiligo öncüsü de olabilir. Vitiligo için hastalığın aktivitesi ile ilgili klinik değerlendirme konusunda bir fikir birliği ve geçerli bir skorlama sistemi yoktur. Gerek aktif gerekse stabil vitiligo için yapılan tanımlamalar evrensel olarak kabul görmemiştir. Vitiligoda iyi prognostik faktörler yüz, boyun, göğüs, kollar ve bacaklardaki lezyonlar iken, kötü prognostik faktörler ise lezyonların yaygın olması, mukozal tutulum olması, el ve ayak parmaklarında lezyon olması, lökotrişya olmasıdır (50,51,55).

2.2.9. Tedavi

Vitiligo tedavisi, lezyonların yaygınlığına, lokalizasyonuna, yaşa ve önceki tedavilere verilen yanıtı göre değişiklik göstermektedir. Vitiligo tedavisinde amaç repigmentasyonu sağlamak ve depigmentasyon sürecini yavaşlatmaktır. Halen vitiligo lezyonlarını tam olarak tedavi edecek bir tedavi yöntemi olmamasına rağmen çoğu tedavi yöntemi hastanın lezyonlarında anlamlı düzelmeye yol açabilmektedir (55,75).

Medikal Repigmentasyon Tedavisi

Topikal Kortikosteroid

Vitiligo tedavisinde topikal kortikosteroidler vücut alanının %10 ve daha azını tutan küçük çaplı vitiligo lezyonlarında ilk tedavi seçeneklerinden biridir. Çocuklarda düşük potensli kortikosteroidler önerilir. Genellikle düşük potensli topikal steroidler tercih edilmesine rağmen orta ve yüksek potensli steroidlerin daha etkili olduğu bilinmektedir. 1998 yılında yapılan metaanalizde fokal ya da jeneralize vitiligoda klas 3 kortikosteroidlerinin ve dar bant UVB tedavisinin en etkin ve en güvenli tedavi olduğu

bildirilmiştir (75,76). Tedavi sırasında deri atrofisi, stria, hipertrikoz, akneiform erüpsiyon ve telenjektazi gibi yan etkiler gelişebilir. Yan etkileri minimize etmek için eğer topikal kortikosteroid tedavisine 2 aylık tedavi sonunda görünür yanıt yoksa tedaviye devam edilmemelidir (55,74).

Sistemik Kortikosteroid

Vitiligo tedavisinde sistemik steroidlerin kullanımına dair yayınlar da bulunmaktadır. Sistemik kortikosteroidlerin (yüksek doz pulse tedavi, mini pulse rejimler ve günlük oral yoldan düşük dozlarda) kullanımı vitiligonun yayılmasını durdurabileceği ve repigmentasyonu sağlayabileceği bildirilmiştir. Sistemik steroid tedavisi alan hastalarda UV'nin tedavi etkinliğini artırdığıda bildirilmiştir (55,75).

Foto(kemo)terapi

UVB

Fototerapide, dar bant ultraviyole B (UVB) (311-313nm) ve geniş bant UVB (290-320nm) tedavileri uygulanmaktadır. Dar bant UVB, sitokinlerin sekresyonunu ve indüksiyonunu inhibe ederek inaktif durumdaki melanositlerin proliferasyonunu ve vitiligo lezyonlarına göçünü sağlamaktadır. Başlangıç dozu 0.01 J/cm² -0.25 J/ cm² arasında bildirilmektedir. Dar-bant UVB' nin vitiligoda tek başına etkili bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir. Dar bant UVB ve psoralen+UVA (PUVA) tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda dar bant UVB ile daha yüksek repigmentasyon oranları saptanmıştır ve bant UVB ile elde edilen repigmentasyonun daha uzun süre kalıcı olduğu saptanmıştır. Ayrıca dar bant UVB tedavisinin PUVA'ya diğer üstünlükleri; tedavi süresinin kısa olması, ilaç maliyetinin olmaması ve ilaca bağlı yan etkilerin izlenmemesi, tedavi sonrası güneşten korunma gereksiniminin olmaması, gebelik, emzirme dönemi ve çocukluk çağında kullanılabilmesidir(55, 77,78,79,80).

PUVA

Sistemik ya da topikal olarak uygulanabilmektedir. Ayrıca PUVAsol (psoralen ve doğal güneş ışığı) tedavisi şeklinde de uygulanabilmektedir. Vücudun yüzey alanının %20'sinden azının etkilendiği vitiligo hastalarında, fokal ve segmental vitiligoda, izole

küçük vitiligo lezyonu olanlarda ve vitiligolu çocuklarda topikal %0,1- %0.01 8-MOP ile birlikte UVA (topikal PUVA) uygulaması, yan etkisi az bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. PUVA tedavisi vitiligoda etkili olmasına rağmen PUVA tedavisinin deri kanseri de dahil olmak üzere eritem ve deride yanık gelişimi, bulantı, kusma, fototoksik reaksiyon, deride kuruluk, halsizlik, melanoma dışı deri kanseri ve melanoma riskinde artış, hiperpigmente lezyon ve katarakt gelişimi bir çok yan etkileri bulunmasından dolayı vitiligo tedavisinde birinci seçenek olarak önerilmemektedir (55,77).

Ayrıca minoksidil+PUVA, Khellin+UVA(KUVA), Fenilalanin+UVA(PAUVa) vitiligo tedavisinde kullanılan diğer fototerapilerdir (55).

Eksimer lazer

Vitiligo tedavisinde oldukça etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir. Özellikle yüz lokalizasyonlu vitiligo lezyonlarında etkilidir (77).

Kalsipotriol

Vitiligo tedavisinde tek başına ya da dar bant UVB, PUVA tedavileri ile birlikte kullanımıyla ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur (77).

Topikal immunmodulatorler

Takrolimus ve pimekrolimus topikal immunmodulator ilaçlardır. Topikal kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda topikal takrolimus ve pimekrolimusun topikal kortikosteroidler kadar etkin olduğu gösterilmiştir. En iyi sonuçlar yüz ve boyun bölgesinde kullanıldığında alındığı bildirilmiştir. Ayrıca topikal kortikosteroidlerin yol açabildiği atrofi gibi yan etkilere yol açmaması, yan etkilerinin az olması bu ilaçları daha üstün kılmaktadır (77,81,88).

Psödokatalaz krem

Vitiligoda epidermisteki düşük katalaz seviyelerinden dolayı düşünülmüş bir tedavi yöntemidir. Vitiligo tedavisinde etkili olabilir ancak yeterince çalışma mevcut değildir (77)

Cerrahi Tedaviler

Cerrahi tedaviler medikal tedavilerin başarısız olduğu stabil vitiligo hastalarında düşünülebilir. Cerrahi tedavilerinin hepsi melanositsiz alanlara pigmente donör derisinden otolog melanositlerin transf edilmesi şeklinde aynı temel prensibe sahiptir. Cerrahi tedavi uygulanması için bazı genel kurallar mevcuttur. Bunlar; vitiligonun 6 ay-2 yıldır stabil olması, vitiligolu hastanın medikal tedaviye yanıtız olması, köbner fenomeninin olmaması, 12 yaşından büyük olunmaması, skar ya da keloid formasyonu oluşturmaya eğilimli olunulmamasıdır. Hastalara cerrahi tedavi öncesi mikrogreftleme testi yapılmalıdır. Eklem yerleri, göz kapakları, dudaklar, genital bölge, kıvrım bölgeleri, el ve ayak parmakları gibi bölgelerde immobilizasyonu sağlamak zor olduğundan cerrahi tedavi için pek uygun alanlar değildir. Cerrahi repigmentasyon teknikleri; kısmi(split) kalınlıkta deri greftleri, otolog epidermal greft transplantasyonu, emme büllü greftleme, mini greftleme, kültürü edilmemiş melanosit/keratinosit greftlemesi, kültürü edilmiş melanosit süspansiyon greftlemesi, saç folikülü greftlemesidir (55,77,83,84).

Depigmentasyon Tedavisi

Vitiligo lezyonları vücut yüzey alanının %60-80'inden fazla alanını kaplıyorsa depigmentasyon yapıcı ilaçlar kullanılabilir. Depigmentasyon tedavisinin en sık yan etkisi allerjik ve iritan kontakt dermatittir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar; hidrokinon(%20'lik konsantrasyonda monobenzileter hidrokinon), Q anahtarlı ruby lazer, 4-metoksifenol ya da mequinol kullanılan ajanlardır (77).

Psikiyatrik Destek

Hastalığın doğası, tedavi seçenekleri ve bunların sınırlarının açıklanması gereklidir. Hastalara hastalıklarının seyri, tedavisi, hastanın genel sağlığı, genel sağlığı ile hastalığın ilişkisi hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Psikoterapi ve davranış tedavilerinin standart tedavilerle birlikte uygulanması tedavide başarı oranını artıracaktır. Vitiligolu hastaların sosyal yaşamlarında belirgin bir rahatlama meydana gelecek ve aynı zamanda hastaların özgüvenlerinde de artma olacaktır (85).

Kozmetik tedaviler

Kamufraj ve makyaj gibi özellikle yüz, boyun ve eller gibi görünen bölgelere kozmetik amaçla lezyonu geçici olarak gizleyen kapaticılar kullanılabilir. Bunlar sürekli uygulanabilir ve dış etkenlere karşı dirençlidirler. Mikropigmentasyon(kalıcı makyaj) bir çeşit kalıcı dövme olup demir oksit pigmenti ile kalıcı dermal mikropigmentasyon oluşturma temeline dayanmaktadır (84).

Güneşten korunma

Vitiligolu deri, melanositlerin DNA üzerindeki koruyucu etkilerine sahip olmadığı için erken dönemde güneş yanıklarına, geç dönemde ise karsinogeneze daha yatkındırlar. Bundan dolayı hastaların güneş gören alanlarındaki lezyonlarına yüksek faktörlü güneş koruyucu kullanmaları gerekmektedir. Ayrıca güneş koruyucular bronzlaşmayı azaltarak normal deri ve depigmente deri arasındaki kontrast farkının artmasına engel olarak kozmetik yarar sağlarlar. Güneş ışınlarının yatkın kişilerde köbnere yol açarak yeni lezyonların gelişimini tetikleyebileceği de unutulmamalı ve vitiligolu hastalarda tüm bu nedenlerden güneşten korunma sağlanmalıdır (84).

2.3. Otolog Serum Deri Testi

2.3.1. Kronik Otoimmün Ürtiker ve Otoantikolar

Kronik idiopatik ürtikerli hastalarda sirkulasyonda dermal mast hücreleri ve bazofiller üzerinde yüksek afiniteli Ig E reseptör $Fc\epsilon RI\alpha$ (%35-40)'ya karşı histamin salan Ig G otoantikoları ya da daha az sıklıkla Ig E'nin kendisine(%5-10) karşı otoantikolar mevcuttur. Ayrıca Ig G yapısında olmayan ve mast hücre degranulasyonuna neden olan otoantikolar da gösterilmiştir.

Kronik otoimmün ürtikerli hastalarda ki, otoantikoların tesbitinin kronolojik sırası şöyledir. 1986 yılında Grattan ve arkadaşları Kronik idiopatik ürtiker(KİÜ)' li hastaların bazılarında otolog serumlarının intradermal enjeksiyonu ile deride papül ve eritemin oluştuğunu saptamışlardır. Böylece serumda histamin salgılatıcı faktörlerin bulunduğu gösterilmiştir (86). 1988 yılında Gruber ve arkadaşları ürtikeri olan hastaların bazılarında anti-Ig E otoantikoları saptamış ve böylece ürtikerde

otoantikörlerinin rolünün olabileceği ilk kez tanımlanmıştır (87). 1991 yılında Grattan ve arkadaşları kronik idiyopatik ürtiker hastalarında anti-IgE özelliklerini taşıyan histamin salgıyan otoantikörlerin varlığını kanıtlamış ve sonradan bunların temel olarak anti- FcεRIα otoantikörlerinin olduğunu göstermiştir (88). 1993 yılında yüksek afiniteli Ig E reseptörünün alfa ünitesine (FcεRIα) yüksek afinite ile bağlanan Ig G grubu otoantikörler saptanmıştır. 1998 yılında da bu fonksiyonel otoantikörlerin dermal mast hücreleri ve bazofillerden in vitro olarak histamin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (89). 1999 yılında Sabroe ve arkadaşları 107 kronik idiyopatik hastanın %31'inde fonksiyonel otoantikörler bulmuştur (90). Zweimann ve arkadaşları; 70 kronik ürtiker hastasının 30'unda bazofil histamin salınım aktivitesini göstermiştir (91). Tong ve arkadaşları ise 50 hastanın %52'inde bazofil histamin salınım aktivitesini göstermişlerdir (92). 2002 yılında Sabroe ve arkadaşları 78 kronik idiyopatik ürtikerli hastanın %26'sında fonksiyonel histamin salınımına neden olan anti- FcεRIα-antikörleri; %15'inde fonksiyonel olmayan anti- FcεRIα- antikörleri; %9'unda anti-IgE antikoru, %9'unda mast hücresine özgül histamin saldıracı faktör saptamıştır. Hastaların %41'inde ise herhangi bir faktör bulmamışlardır (93). Kikuchi ve arkadaşının yaptığı çalışmada ELISA yönteminin serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikörleri ölçerken, hedef hücreyi etkileme (bazofillerden histamin salınımı) yeteneği hakkında fikir vermediği göstermiştir (94). Fiebiger ve arkadaşları da 281 kronik ürtikerli olgunun %38'inde; pemfigus vulgarisli olguların %39'unda; dermatomyozitlilerin %36'ında; sistemik lupus eritematozus hastalarının %20'inde ve bülloz pemfigoidli olguların %13'ünde ELISA yöntemi ile anti-FcεRIα antikörler bulmuşlardır. Ancak burdaki otoantikör subtipleri Ig G2 ve Ig G4'tür ve fonksiyonel değildir (89,95).

Bazofillerden histamin salınımına yol açan hastaların serumlarındaki antikörlerin %91' i kompleman fikse edebilen Ig G1 ve Ig G3 tipinde iken; salınımın gözlenmediği serumlardaki antikörlerin çoğu Ig G2 ve Ig G4 tipindedir. IgE reseptörüne yüksek afiniteli IgG otoantikör sınıflaması protein G afiniteli kromotografi ile yapılmış ve IgG1 ve IgG3 subgruplarında histamin salınım afinitesinin belirgin olduğu izlenmiştir. Benzer sonuçlar immunoblotting kullanılarak da izlenmiştir. IgG4 de de histamin salınımlı otoantikör aktivitesi izlenmiş fakat IgG2 de aktivite hiç izlenmemiştir. Kısaca sirkulasyondaki IgG izotipleri otoimmün ürtiker patogenezinin sorumludur;

G3(primer), G1(sıklıkla), G4(seyrek olarak). Otoantikorlar dışında dolaşımdaki bazı mediyatörlerin de histamin salınımına yol açtığı görülmüştür. Kronik ürtikerli hastaların %5-10' unun serumlarının bazofillerden değil, mast hücrelerinden histamin salınımına neden olduğu ispatlanmış; IgG yapısında olmayan mast hücrelerine özgül histamin saldırıcı faktör tanımlanmıştır (88,96).

Yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcεRI 4 peptit zincirinden oluşmuştur. İntraselüler Gama 1, Gama 2 ve Beta zinciri ile bir ekstraselüler alfa zinciri IgE için bağlanma yerini oluşturmaktadır. IgG anti FcεRI otoantikorunun alfa zincirinin dış parçasına bağlandığı gösterilmiştir. FcεRI alfa' ya otoantikorların bağlanması kompetatif ya da non-kompetatif olarak gerçekleşmektedir. Bağlanma sonucunda klasik kompleman yolunun aktivasyonu ile C5a salınmaktadır. C5a mast hücresi üzerindeki kendi reseptörüne bağlanır ve degranulasyon ile histamin sekresyonu artarak başlar. Yani otoantikorların FcεRI ile çapraz bağlanması mast hücre ve bazofil aktivasyonuna neden olur ve histamin ve diğer mediyatörler salınır. Kronik otoimmün ürtiker olan hastaların %5-10'unda otoantikorların IgE'nin kendisine spesifitesi bilinmektedir. Bu kombine reseptör bağımlı IgE ve mast hücre bağımlı IgE histamin salınımına neden olur (88).

FcεRIα alt ünitesine karşı gelişen Ig G otoantikorları yoluyla bazofillerden histamin salınmasının serum kompleman sistemi ile özellikle C5a öncülüğünde geliştiği gösterilmiştir. C5a nın FcεRIα'ya karşı otoantikoru olan KIÜ hastalarında mast hücre aktivitesine katıldığı gösterilmiştir (89). Kronik otoimmün ürtikerli hastaların serumlarından elde edilen IgG' nin kompleman eklenmeden deri mast hücrelerinden histamin salınımı yapamadığı; C2 ve C5 içermeyen serumların böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (97). Ayrıca KÜ'li hastaların serumundan elde edilen IgG' nin bazofillerden histamin salınımını sağlamak için kompleman kullandıkları da gösterilmiştir. C5a reseptörleri sadece derideki mast hücrelerinde bulunur; akciğer ve barsak mukozasında bulunmaz. Fonksiyonel otoantikorların neden sadece deri bulgularına yol açtığı bu şekilde açıklanabilir (98,99). Özellikle C4 düşüklüğü ile olan hipokomplementemi ile pozitif OSDT sıklıkla beraber gözlenmektedir ancak bu ikisi arasındaki kesin ilişki tam olarak bilinmemektedir (99).

Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda farklı çalışmalarda otolog serum testi pozitifliği %4.1-76.5 oranında bildirilmektedir (100). Türkiye'de Mete ve arkadaşları tarafından 28 KİÜ hastası üzerinden yapılan çalışmada ise 23 kişide (%82.1) oranında OSDT pozitifliği tesbit edilmiştir. Bu yüksek pozitiflik oranının nedenini, KİÜ tanısının daha kesin konulmuş olması olabileceğini belirtmişlerdir (101) . Genel görüş KİÜ olmayan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde otolog serum testinin negatif olduğu yönündeyken son çalışmalarda bu antikorların idiyopatik olmayan ürtiker hastalarında, diğer bazı hastalıklarda ve sağlıklı popülasyonda da bulunabileceği bildirilmiştir. Literatürde sağlıklı kontrollerde %0 ile %55.55 arasında geniş bir aralıkta OSDT pozitifliği gösterilmiştir (102). Guttman-Yassky ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada OSDT pozitifliği KİÜ'li hastalarda % 53.1, mevsimsel allerjik rinitli hastalarda %29.8 ve sağlıklı kontrollerde %40.5 olarak saptamışlardır ve KİÜ hastaları sağlıklı popülasyonla kıyaslanmış, OSDT'nin sensitivite ve spesivitesi sırasıyla %55 ve %31 bulunmuştur (103). Taşkapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise OSDT pozitifliği kronik idiyopatik ürtikerlilerde %52.5, nonallerjik astım ve rinitli hastalarda %20, allerjik rinit ve allerjik bronjiyal astımlılarda %17.5, sağlıklı kontrollerde ise %55.5 oranında bulunmuştur (104). Taskapan ve ark. %55.55 ile sağlıklı popülasyondaki en yüksek OSDT pozitiflik oranını saptamışlardır (104). Bu verilerin anlamı belirsizdir (100). Yapılan diğer çalışmalarda OSDT'nin sadece KİÜ hastalarında değil NSAİİ'a karşı intoleransı olanlarda ve çoklu ilaç allerji sendromu olanlarda da pozitif sonuç verebildiği gösterilmiştir (105,106). Bu testin otoantikor varlığını göstermedeki sensitivitesi ve spesifitesini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (107).

Bütün bilgilere karşın, bu otoantikorların sekonder bir fenomen olabileceği yönünde de görüşler vardır. Eryılmaz ve ark. yaptığı çalışmada kronik idiyopatik ürtikerde otoimmüitenin başlangıçtan beri var olabileceği gibi, sonradan da gelişebileceği gösterilmiştir (108).

2.3.2. Kronik Otoimmün Ürtiker ve Tiroid Otoimmünitesi

Bazı çalışmalar otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişkiyi gösterilmişken, bazılarında gösterilmemiştir (100). Sabroe ve arkadaşları tarafından kronik idiyopatik ürtiker hastalarında fonksiyonel otoantikorları bulunan hasta grubunda bulunmayanlara

göre otoimmün hastalıklar (tiroid hastalığı, vitiligo, insulin bağımlı diyabetes mellitus, romatoid artrit ve penisiyöz anemi) daha yüksek oranda saptanmıştır (90). Bakos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ürtikerli hastalar OSDT baz alınarak otoimmün ve nonotoimmün olarak 2 alt gruba ayrılmış ve otoimmün ürtikerli grupta antiTPO antikoru anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Böylece otoimmün tiroidit ve otoimmün ürtiker arasındaki ilişkiyi saptamışlardır (109). Kikuchi ve arkadaşları kronik ürtikerlilerde bazofil histamin salınım testi pozitif ve negatif olan gruplar arasında antitiroid antikoru varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır. Bazofil histamin salınım testi pozitif olan grupta anlamlı olarak antitiroid otoantikoru yüksek saptanmıştır(110). O'Donnell ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada ise otoimmün etiyojyiy destekler nitelikte otoimmün tiroid hastalığını ve anormal tiroid fonksiyonlarını OSDT'si pozitif olan hastalarda daha yüksek tesbit etmiştir (111). Diğer taraftan Kılıç ve arkadaşlarının çocuk hastaları OSDT baz alınarak ayırdığı kronik idiyopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker gruplarında yapmış olduğu çalışmada KIÜ'li grupta, KOÜ gruba göre antitiroid antikoru istatistiksel olarak anlamlılık taşımasada daha yüksek prevalansta saptamıştır (sırasıyla %15, %14.3)(112). Zauli ve arkadaşları kronik idiyopatik ürtikerlilerde antitiroid antikoru pozitif ve negatif olan gruplar arasında OSDT pozitifliğini antitiroid antikoru pozitifliği olmayan grupta daha yüksek saptamıştır (113).

2.3.3. Otoantikoru Belirlenmesi

Kronik idiyopatik ürtiker hastalarında otoantikoru birkaç temel yöntem ile saptanabilmektedir. İn vivo olarak otolog serum testi (OSDT), in vitro olarak bazofil histamin salınımı testi, westernblot analizi, ELİSA(enzime bağımlı immünoabsorban testi) yöntemleridir. Günümüzde in vitro testler yalnızca birkaç laboratuvar tarafından uygulanmaktadır, bir çok klinikte mevcut değildir

2.3.3.1. Otolog Serum Deri Testi (İn Vivo Test)

1986 yılında Grattan ve arkadaşları KIÜ' li hastaların bazılarında otolog serumlarının intradermal enjeksiyonu ile deride papül ve eritemin oluştuğunu saptamışlardır (105). Bu bulgu günümüzde otolog serum deri testi olarak kullanılmaktadır. OSDT pozitifliği kronik ürtikerli hastalarda farklı çalışmalarda farklı

pozitiflik kriterleri kullanılarak %4.1-82.1 oranında tesbit edilmiştir (100,101). Bu farklı değerler hasta seçimi, hastalık şiddeti, metodoloji ve duyarlılık değerlendirilmesi veya test edilen popülasyondaki otoimmün ürtikerin gerçek prevalans oranlarının bilinmemesinden dolayı oluşmaktadır (100).

OSDT in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemidir (114). Hasta serumunun enjeksiyonundan otuz dakika sonra değerlendirildiğinde normal salınım enjeksiyonuna göre 1.5 mm ve daha fazla oluşan pembe renkli kabartı pozitif kabul edildiğinde testin %70 duyarlılığının, %80 özgüllüğünün olduğu gösterilmiştir (114). Pozitif OSDT fonksiyonel otoantikorların (FcεRI ve anti-Ig E) veya histamin salgılatıcı faktörlerin serumdaki varlığını gösterir (104).

Kronik ürtikerli OSDT pozitif bulunan hastaların küçük bir kısmında düşük molekül ağırlıklı bir faktörün bazofillerden değil mast hücrelerinden histamin salınımına neden olduğu da düşünülmektedir (93).

Pıhtılaşma esnasında oluşan endojen vazoaktif faktörlerin OSDT pozitifliğine katkıda bulunduğu söylemek mümkündür. Bu nedenle OSDT kronik otoimmün ürtiker tanısında spesifik bir test olarak kabul edilmemektedir (88).

OSDT fonksiyonel otoantikorları tesbit etmek için kullanılmaktadır. Ancak hem yalancı pozitif (serum hazırlanma aşamasında gelişen diğer vazoaktif maddeler nedeniyle) hem de yalancı negatif (otoantikor ya da histamin salgılatıcı faktörlerin bozulmasından) sonuçlar verebilir (107).

OSDT uygulaması

OSDT yapılmadan önce antihistaminiklerin testten en az 2-3 gün önce, doksepin ve astemizol'ün 2-6 hafta önce, immunsupresiflerin testten 2 ay önce kesilmiş olması ve test uygulanacak alanda lezyon olmaması gerekmektedir. Ayrıca yapılacak test için onam alınması gerekmektedir (115).

Venöz kan antikoagülan içermeyen steril vakutainer tüpe (düz tüp) 5cc kadar alınır. Bu kan oda sıcaklığında 30 dakika pıhtılaşmaya bırakılır. Daha sonra 15 dakika

süreyle 500g de santrifüj ile serumları ayrıştırılır. Bu hazırlanmış serumdan 50 µL (0.05ml) bir insülin enjektörüne alınarak, ön kolun volar yüzüne intradermal olarak enjekte edilir. Negatif kontrol olarak %0.9 steril salin yine ön kolun volar yüzüne 5 cm aralıklarla 50 µL (0.05ml) dozda intradermal enjekte edilir. 30 dakika sonra değerlendirme yapılır. 30 dakika sonunda otolog serum enjekte edilen yerde, serum fizyolojik enjekte edilen yere göre oluşan eritemli papülün (ürtika plağı) çapı 1.5 mm ve üstünde ise OSDT pozitif kabul edilir (100).

2.3.3.2. İn Vitro Olarak Bazofil Histamin Salınımı Testi

Bazofil histamin salınımı ölçümleri KOÜ' li hastalarda fonksiyonel antikorların tespit edilmesi için "altın standart" testtir. Ancak standardizasyon güçlüğü ve zaman alması nedeni ile bugün daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır (116).

2.3.3.3. ELISA ya da Western Blot

ELISA ya da Western Blot yöntemleri ile serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikorlar ölçülebilmektedir. Bazı otoimmün bağ doku hastalıklarında ve diğer kronik ürtiker tiplerinde de bu antikorlar var olduğu için bu testlerin özgüllüğü oldukça düşük olduğu düşünülmektedir(116)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Özellikleri Ve Değerlendirilen Parametreler

Bu çalışmaya 2009-2011 tarihleri arasında Ufuk üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 51 alopesi areata, 53 vitiligo hastası ile hiçbir dermatolojik yakınması ve bilinen otoimmün hastalığı olmayan 51 sağlıklı gönüllü alındı. 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubunun öncelikle detaylı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Sağlıklı kontrol grubu olarak alopesi areata, vitiligo ve hiçbir dermatolojik yakınması bulunmayan, değişik sistemlere ait aktif veya geçirilmiş hastalık hikayesi olmayan grup ve herhangi bilinen otoimmün hastalığı olmayan, ürtiker öyküsü bulunmayan kişiler sağlıklı gönüllü olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu hastane personelinden oluşturuldu.

Alopesi areata ve vitiligo tanısı anamnez, klinik bulgulara dayanılarak konuldu. Değerlendirmeye alınan alopesi areata ile vitiligo hastalarının ve gönüllülerin yaşları, cinsiyetleri, meslekleri, lezyonlarının başlangıç lokalizasyonu, yaygınlığı, süresi, alopesi areata lezyonlardaki çekme testi pozitifliği, eşlik eden otoimmün hastalık, ailede alopesi areata, vitiligo öyküsü kaydedildi. Bütün grupların tiroid fonksiyon testlerine (serbest T3, serbest T4, TSH) ve tiroid otoantikörlerine(anti Tg, anti TPO) bakıldı.

Bu çalışmaya yönelik Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı 24.06.2009 tarihinde alındı.

OSDT (otolog serum deri testi) öncesi sistemik antihistaminik, kortikosteroid ve antihistaminik tedavi kullanıp kullanmadığı öyküsü alındı.

Çalışmaya alınan her hastaya çalışma sırasında yapılacak işlemler, katıldığı çalışmanın sağlayacağı yararlar, yapılacak işlemlerden kaynaklanabilecek olası yan etkiler sözlü olarak anlatıldı. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin sözlü onayı alındıktan sonra çalışma hakkında bilgi veren hastaların ve sağlıklı kontrollerin çalışmaya katılımını belgeleyen Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış

'Bilgilendirilmiş Onam Formu' imzalatıldı.

Çalışmaya alınan alopesi areata, vitiligo hastaları ile sağlıklı gönüllülerin OSDT sonuçları ve tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, TSH) ile tiroid otoantikörleri (anti Tg, anti TPO) sonuçları hasta takip formlarına kaydedildi. Anti Tg : 0.01-115 IU/ml , anti TPO : 0.01-34 IU/ml referans değerlerinin üstündeki değerler yüksek kabul eildi.

Hasta gruplarına ve sağlıklı kontrol grubuna otolog serum deri testi uygulandı.

3.2. Otolog Serum Deri Testinin Hazırlanması

Çalışmaya katılanlardan antikoagülan içermeyen steril vakutainer tüpe (düz tüp) 5cc kadar venöz kan alındı. Bu kan oda sıcaklığında 30 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra 15 dakika süreyle 500g de santrifüj ile serumları ayrıştırıldı.

3.3. Otolog Serum Deri Testinin Uygulanması

Bu hazırlanmış serumdan 50 µL (0.05ml) bir insülin enjektörüne alınarak, ön kolun volar yüzüne intradermal olarak enjekte edildi. Negatif kontrol olarak %0.9 steril salin yine ön kolun volar yüzüne 5 cm aralıklarla 50 µL (0.05ml) dozda intradermal enjekte edildi. 30 dakika sonra değerlendirme yapıldı. 30 dakika sonunda otolog serum enjekte edilen yerde, serum fizyolojik enjekte edilen yere göre oluşan eritemli papülün (ürtika plağı) çapı 1.5 mm ve üstünde ise OSDT pozitif kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

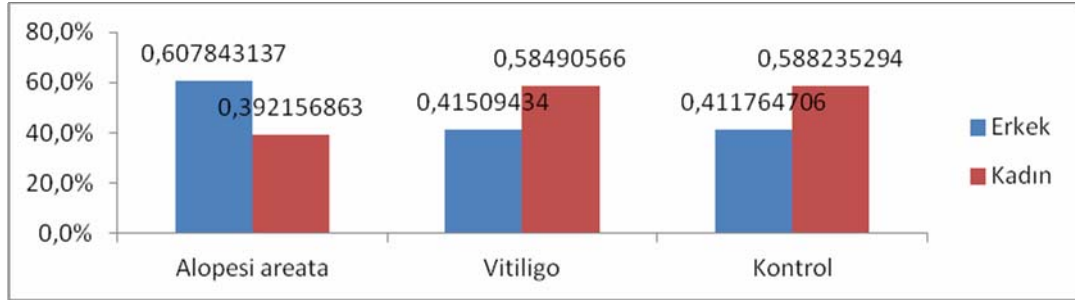
İstatistikler için Statical Package for Social Sciences Version(SPSS) 16.0 programı kullanıldı. Analizler sonucunda $p < 0.05$ değeri anlamlı, $p > 0.05$ değeri anlamsız olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde Ki-Kare Test, T-Test, Mann-Whitney Test ve Lojistik regresyon testi kullanıldı.

Tüm istatikselsel hesaplamalar Hacettepe Üniveristesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında Arş. Gör. Sevilay Karahan tarafından yapıldı.

4. BULGULAR

1-Çalışmamıza 51 alopesi hastası, 53 vitiligo hastası ve 51 sağlıklı kontrol olmak üzere 155 kişi alındı. Çalışmaya katılanların 74'ü erkek (%47.7), 81'i kadındı (%52.3).

2-Çalışmamıza alınan alopesi areata hastalarının 31'i erkek, 20'si kadın, vitiligo hastalarının 22'i erkek, 31'i kadın ve sağlıklı gönüllülerin 21'i erkek, 30'u kadındı (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışmaya Katılan Hasta Grupları İle Sağlıklı Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı

3-Cinsiyetler karşılaştırıldığında her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi($p:0.075$)(Tablo 2). Alopesi areata hastalarında erkek hakimiyeti, vitiligo hastalarında kadın hakimiyeti tesbit edildi.

Tablo 2. Grupların Cinsiyet Özellikleri

Grup		cinsiyet	
		erkek	kadın
Alopesi areata	sayı	31	20
	%	60,8%	39,2%
Vitiligo	sayı	22	31
	%	41,5%	58,5%
Kontrol grubu	sayı	21	30
	%	41,2%	58,8%
Total	sayı	74	81
	%	47,7%	52,3%

4-Çalışmaya alınan alopesi areatalı, vitiligo ve sağlıklı kontrollerin yaşlarının normal dağılıma uyduğu ancak gruplar arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tesbit edildi (p:0,001)(Tablo 3) Alopesi areata ile kontrol grubu arasında yaş olarak fark görülmezken, vitiligo grubunun yaş olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ileri yaşta olduğu görüldü.

Tablo 3. Grupların Yaş Özellikleri

Gruplar		Yaş (Ort ± Std. Sapma)
Alopesi areata	51	34,59±10,87
Vitiligo	53	43,85±14,89
Kontrol grubu	51	34,96±9,77
Total	155	37,88±12,76

5-Alopesi areatalı hasta grubu alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis olarak ayrıldığında hastaların 48'inde alopesi areata, 3'ünde alopesi universalis olduğu görüldü. Alopesi totalisli hasta tesbit edilmedi. Hastaların klinik tiplerine göre dağılımı tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. Alopesi Areatalı Hastaların Klinik Tiplerine Göre Dağılımı

Alopesi tipi	Erkek(n:31)	Kadın(n:20)	Toplam(n:51)	Yüzde(%)
alopesi areata	29	19	48	%94.1
alopesi totalis	0	0	0	%0
alopesi universalis	2	1	3	%5.9

6-Alopesi areatalı grupta 48 kişiden 19'unda(%39.6) kenar aktivasyonu mevcutken(çekme testi;pozitif), 29'unda (%60.4) mevcut değildi. 3 alopesi universalisli hastanın çekme testi değerlendirilemedi.

7-Alopesi areatalı grupta hastalık süresinin ortanca değeri (min-max):2 ay(1-336ay). Alopesi areata ve alopesi universalis tiplerinde hastalık süresi sırasıyla 2 ay(1-240ay) ve 24ay(3-336ay) olarak saptandı. Alopesi universalisli grubun sayısının yetersiz olması nedeniyle hastalık süresi ile tipler arasında istatistiksel değerlendirilme

yapılamadı. Ancak alopesi universalisli grubun alopesi areatalı gruba göre daha uzun hastalık süresine sahip olduğu görüldü.

8-Alopesi areatalılarda hastalık başlangıç lokalizasyonu saçlı deri, sakal, kaş, kirpik olarak değerlendirilmiş olup sıklıkla başlangıç lokalizasyonu saçlı deri (%56.8), ikinci sırada sakal lokalizasyonu saptandı.

10-Vitiligolu hasta grubunun 23'ü fokal, 7'si akrofasiyal, 21'i yaygın ve 2'si universal tip vitiligo olarak tesbit edildi (Tablo 5). Vitiligolu hasta grubumuzda segmental tipte vitiligo tesbit edilmedi. Lezyonların başlangıç lokalizasyonu en sık yüz bölgesi olarak değerlendirildi.

Tablo 5. Vitiligo Hasta Grubunun Klinik Tiplere Göre Dağılımı

Vitiligo tipi				Total
fokal	akrofasiyal	yaygın	universal	
23	7	21	2	53
43,40%	13,20%	39,60%	3,80%	100,00%

11-Vitiligolu grupta hastalık süresinin ortanca değeri(min-max):36 ay(1-600ay) olarak tesbit edildi. Vitiligonun fokal, akrofasiyal, yaygın ve üniversal tiplerinde sırasıyla 12 ay(1-300ay), 24ay(1-72ay), 60ay(1-600ay) ve 432 ay(420-444ay) olarak saptandı. İstatistiksel analiz için yeterli sayıya sahip olan fokal ve yaygın tiplerin hastalık süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi(p:0.006). Vitiligonun yaygın tipinin lokal tipine göre hastalık süresinin daha uzun olduğu görüldü.

12-Ailede alopesi areata ve ailede vitiligo öyküleri değerlendirildiğinde alopesi areatalı grupta ailede alopesi areata öyküsü 9 kişide(%17.6), vitiligolu grupta 1 kişide (%1.9), kontrol grubunda ise 3 kişide (%5.9) tesbit edildi(p:0.011)(Tablo 6). Ailede vitiligo öyküsü alopesi areatalı grupta 6 kişide (%11.8), vitiligolu grupta 9 kişide(%17), sağlıklılarda ise 4 kişide(%7.8) mevcuttu(Tablo 7). Aile öyküsü en sık 1. derece akrabalarda izlenmekteydi.

Tablo 6. Ailede Alopesi Areata Öyküsü

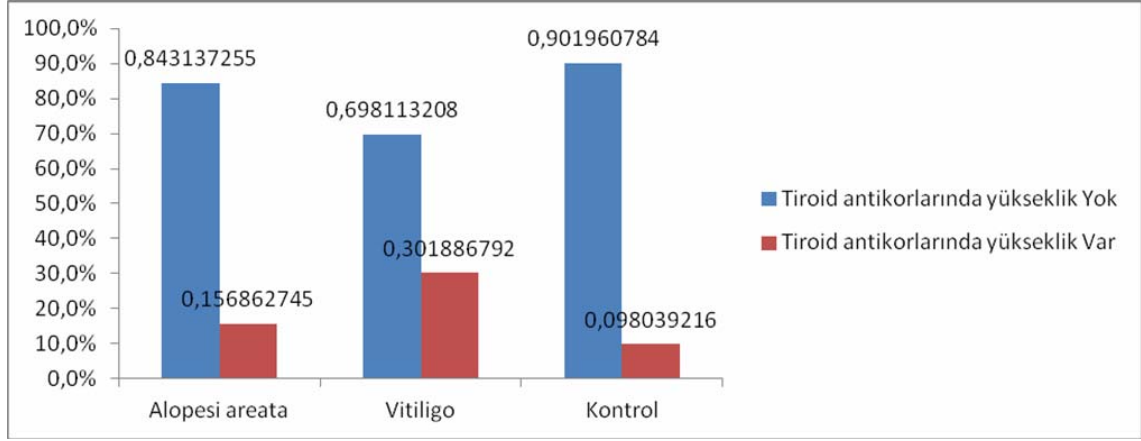
Grup		Ailede alopesi areata ve akrabalık derecesi				p
		Var	1.derece	2.derece	3.derece	
Alopesi areata		9	7	2	0	0,01*
	%	%17.6	13,7%	3,9%	,0%	
Vitiligo		1	0	0	1	
	%	%1.9	,0%	,0%	%1.9	
Kontrol		3	1	1	1	
	%	%5.9	2,0%	2,0%	2,0%	

Tablo 7. Ailede Vitiligo Öyküsü

		Ailede vitiligo ve akrabalık derecesi				p
		Var	1.derece	2.derece	3.derece	
Alopesi areata		6	4	0	2	0,36
	%	11,8%	7,9%	0,00%	3,9%	
Vitiligo		9	7	1	2	
	%	%17	13,2%	1,9%	3,8%	
Kontrol		4	3	1	0	
	%	%7.8	5,9%	2,0%	0,00%	

13-Alopesi areatalı 4 hastada (%7.8) tek başına anti-TPO yüksek, 2 hastada (%3.9) tek başına anti-tiroglobulin yüksek ve 2 hastada (%3.9) ise her iki tiroid otoantikor da yüksek bulundu. Toplam 8 hastada (%15.7) tiroid otoantikor tespit edildi. Ek otoimmün hastalıklara bakıldığında 1 hasta liken planus, 1 hasta vitiligo ve 1 hasta ise pernisyöz anemiye sahipti. Pernisyöz anemisi olan hastanın anti-TPO yüksekliği de mevcuttu. Vitiligolu hasta grubunda 6 hastada (%11.3) tek başına anti-TPO yüksek, 1 hastada (%1.9) anti-tiroglobulin yüksek ve 9 hastada (%16.9) ise her iki otoantikor da yüksek bulundu. Toplam 16 hastada (%30.2) tiroid otoantikor tespit edildi. Ayrıca 1 hasta liken planus, 1 hasta alopesi areata ve her iki tiroid otoantikor yüksek olan 1 hasta idiyopatik trombositopenik purpuraya sahipti. Sağlıklı kontrol grubunda ise 2 hastada (%3.9) tek başına anti-TPO yüksek, 1 hastada (%1.9) tek başına

anti-tiroglobulin yüksek ve 2 hastada (%3.9) ise her iki tiroid otoantikoru da yüksek bulundu. Toplam 5(%9.8) kontrolde tiroid otoantikorlarında yükseklik tesbit edildi (Şekil 3)(Tablo 8)



Şekil 3. Gruplarda Tiroid Otoantikor Varlığı

Tablo 8. Değerlendirmeye Alınan Gruplarda Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar

	Alopesi areata	Vitiligo	Sağlıklı kontrol	Toplam
Eşlik eden ek otoimmün hastalığı olmayan	41	35	46	116
Liken planus	1	1	0	2
Ek alopesi areata	0	1	0	1
Ek vitiligo	1	0	0	1
Tiroid antikorlarının birinde ya da herikisinde yükseklik	8(1 kişide pernisyöz anemi)	16(1 kişide ITP)	5	29
Eşlik eden otoimmün hastalık	10	18	5	33

14-Tiroid otoantikor yüksekliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi(p:0.023). Tiroid otoantikor pozitifliği en fazla vitiligolu hasta

grubunda(%30.2), en az ise kontrol grubunda (%9.8) görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplarda Tiroid Otoantikor Yüksekliği

		Tiroid otoantikorlarında yükseklik		Total	p	
		Yok	Var			
Grup	Alopesi areata		43	8	51	0.023*
		%	84,3%	15,7%	100,0%	
	Vitiligo		37	16	53	
		%	69,8%	30,2%	100,0%	
	Kontrol grubu		46	5	51	
		%	90,2%	9,8%	100,0%	
Total			126	29	155	
		%	81,3%	18,7%	100,0%	

15-OSDT pozitifliği açısından gruplar değerlendirildiğinde alopesi areata grubunda %64.7, vitiligo grubunda %64.2, kontrol grubunda %45.1 oranlarında pozitiflik tesbit edildi. OSDT pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı(p:0.072). Ancak kontrol grubunun, alopesi ve vitiligo grubuna göre belirgin derecede daha düşük OSDT pozitifliğine sahip olduğu görüldü(Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar İçinde ve Çalışmadaki Tüm Bireylerde OSDT Pozitifliği

			OSDT		p
			NEGATİF	POZİTİF	
Grup	Alopesi areata		18	33	0,07
			51		
	Vitiligo		19	34	
			53		
	Kontrol grubu		28	23	
			51		
Total			65	90	
			155		
			41,9%	58,1%	
			100,0%		

16-OSDT pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm gruplarda kadınlarda OSDT pozitiflik sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu ancak sadece alopesi areata grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tesbit edildi. Çalışmaya alınan

tüm bireyler arasında kadınların anlamlı olarak OSDT pozitifliklerinin daha yüksek olduğu görüldü.(Tablo 11)

Tablo 11. Cinsiyete Göre OSDT Pozitifliği

Grup			OSDT			P
			NEGATİF	POZİTİF		
Alopesiareata	Cinsiyet	Erkek	31	15	16	0,033*
			100,00%	48,4%	51,6%	
	Kadın	20	3	17		
		100,00%	15,0%	85,0%		
	Total	51	18	33		
		100,0%	35,3%	64,7%		
Vitiligo	Cinsiyet	Erkek	22	11	11	0,13
			100,0%	50,0%	50,0%	
	Kadın	31	8	23		
		100,0%	25,8%	74,2%		
	Total	53	19	34		
		100,0%	35,8%	64,2%		
Kontrolgrubu	Cinsiyet	Erkek	21	13	8	0,58
			100,0%	61,9%	38,1%	
	Kadın	30	15	15		
		100,0%	50,0%	50,0%		
	Total	51	28	23		
		100,0%	54,9%	45,1%		
Toplam	Erkek	39	35	74	0.009*	
		52.7%	47.3%	100,00%		
	Kadın	26	55	81		
		32.1%	67.9%	%		
	Total	65	90	155		
		41.9%	58.1%	100,00%		

17-Çalışmaya katılanların tümü ve gruplar bazında bakıldığında yaş olarak normal dağılım gösterdiği bulundu. Gruplarda ve çalışmaya tüm katılanlar yaş ile OSDT pozitifliği açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (Tablo 12). Yaşın OSDT'ye bir etkisi saptanmadı. Yaşın büyük ya da küçük olması OSDT +/- 'liğine etkisi saptanmadı.

Tablo 12. Yaş Açısından OSDT Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

Grup	OSDT	N	Yaş (Ort ± Std. Sapma)	p
Alopesi areata	NEGATİF	18	34,0000±11,27204	0,78
	POZİTİF	33	34,9091±10,80614	
	Total	51	34,5882±10,86863	
Vitiligo	NEGATİF	19	41,6316±13,90927	0,42
	POZİTİF	34	45,0882±15,46133	
	Total	53	43,8491±14,88210	
Kontrol grubu	NEGATİF	28	34,2857±9,60655	0,59
	POZİTİF	23	35,7826±10,11730	
	Total	51	34,9608±9,76926	
Total	NEGATİF	65	36,3538±11,78112	0,21
	POZİTİF	90	38,9778±13,37781	
	Total	155	37,8774±12,75918	

18-Çalışmaya alınan tüm kişilerde ve gruplar içinde OSDT pozitifliği ile anti Tg, anti TPO varlığı ile bu antikordardan biri ya da her ikisinin mevcudiyeti ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 13). Ayrıca alopesi areata, vitiligo, kontrol grubuna ve tüm kişilerde eşlik eden ek otoimmün hastalık ile OSDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(sırasıyla p: 0,736, p: 0,564, p:0,647 ve p:0,139)

Tablo 13. Tiroid Otoantikörleri İle OSDT Pozitifliği Arasındaki İlişki

Grup			OSDT		Toplam	p
			Negatif(+)	Pozitif(-)		
Alopesi areata	Anti Tg	Normal	18(38,3%)	29(61,7%)	47	0,28
		Yüksek	0(0,0%)	4(100,0%)	4	
	Anti TPO	Normal	16(35,6%)	29(64,4%)	45	1
		Yüksek	2(33,3%)	4(66,7%)	6	
	Tiroid otoantikörlerinden bir veya her ikisinin mevcudiyeti	Normal	16(37,2%)	27(62,8%)	43	,696
		Yüksek	2(25,0%)	6(75,0%)	8	
Vitiligo	Anti Tg	Normal	17(39,5%)	26(60,5%)	43	0,3
		Yüksek	2(20,0%)	8(80,0%)	10	
	Anti TPO	Normal	14(35,9%)	25(64,1%)	39	1
		Yüksek	5(35,7%)	9(64,3%)	14	
	Tiroid otoantikörlerinden bir veya her ikisinin mevcudiyeti	Normal	14(37,8%)	23(62,2%)	37	,883
		Yüksek	5(31,3%)	11(68,8%)	16	
Sağlıklı kontrol	Anti Tg	Normal	27(56,3%)	21(43,8%)	48	0,58
		Yüksek	1(33,3%)	2(66,7%)	3	
	Anti TPO	Normal	26(55,3%)	21(44,7%)	47	1
		Yüksek	2(50,0%)	2(50,0%)	4	
	Tiroid otoantikörlerinden bir veya her ikisinin mevcudiyeti	Normal	26(56,5%)	20(43,5%)	46	,647
		Yüksek	2(40,0%)	3(60,0%)	5	
Toplam	Anti Tg	Normal	62(44,9%)	76(55,1%)	138	,059
		Yüksek	3(17,6%)	14(82,4%)	17	
	Anti TPO	Normal	56(42,7%)	75(57,3%)	131	,799
		Yüksek	9(37,5%)	15(62,5%)	24	
	Tiroid otoantikörlerinden bir veya her ikisinin mevcudiyeti	Normal	56(44,4%)	70(55,6%)	126	,267
		Yüksek	9(31,0%)	20(69,0%)	29	

19-Alopesi areatanın alopesi areata ve alopesi universalis tipleri arasında ve vitiligonun fokal, akrofasiyal, yaygın ve universal tipleri arasında OSDT pozitifliği

açısından anlamlı fark tesbit edilmedi (p:0.544, p:0.553).

20-Alopesi areatalı grupta OSDT pozitifliği ile çekme testi pozitifliği arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak fark tesbit edilmedi (p:1,000).(Tablo 14).

Tablo 14. Alopesi Areatalılarda Çekme Testi Pozitifliği İle OSDT Pozitifliği Arasındaki İlişki

		OSDT		p
		Negatif	Pozitif	
Çekme Testi	Pozitif(n:19)	7 36,8%	12 63,2%	1
	Negatif(n:29)	11 37,9%	18 62,1%	
Total(n:48)		18 37,5%	30 62,5%	

21-OSDT pozitifliği açısından hastalık sürelerine bakıldığında alopesi areatalı hasta grubunda OSDT pozitif olan grupta hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu, vitiligolu hasta grubunda ise fark olmadığı tesbit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta Gruplarında Hastalık Süresi İle OSDT Pozitifliği Arasında İlişki

Grup	OSDT	n	Ortanca(min-maks)(ay)	p
Alopesi Areata	Negatif(-)	18	1ay(1-240)	0,019*
	Pozitif(+)	33	3ay(1-336)	
	Toplam	51	2ay(1-336)	
Vitiligo	Negatif(-)	19	48ay(1-600)	0,19
	Pozitif(+)	34	24ay(1-444)	
	Toplam	53	36ay(1-600)	

22-Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olan risk faktörleri çoklu lojistik regresyon analizine alındı. Lojistik regresyon analizine göre cinsiyetin kadın olması OSDT pozitif olma riskini 2.742 kat artırdığı(p:0,015), alopesi areatalı olmanın ise OSDT pozitif olma riskini 2,927 kat artırdığı(p:0,005) tesbit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Lojistik Regresyon Analizine Göre OSDT Pozitifliğini Etkileyen Faktörler

Değişken	Odds Oranı	%95 güven sınırı	p
Alopesi areata / Kontrol	2,927	1,234-6,941	0,015 *
Vitiligo / Kontrol	2,125	0,914-4,941	0,080
Cinsiyet (K/E)	2,742	1,354-5,554	0,005 *
Anti Tg (Var/Yok)	4,053	0,775-21,198	0,097
Ek Otoimmün Hastalık(Var/Yok)	0,813	0,270-2,445	0,712

5. TARTIŞMA

Kronik ürtikerin etyolojisinde birden fazla faktör mevcut olabilir. Ancak hastaların %80-90'ında hiçbir etyolojik neden saptanamaz. Etiyolojik neden saptanamayan bu grup 'kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) olarak sınıflandırılır(107).Yapılan çalışmalarda kronik idiyopatik ürtiker grubundaki hastaların ~%40-50'sinde histamin salınımına yol açan otoantikolar olduğu gösterilmiştir. Böylece eskiden kronik idiyopatik ürtiker olarak bilinen bu hasta grubu günümüzde kronik idiyopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker(KOÜ) olarak iki alt grupta incelenmeye başlanmıştır (117,107,118,119).

Kronik idiyopatik ürtikerlilerde otoreaktivite ve otoimmünite arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar mevcuttur. Sabroe ve arkadaşları tarafından kronik idiyopatik ürtiker hastalarında fonksiyonel otoantikoları bulunan hasta grubunda bulunmayanlara göre otoimmün hastalıklar (tiroid hastalığı, vitiligo, insülin bağımlı diyabetes mellitus, romatoid artrit ve penisiyöz anemi) daha yüksek oranda saptanmıştır (90). Özellikle OSDT pozitif KÜ hastalarının otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı, romatoid artrit, Graves hastalığı ve tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğunu ve romatoid faktör, antitiroid ve antinükleer antikolar gibi otoimmün belirteçlerin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur(100). Kronik idiyopatik ürtikerli hasta grubunda bazofil histamin salınım aktivitesi pozitif olanlarda HLA-DR4(HLA-DRB1*04) ve HLA-DQ8(HLA-DQB1*0302) alellerinin daha yüksek oranda bulunması arasında güçlü bir ilişkinin bulunması da otoimmün patogenezi desteklemektedir (120).

Kronik idiyopatik ürtiker hastalarında otoantikolar birkaç temel yöntem ile saptanabilmektedir. İn vivo olarak otolog serum testi (OSDT), in vitro olarak bazofil histamin salınımı testi, westernblot analizi ve ELİSA (enzime bağımlı immünoabsorban test) kullanılan yöntemlerdir. Bazofil histamin salınımı ölçümleri KOÜ' li hastalarda fonksiyonel antikoların tespit edilmesi için "altın standart" testtir. Ancak standardizasyon güçlüğü ve zaman alması nedeni ile bugün daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. ELISA ya da Western Blot yöntemleri ile serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikolar ölçülebilmektedir. Bazı otoimmün bağ doku hastalıklarında ve diğer kronik ürtiker tiplerinde de bu antikolar var olduğu için bu testlerin özgüllüğü oldukça düşük olduğu düşünülmektedir. Günümüzde in vitro testler

yalnızca birkaç laboratuvar tarafından uygulanmakta olup birçok klinikte mevcut değildir (116). OSDT in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren, uygulaması kolay ve ucuz olan in vivo test yöntemidir (114). Hasta serumunun enjeksiyonundan otuz dakika sonra değerlendirildiğinde normal salınım enjeksiyonuna göre 1.5 mm ve daha fazla oluşan pembe renkli kabartı pozitif kabul edildiğinde testin %70 duyarlılığının, %80 özgüllüğünün olduğu gösterilmiştir (114). Pozitif OSDT fonksiyonel otoantikorların (FcεRI ve anti-Ig E) veya histamin salgılatıcı faktörlerin serumdaki varlığını gösterir (104).

Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda farklı çalışmalarda otolog serum testi pozitifliği %4.1-%82.1 oranında bildirilmektedir (100,101). Bu farklı değerler hasta seçimi, hastalık şiddeti, metodoloji ve duyarlılık değerlendirilmesi veya test edilen popülasyondaki otoimmün ürtikerin gerçek prevalans oranlarının bilinmemesinden dolayı oluşmaktadır (100). Genel görüş KIÜ olmayan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde otolog serum testinin negatif olduğu yönüdeyken son çalışmalarda bu antikorların idiyopatik olmayan ürtiker hastalarında, diğer bazı hastalıklarda ve sağlıklı popülasyonda da bulunabileceği bildirilmiştir. Literatürde sağlıklı kontrollerde %0 ile %55.55 arasında geniş bir aralıkta OSDT pozitifliği gösterilmiştir (102). Guttman-Yassky ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada OSDT pozitifliğini; KIÜ'li hastalarda % 53.1, mevsimsel allerjik rinitli hastalarda %29.8 ve sağlıklı kontrollerde %40.5 olarak saptamışlardır ve KIÜ hastaları sağlıklı popülasyonla kıyaslanmış, OSDT'nin sensitivite ve spesivitesi sırasıyla %55 ve %31 bulunmuştur (103). Taşkapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise OSDT pozitifliği kronik idiyopatik ürtikerlilerde %52.5, nonallerjik astım ve rinitli hastalarda %20, allerjik rinit ve allerjik bronjiyal astımlılarda %17.5, sağlıklı kontrollerde ise %55.5 oranında bulunmuştur(104). Taskapan ve ark. %55.55 ile sağlıklı popülasyondaki en yüksek OSDT pozitiflik oranını saptamışlardır (104). Bu verilerin anlamı belirsizdir (100). Yapılan diğer çalışmalarda OSDT'nin sadece KIÜ hastalarında değil NSAII'a karşı intoleransı olanlarda ve çoklu ilaç allerji sendromu olanlarda da pozitif sonuç verebildiği gösterilmiştir (105,106) . Bu testin otoantikor varlığını göstermedeki sensitivitesi ve spesifitesini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (107).

Bazı çalışmalarda kronik otoimmün ürtikerli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişkiyi gösterilmiştir. Otoantikoru olan kronik ürtikerlilerde tiroid otoantikorları otoantikor saptanamayan kronik ürtikerlilere göre daha yüksek saptanmıştır (109,110,111). OSDT pozitif olan kronik ürtikerlilerde; daha yüksek otoimmün hastalık varlığı ve diğer otoimmün hastalıklara ait otoantikorlarla birlikteliği gösterilmiştir(100).

Çalışmamızda; bu ilişkiden yola çıkarak etiolojisinde otoimmünitenin olduğu ve otoantikorların gösterildiği alopesi areata, vitiligo hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda OSDT pozitifliği görülme sıklığının sırasıyla %64.7, %64.2 ve %45.1 olduğu görüldü. Kontrol grubu alopesi ve vitiligo grubuna göre belirgin derecede daha düşük OSDT pozitifliğine sahip olmasına rağmen OSDT pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak 3 grupta OSDT pozitifliğinin yüksek bulunması otoimmün ürtiker dışındaki hastalıklarda veya sağlıklı kontrollerde OSDT pozitifliğinin olmadığı ya da nadir olduğu yönündeki yayınlarla uyumlu değildir. Bu sonuç son zamanlarda yapılan ve bazı çalışmalarda sağlıklı kontrollerde %40.5 - %55.55 oranında bulunan yüksek OSDT pozitifliği ile uyumlu bulunmuştur (102,103,104). Çalışmamızdaki gruplarda gördüğümüz bu yüksek oranlar OSDT testinin kronik otoimmün ürtiker tanısındaki yeri konusunda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Önceki çalışmalarda OSDT cevabına göre hastalar arasında cinsiyet, yaş, kişisel ya da ailesel atopi öyküsü, başlangıç yaşı arasında ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, bir çalışmada pozitif OSDT'nin prevalansının kadınlarda erkeklere göre (%76 ve %35) anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (100). Taşkapan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada da OSDT pozitifliği kadınlarda daha yüksek oranda bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda ise OSDT pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm gruplarda kadınlarda OSDT pozitiflik sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu ancak sadece alopesi areata grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tesbit edildi. Çalışmaya alınan tüm kişilerde kadınların anlamlı olarak OSDT pozitifliklerinin daha yüksek olması; kadınlarda daha sık otoimmün hastalık görülmesine bağlı olabilir. Bu da OSDT'nin otoimmüniteyle ilişkisini gösteriyor olabilir.

Önceki çalışmalarda OSDT pozitifliği ile yaş arasında bir ilişki bildirilmemiştir (100). Ancak Taşkapan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada tüm gruplarda OSDT pozitifliğine en fazla 18-30 yaş aralığında rastlandığını bildirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışmaya tüm katılanlar değerlendirildiğinde yaş ile OSDT pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bazı çalışmalarda OSDT pozitifliği ile otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişki gösterilmişken, bazılarında gösterilememiştir (100). Sabroe ve arkadaşları tarafından kronik idiyopatik ürtiker hastalarında fonksiyonel otoantikörleri bulunan hasta grubunda bulunmayanlara göre otoimmün hastalıklar (tiroid hastalığı, vitiligo, insulin bağımlı diyabetes mellitus, romatoid artrit ve penisiyöz anemi) daha yüksek oranda saptanmıştır (90). Bakos ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, ürtikerli hastalar OSDT pozitifliğine göre otoimmün olan ve olmayan olarak 2 alt gruba ayrılmış ve otoimmün ürtikerli grupta anti TPO antikörleri anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu sonuç otoimmün tiroidit ve otoimmün ürtiker arasındaki ilişkiyi göstermektedir(109). Kikuchi ve arkadaşları kronik ürtikerli hastalarda yaptıkları çalışmada; bazofil histamin salınım testi pozitif olan grupta olmayan gruba göre antitiroid antikörlerini anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (110). O'Donnell ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise otoimmün etiyojyiy destekler nitelikte otoimmün tiroid hastalığını ve anormal tiroid fonksiyonlarını OSDT'si pozitif olan hastalarda daha yüksek tesbit etmiştir (111). Diğer taraftan Kılıç ve arkadaşlarının çocuk hastalarda OSDT baz alınarak ayırdığı kronik idiyopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker hastalarında yapmış olduğu çalışmada KIÜ'li grupta, KOÜ gruba göre antitiroid antikörlerini istatistiksel olarak anlamlılık taşımada daha yüksek prevalansta saptamıştır (sırasıyla %15, %14.3)(112). Zauli ve arkadaşları kronik idiyopatik ürtikerlilerde antitiroid antikoru pozitif ve negatif olan gruplar arasında OSDT pozitifliğini antitiroid antikör pozitifliği olmayan grupta daha yüksek saptamıştır(113). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan gruplar içinde ve toplamda OSDT pozitifliği açısından anti Tg, anti TPO veya tiroid otoantikörlerinden biri ya da her ikisinin mevcudiyeti arasında bir ilişki tesbit edilmemiştir.

OSDT pozitifliği saptanan hasta grubunda OSDT negatif saptanan hastalara göre ürtiker lezyonlarının sayısı, ürtiker çapı, ürtiker plağının süresi, hastalık aktivite skoru

ve sistemik semptomların anlamlı olarak daha sık görüldüğünü gösterilmiştir. Aynı zamanda OSDT pozitif hastaların konvensiyonel tedavilerden daha az yarar sağlamakta olduğu gösterilmiştir(100,121). Çalışmamızda alopesi areatalı hastalarda OSDT pozitifliği açısından hastalık sürelerine bakıldığında OSDT pozitif olan grupta hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu tesbit edildi. Alopesi areatanın alopesi areata ve alopesi universalis tipleri arasında ve alopesinin progresyon göstereceğinin işareti olan çekme testinin pozitifliği arasında OSDT pozitifliği arasında anlamlı fark tesbit edilmedi. Vitiligo hastalarda OSDT pozitifliğinin hastalık süresi ile ilişki olmadığı ve vitiligonun fokal, akrofasiyal, yaygın ve universal tipleri arasında OSDT pozitifliği arasında anlamlı ilişki olmadığı tesbit edildi. Alopesi areatalı grupta hastalık süresi ile OSDT pozitifliği arasındaki ilişkinin nedeni açık değildir.

Lojistik regresyon analizine göre cinsiyetin kadın olması OSDT pozitif olma riskini 2.742 kat artırdığı, alopesi areatalı olmanın ise OSDT pozitif olma riskini 2,927 kat artırdığı tesbit edildi. Buna göre diğer risk faktörlerinin etkisi ortadan kaldırıldığında alopesi areatalı hasta grubunda ve kadınlarda anlamlı olarak yüksek OSDT pozitifliği olduğu görülmektedir. Bu ilişki alopesi areatanın organ spesifik bir otoimmün hastalık olması ve kadın cinsiyetinin otoimmün hastalıklara olan yatkınlığı ile ilişkili olabilir. Ancak bu yüksek OSDT pozitiflik artışının nedeni açık değildir.

Bu çalışmada kronik idiyopatik ürtikerli grubun olmaması çalışmamızın zayıf noktalarından birisidir. Kronik idiyopatikli ürtikerli grubunda olduğu daha geniş hasta ve kontrol serileriyle yapılacak bir çalışma OSDT testinin KOÜ'de sensitivitesi ve spesifitesi hakkında bize daha değerli fikir verebilecektir. İmkan dahilinde KIÜ'li hastaların serumlarında fonksiyonel otoantikorları tespit etmek için altın standart yöntem olan bazofil histamin salgılama aktivitesinin ölçümünün yapılması ve OSDT ile karşılaştırılması çok değerli olacaktır.

OSDT'nin otoimmünite dışı nedenlerle de pozitif olabilmesi, sağlıklı kontrollerin de otoimmünite dışında, cilt reaktivitesine yol açabilecek nedenler yönünden araştırılmasını gerektirir.

Ayrıca çalışmamızın bulguları arasında alopesi areatalı hastalarda hastalık başlangıç lokalizasyonu en sıklıkla saçlı deri (%56.8) olarak saptanmış olup bu

literatürlerde bildirilen ilk etkilenen bölgenin %60 oranında saçlı deri olması ile uyumlu bulunmuştur (2). Alopesi areatadan etkilenen bireylerde aile hikayesi %4 ile %42 arasında değişmekte olup bu durum genetik komponenti destekleyen bir kanıttır (1,4). Bizim çalışmamızda da alopesi areatalı hastalarda %17.6, sağlıklı kontrollerde %5.9 oranında ailede alopesi areata öyküsü saptanmış olup bu anlamlı olarak yüksek değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda vitiligolu hastaların %6.25 ile %38'inde pozitif aile hikayesinin olduğu bildirilmiştir (52,55). Ülkemizde yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının %30.98'inde aile öyküsü bildirilmiştir (54). Bizim çalışmamızda da vitiligolu hastaların %17'sinde pozitif aile öyküsü tesbit edilmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Alopesi areata hastalarında otoimmün ilişkiyi destekler şekilde otoimmün tiroidit ya da vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıkların sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Müller 1963 yılında normal popülasyonda tiroid hastalığı insidansı %2, alopesi areata hastalarında ise %8 i olarak bildirmiştir. Daha sonraki çalışmalarda da alopesi areatalı hastalarda otoimmün tiroidit insidansı ve tiroid otoantikörleri normal popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur.(10,19-23). Ayrıca pernisiyöz anemi, diyabet, lupus eritematozus, miyasteni gravis, liken planus, çölyak hastalığı ve otoimmün poliglandüler sendromlar ile alopesi areata arasında ilişki bildirilmiştir (2,14,24). Vitiligolu hastalarda da otoimmün hipotezi destekler nitelikte OPS tip 1, OPS tip 2, OPS tip3, OPS tip 4, otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, myasitenia gravis, tip 1 diyabetes mellitus(juvenil), romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis sık görülen otoimmün sistemik hastalıklardır (58,59). Özellikle çalışmalarda tiroid hastalığı, otoimmün tiroidin ve tiroid otoantikörlerinin vitiligolu hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (52,58,61,62). Alopesi areatalı toplam 8 hastada (%15.7) tiroid otoantiköründen biri ya da her ikisinde pozitiflik tespit edildi. Ayrıca 1 hasta liken planus, 1 hasta vitiligo ve anti-TPO yüksekliği olan bir hastada ek olarak pernisiyöz anemi mevcuttu. Vitiligoda 16 hastada (%30.2) tiroid otoantiköründen biri ya da her ikisinde pozitiflik tespit edildi. Ayrıca 1 hasta liken planus, 1 hasta alopesi areata ve her iki tiroid otoantikörü yüksek olan 1 hastada ek olarak idiyopatik trombositopenik purpura mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubunda ise toplam 5 (%9.8) kontrolde tiroid otoantikörlerinde yükseklik tesbit edildi.

Tiroid otoantikör yüksekliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi. Bu literatürlerdeki çalışmalarla uyumlu bulundu.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, alopesi areata ve vitiligo hasta grupları ile sağlıklı kontrollerdeki yüksek OSDT oranlarının varlığı OSDT'nin sadece kronik ürtikerli hastalarda pozitiflik göstermediğinin bir belirteci olarak düşünülebilir. Lojistik regresyon analiziyle alopesi areata hastası ya da kadın olmanın OSDT pozitifliğine sahip olma riskini anlamlı olarak yükselttiği düşünüldüğünde OSDT pozitifliğinin alopesi areatalılarda otoimmün etiyojolojiyi ve kadınlarda otoimmün hastalıklara yatkınlığı gösteriyor olabileceği düşünülebilir.

ÖZET

Kronik idiopatik ürtikerli hastaların bir grubunda sirkulasyonda dermal mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Ig E reseptör FcεRIα(%35-40)'ya karşı, daha az sıklıkla da Ig E'nin kendisine(%5-10) karşı histamin salan Ig G otoantikörleri tesbit edilmiş ve bu gruba kronik otoimmün ürtiker adı verilmiştir. Otolog serum deri testi(OSDT), kronik otoimmün ürtiker tanısında kullanılan in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemi olup yapılması kolay ve ucuz bir testtir. OSDT pozitif kronik ürtikerlilerde başta otoimmün tiroid hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların ve otoimmün belirteçlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Alopesi areata ve vitiligo dermatoloji polikliniklerine sık karşılaşılan patogenezinde otoimmunitenin suçlandığı hastalıklardır. Biz bu çalışmada bu otoimmün hastalıklarda ve sağlıklı kontrollerde OSDT testini değerlendirmek ve OSDT testinin pozitifliğine başta tiroid otoantikörleri olmak üzere diğer faktörlerin etkisini araştırmayı planladık.

2009-2011 tarihleri arasında Ufuk üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 51 alopesi areata, 53 vitiligo hastası ile hiçbir dermatolojik yakınması ve bilinen otoimmün hastalığı olmayan 51 sağlıklı erişkin gönüllüye OSDT uygulandı ve tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri (anti Tg, anti TPO) değerlendirildi.

Uygulamadan 30 dakika sonra otolog serum enjekte edilen yerde, serum fizyolojik enjekte edilen yere göre oluşan eritemli papülün (ürtika plağı) çapı 1.5 mm ve üstünde ise OSDT pozitif kabul edildi. Buna göre OSDT pozitifliği alopesi areata grubunda %64.7, vitiligoda %64.2, kontrol grubunda %45.1 oranlarında tesbit edildi. Kontrol grubu alopesi ve vitiligo grubuna göre belirgin derecede daha düşük OSDT pozitifliğine sahip olmasına rağmen OSDT pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmaya alınan gruplar içinde ve toplamda OSDT pozitifliği açısından yaş veya anti Tg, anti TPO veya tiroid otoantikörlerinden biri ya da her ikisinin mevcudiyeti arasında bir ilişki tesbit edilmedi. OSDT pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm gruplarda kadınlarda OSDT pozitiflik sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu ancak sadece alopesi areata grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tesbit edildi. Çalışmaya alınan tüm olgularda da

kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak OSDT pozitifliklerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak, alopesi areata ve vitiligo hasta grupları ile sağlıklı kontrollerdeki yüksek OSDT oranlarının varlığı OSDT'nin sadece kronik ürtikerli hastalarda pozitiflik göstermediğinin bir belirteci olarak düşünülebilir. Lojistik regresyon analiziyle alopesi areata ve kadın hasta olmanın OSDT pozitifliğine sahip olma riskini anlamlı olarak yükselttiği gösterildiğinden OSDT pozitifliğinin alopesi areatalılarda otoimmün etiyojyiy ve kadınlarda otoimmün hastalıklara yatkınlığı gösteriyor olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler; Alopesi Areata, Otolog Serum Deri Testi, Vitiligo

SUMMARY

In a group of chronic idiopathic urticaria patients; Ig G autoantibodies which are against to high affinity Ig E reseptor FcεRIα (%35-40) located on dermal mast cells and basophils and rarely to Ig E itself (%5-10) having an ability of histamin secretion were identified in circulation and this group was named as chronic autoimmune urticaria. Autologous serum skin test (ASST) is used in the diagnosis of chronic autoimmune urticaria, and it is the best in vivo test medhოდ for displaying in vitro basophil histamin releasing activitiy that is not expensive and easy to apply. In ASST positive chronic urticarial patients, especially autoimmune thyroid disease then other autoimmune diseases and autoimmune markers are identified. Alopecia areata and vitiligo are frequently confronted diseases in dermatology clinics and in their pathogenesis autoimmunity is accused. With this study, we planned to asses ASST test results in healthy controls and these autoimmune diseases and to explore the effect of ASST positivity in primary thyroid auto antibodies and other factors.

Between 2009-2011, ASST was applied to the 51 patients with alopecia areata, 53 patients with vitiligo and 51 healthy adults who had no dermatological complains and applied to the Ufuk University Faculty of Medicine Department of Dermatology, and thyroid function tests and thyroid autoantibodies(anti Tg, anti TPO) were assessed in there patients.

ASST was accepted positive when the diameter of formed erithematous papul(urticarial plaque) in the otolog serum injected area is either equal to 1.5mm or exceeding than serum physiological injected area after 30 minutes. Related to this criteria, ASST positivity was established in alopecia areata group for %64.7, in vitiligo group %64.2 and in control group for %45.1. Although control group is evidently showing low ASST positivity than alopecia and vitiligo groups, this difference is not statistically significant. In the studied groups and total , therewere no relation was established between age or anti Tg , anti TPO or either one or both auto-antibody positivity in relation with ASST positivity. When ASST positivity and gender taken into account, it was seen that all in groups, female ASST positivity is higher than men but only in alopecia areata group it is significantly high. In all cases of the study , OST positivity in females are statistically higher than men.

In summary, the existence of relatively higher ASST positivity in alopecia areata and vitiligo patients than healthy controls, shall be considered as an evidence of ASST positivity is not solely exist in chronic urticaria patients. With logical regression analyse it was shown that, having alopecia areata and being female is statistically significantly increasing the risk of having ASST positivity. Therefore ASST positivity might be indicating the autoimmune etiology in alopesia areata and the susceptibility of autoimmune disease in the female gender.

Key Words; Autologous Serum Skin Test, Alopecia Areata, Vitiligo

KAYNAKLAR

- 1- Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006;5: 64-9.
- 2- Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott D, McMicheal A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007;46: 121-31.
- 3- Kos L, Conlon J. An update on alopecia areata. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21;475-480
- 4- McDonagh AJG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Dermatol* 2002; 27: 405-9.
- 5- Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, Roberts J, Price V et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 242-6.
- 6- Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: Diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999;33: 179-81.
- 7- Ikhalfah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):177-88.
- 8- Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003 Mar-Apr;69(2):114-5.
- 9- Chaitra V, Rajalakshmi T, Kavdia R. Histopathologic Profile of Alopecia Areata in Indian Patients. *Int J Trichology*. 2010 Jan;2(1):14-7
- 10- Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: Alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9(1):73-8.
- 11- De Andrade M, Jackow CM, Dahm N, Hordinsky M, Duvic M. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4: 220-3.
- 12- Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity, and Down's syndrome. *Br Med J*. 1975 Jan 25;1(5951):191-2.

- 13- Sureshbabu R, Kumari R, Ranugha S, Sathyamoorthy R, Udayashankar C, Oudeacoumar P. Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome. *Dermatol Online J.* 2011 Feb 15;17(2):3.
- 14- Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed.* 2003 Apr;74(1):9-33.
- 15- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Oct;20(9):1055-60.
- 16- Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS, Hamilton TA, Tellner DC, Griffiths CE, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 242-250.
- 17- McKillop J. Management of autoimmune associated alopecia areata. *Nurs Stand* 2010 May 12-18;24(36):42-6.
- 18- Singh G, Lavanya M. Topical Immunotherapy in Alopecia Areata. *Int J Trichology.* 2010 Jan;2(1):36-9.
- 19- Emina Kasumagic-Holilovic. Thyroid Autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008;16(3):123-125
- 20- Thomas EA, Kadyan RS. Alopecia areata and autoimmunity: a clinical study. *Indian J Dermatol.* 2008;53(2):70-4.
- 21- Kurtev A, Iliev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2005 Jun;44(6):457-61
- 22- Barahmani N, Schabath MB, Duvic M; History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Oct;61(4):581-91.
- 23- Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol.* 2005 Oct 31;5: 11.
- 24- Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndromes. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1998 Jun;12(2):293-315.

- 25- Tobin DJ, Hann S, Song MS, Bystryn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997;133(1):57-61.
- 26- Tobin DJ. Characterization of Hair Follicle Antigens Targeted by the Anti-Hair Follicle Immune Response. *Invest Dermatol* 2003;8: 176-81.
- 27- Mcdonagh AJ, Messenger AG. Alopecia areata. *Clin Dermatol* 2001; 19: 141-7.
- 28- Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, et al. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;102:721-4.
- 29- Tobin BJ, Bystryn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104 (5 Suppl):13-4.
- 30- Majewski BBJ, Koh MS, Taylor DR, Watson B, Rhodes E. Increased ratio of helper-to-suppressor T-cells in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1984;110:171-175.
- 31- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-66.
- 32- Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: Autoimmunity- The evidence is compelling. *Invest Dermatol* 2003;8:164-7.
- 33- Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS. Alopecia areata is a T lymphocytemediated autoimmune disease: Lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin grafts on SCID mice. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999;4: 207-10.
- 34- Olsen EA, Paus R, Messenger AG. Hair growth disorders. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 2008;762-5.
- 35- Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and Other Mediators in Alopecia Areata. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:928030. Epub 2010 Mar 11
- 36- Gönül M, Gül Ü, Pişkin E, Çakmak SK, Soylu S, Kılıç A, Bıyıklı Z. Alopesi Areatalı Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2011; 5: 43-7.

- 37- Cordan Yazıcı A, Başterzi A, Tot Acar Ş, Üstünsoy D, İkizoğlu G, Demirseren D, Kanık A. Alopesi Areata ve Aleksitimi. *Turk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(2):101-106.
- 38- Sperling LC. Alopecias. In: Bologna LJ, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*, 2nd edn. 2008:987-1005.
- 39- Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011;4: 107-15.
- 40- Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:15-18
- 41- Sohn KC, Jang S, Choi DK, Lee YS, Yoon TJ, Jeon EK, Kim KH, Seo YJ, Lee JH, Park JK, Kim CD. Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 May 11;356(3):810-5
- 42- Singh G, Lavanya M. Topical immunotherapy in alopecia areata. *Int J Trichology*. 2010 Jan;2(1):36-9.
- 43- Happle R, Klein H, Macher E. Topical immunotherapy changes in the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1986;278:214-218.
- 44- Talpur R, Vu J, Bassett R, Stevens V, Duvic M. Phase I/II randomized bilateral half-head comparison of topical bexarotene 1% gel for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):592.e591–e599
- 45- Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, Kalogeromitros D. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol* 2007;32: 442-58.
- 46- Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2011 Jul 25
- 47- Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):845–847.

- 48- Farshi S, Mansouri P, Safar F, Khiabanloo SR. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? a pilot study. *Int J Dermatol.* 2010;49(10):1188–1193.
- 49- Strober BE, Menon K, McMichael A, Hordinsky M, Krueger G, Panko J, Siu K, Lustgarten JL, Ross EK, Shapiro J. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol.* 2009 Nov;145(11):1262-6.
- 50- Halder MR, Taliaferro JS. Vitiligo. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* ED. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Fitzpatrick TB. (7th ed) New York, Mc Graw-Hill. Inc 2008;616-622.
- 51- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007 May-Jun;73(3):149-56.
- 52- Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(3):167-81.
- 53- Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 2003; 13: 4-10.
- 54- Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Arıca M. Van ve çevresinde vitiligo hastalığı, *T Klin Dermatol* 1999; 9:22-26
- 55- Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. *Dermatology.* Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP . Edinburg, Mosby, 2008; 913-920.
- 56- Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2005 Dec;14(4):137-42, 144-5
- 57- Bahadır S, Yaylı S. Çocuklarda Vitiligo: Epidemiyoloji ve Etyoloji. *Türkderm* 2006; 40: 81-6
- 58- Poojary SA. Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011 Apr 5
- 59- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Aug;21(7):865-76.

- 60- Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2003 Apr;16(2):90-100.
- 61- Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, Okten A, Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol.* 2011 Feb;50(2):175-9.
- 62- Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A. Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. *TÜRKDERM* 2003; 37: 269-273
- 63- Günaştı S, Denli Y, Yücel A, Acar A, Uzun S, Özbilen A, Tuncer İ. Vitiligo Histopatolojisi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(1):18-22
- 64- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1993; 129(8): 994-998.
- 65- Denli Y, Acar A, Sönmezoğlu Maraklı S, Yücel A. Vitiligo. *Dermatoloji* 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1465-1490
- 66- Tastan HB, Akar A, Orkunoglu FE, Arca E, Inal A. Association of HLA Class I Antigens and HLA Class II Alleles with Vitiligo in Turkish Population. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 181-184
- 67- Oiso N, Suzuki T, Fukai K, Katayama I, Kawada A. Nonsegmental vitiligo and autoimmune mechanism. *Dermatol Res Pract.* 2011;2011:518090. Epub 2011 Jul 26.
- 68- Van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Pals S et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest*, 2001; 81(8): 1061-1067.
- 69- Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schitteck B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+)T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol.* 2001; 116(6): 891-897.
- 70- Taher-Uz-Zaman, Begum S, Waheed MA. In vitro assessment of 'T' lymphocyte functioning in vitiligo. Support for autoimmune hypothesis concerning the disease. *Acta Derm Venereol.* 1992 Aug;72(4):266-7

- 71- Borlu M. Vitiligo Etyopatogenezi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(1):8-13
- 72- Posada C, Flórez A, Batalla A, Alcázar JJ, Carpio D. Vitiligo during Treatment of Crohn's Disease with Adalimumab: Adverse Effect or Co-Occurrence?. *Case Rep Dermatol.* 2011 Jan;3(1):28-31.
- 73- Pan JY, Theng C, Lee J, Goh BK. Vitiligo as an Adverse Reaction to Topical Diphenacyprone. *Ann Acad Med Singapore.* 2009 Mar;38(3):276-7.
- 74- Al-Dujaili Z, Hsu S. Imiquimod-induced vitiligo. *Dermatol Online J.* 2007 May 1;13(2):10
- 75- Borderé AC, Lambert J, Geel NV. Current and emerging therapy for the management of vitiligo. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009; 2: 15–25.
- 76- Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1532–1540
- 77- Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. *Skin Therapy Lett* 2008;13: 1-6.
- 78- Sitek JC, Loeb M, Ronnevig JR. Narrowband UVB therapy for vitiligo: does the repigmentation last? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21: 891.
- 79- Arca E, Taştan HB, Erbil AH et al. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatology* 2006;33: 338-43.
- 80- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, et al. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen- UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:578-84.
- 81- Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, et. al. A double-blind randomized trial of 0,1% tacrolimus vs 0,05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139:581-5.
- 82- Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005;15: 88-91.

- 83- Sameem F, Sultan SJ, Ahmad QM. Split Thickness Skin Grafting in Patients with Stable Vitiligo. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011 Jan-Apr; 4(1): 38–40.
- 84- Demirel, B.G., Borlu, M. Vitiligo tedavisi ve yeni tedavi yaklaşımları. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2010; 4(2): 33-39 .
- 85- Porter J. Helping the patient with vitiligo to adjust. *Vitiligo*. Ed Hann SK, Nordlund J. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2000; 214-217.
- 86- Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-590.
- 87- Gruber, B.L., Baeza, M.L., Marchese, M.J., Agnello, V., Kaplan, A.P., Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes, *J Invest Dermatol.*, 1988; 90(2), 213-7,
- 88- Grattan, C.E., Autoimmune urticaria, *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2004; 24(2), 163-181
- 89- Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2008 Sep-Oct; 29(5): 433-8
- 90- Sabroe, R.A., Seed, P.T., Francis, D.M., Barr, R.M., Black, A.K., Greaves, W.M., Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-IgE autoantibodies, *J Am Acad Dermatol.*, 40(3), 443-50, 1999.
- 91- Zweiman, B., Valenzano, M., Atkins, P.C., Tanus, T., Getsy, J.A., Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98(1), 89-98.
- 92- Tong, L.J., Balakrishnan, G., Kochan, J.P., Kinét, J.P., Kaplan, A.P., Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99(4), 461-5,
- 93- Sabroe RA., Fiebiger E., Francis DM., et al. Classification of anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 492–99

- 94- Kikuchi, Y., Kaplan, A.P., Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria, *J Allergy Clin Immunol.*2001;107(6), 1056-62.
- 95- Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D. Anti-FcεRI autoantibodies in autoimmune disorders. Identification of a structurefunction Relationship. *J Clin Invest.* 1998; 101: 243-51.
- 96- Kermani F., Niimi N., Francis DM., et al. Characterization of a novel mast cell-specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria (CIU). *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 452.
- 97- Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria, *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 169.
- 98- Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D. Anti-FcεRI autoantibodies in autoimmune disorders. Identification of a structurefunction relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-51.
- 99- Zamiri M, Jury CS, Dawe RS, O'Neill S, Douglas WS. Reactivity to autologous serum skin test and relationship with complement levels in chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Jul;34(5):587-90.
- 100- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009 Sep;64(9):1256-68
- 101- Mete N, Gülbahar O, Sin A, Kokuludağ A, Sebik F. Kronik idiyomatik ürtikerde otolog serum testi. *Ege Tıp Dergisi* 2003; 42: 25-29.
- 102- Taskapan O, Kutlu A. Autologous serum skin test: is the paradigm falling? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Aug;23(8):956-7.
- 103- Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 35-39.

- 104- Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov;33(6):754-8.
- 105- Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 May;88(5):468-72.
- 106- Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Caldironi G, Barocci F. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003 Jul;131(3):195-200.
- 107- Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2009 Jan-Feb;30(1):1-10.
- 108- Eryilmaz A, Aksungur VL, Baba M. Ürtikerde otolog serum deri testi sonucunun seyri. *Türkderm* 2004; 38: 257-263.
- 109- Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol*. 2003 Aug;42(8):613-5.
- 110- Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jul;112(1):218.
- 111- O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):331-5.
- 112- Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children . *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Aug;21(5):837-42.
- 113- Zauli D, Giorgi GD, Tovoli F. Sensitivity of autologous serum skin test for chronic autoimmune urticaria . *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Aug;23(8):958-9.
- 114- Grattan CEH, Sabroe RA., Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:645-57.
- 115- Ghosh SK, Ghosh S. Autologous Serum Skin Test. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 86-87

- 116- Sabroe, R.A., Greaves, M.W., Chronic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on, *Br J Dermatol.*2006; 813-19.
- 117- Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc.* 2008 Sep-Oct;29(5):439-46.
- 118- Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immuno.* 2003; 3:363–68.
- 119- Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment, *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:465-74
- 120- O'Donnell B.F., O'Neill C.M., Francis, D.M., Nimi, N., Barr, R.M., Barlow, R.J., et al., Human leucocyte antigen class II associations in chronic urticaria, *Br J Dermatol.*, 140(5), 853-8, 1999.
- 121- Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA, Amiri A, Ghaffarpasand F, Ehsaei MJ. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med J.* 2011 Feb;104(2):111-5.