



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA
ALOPESİ AREATA SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aynure ÖZTEKİN

Ankara, 2012



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA
ALOPESİ AREATA SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aynure ÖZTEKİN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet METİN

Ankara, 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet Metin'e, tüm ihtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başasistanlarım ve uzmanlarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Tezimin tüm aşamalarında içten desteğini, yardımını ve emeğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Saliha Can Kırbaş'a;

Asistanlığımın güzel ve anlamlı geçmesini sağlayan başta asistan arkadaşlarım olmak üzere Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Bölümü klinik hemşireleri, sekreterleri ve diğer personellerine;

En zor anlarımda yanımda olan sevgili ailem Mahmure-İsmet Öztekin ve canım eşim Coşkun Öztekin'e;

Annem, babam, kardeşim Ahmet Göktaş'a ve biricik kızım Ayşe'me teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Aynure ÖZTEKİN

Ankara-2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar ve ŞEKİL DİZİNİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2.1. TİROİD BEZİ	2
2.1.1. Embriyoloji	2
2.1.2. Histoloji	2
2.1.3. Anatomi	3
2.2. TİROİD HORMONLARI	3
2.2.1. TSH (tiroid stimulan hormon, tirotropin)	4
2.2.2. Serbest tiroksin(sT4)	4
2.2.3. Serbest triiyodotironin(sT3)	4
2.3. TİROİD OTOANTİJEN VE OTOANTİKORLARI	5
2.3.1. Otoantijenler	5
2.3.1.1. Tiroglobulin	5
2.3.1.2. Tirotropin Reseptörleri(TSH-R)	5
2.3.1.3. Tiroid peroksidaz	6
2.3.2. Otoantikorlar	6
2.3.2.1. Tirotropin reseptör antikorları	6
2.3.2.2. Tiroid mikrozomal/tiroid peroksidaz antikorları(anti-TPO)	6
2.3.2.3. Antitiroglobulin(anti-Tg)	7
2.4. OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI	7
2.4.1. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)	7
2.4.1.1. Tanım	7
2.4.1.2. Epidemiyoloji	8

2.4.1.3. Etiyoloji ve patogenezi	8
2.4.1.4. Histopatoloji	9
2.4.1.5. Klinik	9
2.4.1.6. Tanı	10
2.4.1.7. Tedavi	10
2.4.2. Graves Hastalığı	11
2.4.2.1. Tanım	11
2.4.2.2. İnsidans-prevalansı	11
2.4.2.3. Etiyoloji ve patogenezi	11
2.4.2.4. Patoloji	13
2.4.2.5. Klinik	13
2.4.2.6. Tanı	14
2.4.2.7. Tedavi	14
2.5. KILIN YAPISI, GELİŞİMİ, ÖZELLİKLERİ	15
2.5.1. Kılın Anatomik Yapısı ve Tipleri	15
2.5.2. Kılın Embriyolojisi ve Gelişimi	15
2.5.3. Kıl Siklusu	16
2.5.4. Kıl Rengi	16
2.6. ALOPESİ AREATA	17
2.6.1. Tanım	17
2.6.2. Tarihçe	17
2.6.3. Epidemiyoloji	17
2.6.4. Etiyoloji ve Patogenezi	18
2.6.4.1. Genetik faktörler	18
2.6.4.1.1. Aile öyküsü	18
2.6.4.1.2. HLA ve ilişkili genler	19
2.6.4.2. Atopi	20
2.6.4.3. Otoimmünite	21
2.6.4.3.1. Humoral immünite	21
2.6.4.3.2. Hücreli immünite	22
2.6.4.3.3. İmmün dokunulmazlık	23
2.6.4.4. Sitokinler ve diğer mediatörler	23

2.6.4.5. Nöropeptitler	24
2.6.4.6. Anormal melanositler ve keratinositler	25
2.6.4.7. Çevresel faktörler	26
2.6.4.7.1. Enfeksiyonlar	26
2.6.4.7.2. Aşılar	26
2.6.4.7.3. Emosyonel stres	26
2.6.4.7.4. Diyet.....	27
2.6.5. Klinik Bulgular	27
2.6.6. Histopatoloji.....	29
2.6.7. Laboratuvar	31
2.6.8. Tanı	31
2.6.9. Ayırıcı Tanı	32
2.6.10. Tedavi.....	32
2.6.10.1. Birinci Basamak Tedaviler.....	33
2.6.10.2. İkinci Basamak Tedaviler	36
2.6.10.3. Üçüncü Basamak Tedaviler	37
2.6.11. Prognoz	40
2.6.12. İlişkili Anormallikler.....	40
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	41
3.1. İSTATİSTİK YÖNTEM	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZGEÇMİŞ	85

KISALTMALAR

OİTH	: Otoimmün tiroid hastalıkları
AA	: Alopesi areata
HT	: Hashimoto tiroiditi
GH	: Graves hastalığı
TSH	: Tiroid stimulan hormon, tirotropin
sT4	: Serbest tiroksin
sT3	: Serbest triiyodotironin
TPO	: Tiroid peroksidaz
Tg	: Tiroglobulin
TSH-R	: Tirotropin reseptörü
TRAb	: TSH reseptör antikolarları
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz antikolarları
Anti-Tg	: Tiroglobulin antikolarları
KÜ	: Kronik ürtiker
MG	: Myastenia gravis
RA	: Romatoid artrit
Tip I DM	: Tip1 diyabetes mellitus
APC	: Antijen sunan hücre
MHC	: Major doku uyumluluk kompleksi
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TGSI	: Tiroid büyümesini uyarıcı immunglobulin
RAI	: Radyoaktif iyot

UV	: Ultraviyole
AT	: Alopesi totalis
AU	: Alopesi üniversalis
FLG	: Filagrin
SCID	: Ciddi kombine immün yetmezliği
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
NEP	: Nöral endopeptidaz
AGA	: Androjenetik alopesi
DFSP	: Difensiklopropenon
SADBE	: Skuarik asit dibütilester
DNKB	: Dinitroklorobenzen
PUVA	: Fotokemoterapi
NOİTH	: Otoimmün olmayan tiroid hastalıkları

TABLolar ve ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Bireylerin Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Dağımları.....	43
Tablo 2. OİTH Grubunda Hashimoto ve Graves Hastalarının Yaş ve Cinsiyet Dağımları	44
Tablo 3. Gruplarda AA Görülme Oranları	44
Tablo 5. AA Hastalarının cinsiyet özellikleri ve tiroid hastalık tanılarına göre dağımları	45
Tablo 6. Çalışma gruplarında AA tanısı almış hastaların tiroid hastalıklarının başlangıç yaşı ve hastalık süresi zellikleri.....	45
Tablo 7. Hastaların AA ve tiroid hastalıklarının başlangıç yaş ve hastalık süre zellikleri	46
Tablo 8. AA hastalarında hastalık başlangıç yaş gruplarının tiroid hastalığı gruplarına göre dağılımı	46
Tablo 9. AA başlangıç zamanı ile tiroid hastalık başlangıç zamanı arasındaki ilişki.....	47
Tablo 10. Bireylerin eşlik eden hastalık özellikleri ve tiroid hastalık gruplarına göre dağımları.....	47
Tablo 11. AA'lı vakaların eşlik eden hastalık özellikleri ve tiroid hastalık gruplarına göre dağımları.....	48
Tablo 12. Bireylerin soy geçmişinde otoimmün hastalık öyküsü ve tiroid hastalık gruplarına göre dağımları	49
Tablo 13. AA hastalarının soy geçmişinde otoimmün hastalık öyküsü ve tiroid hastalık tanılarına göre dağımları	49
Tablo 14. Hastaların AA klinik tipleri ve tiroid hastalık tanılarına göre dağımları	50
Tablo 15. Hastaların AA yerleşimi ve tiroid hastalığı grubuna göre dağımları	50
Tablo 16. Bireylerin tırnak bulguları ve tiroid hastalık gruplarına göre dağımları	51

Tablo 17. AA'lı hastaların tırnak bulguları ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları	52
Tablo 18. AA'lı hastaların kötü prognoz kriterleri ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları	52
Şekil 1. AA'da tedavi yaklaşımı (saçlı deri).....	39



ÖZET

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) tiroid bezindeki çeşitli antijenik yapılara karşı otoantikör yapımıyla gelişen ve sık görülen hastalıklardır. Alopesi areata (AA) hastalığı da otoimmün mekanizmayla ilişkili, kılların kaybıyla karakterize önemli bir dermatolojik hastalıktır. İki hastalığın birlikteliği özellikle AA hasta serileri üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Bu ilişkiyi OİTH hasta serileri üzerinden araştıran çalışmalar yetersizdir. Otoimmün tiroid hastalarında AA görülme sıklığının, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konması amacıyla planlanan bu prospektif araştırmada, 550 otoimmün ve 126 otoimmün olmayan tiroid hastası olmak üzere toplam 676 tiroid hastası ile yaş ve cins bakımından benzer 100 sağlıklı gönüllü incelendi. Bireyler detaylı şekilde sorgulanıp ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı ve veriler önceden hazırlanmış formlara kaydedildi.

Çoğunluğunu kadınların oluşturduğu otoimmün tiroid hastalarının %86'sında Hashimoto tiroiditi (HT), %14'ünde Graves hastalığı (GH) bulunmaktaydı. HT hastalarının 19'unda, Graves hastalarının 2'sinde ve otoimmün olmayan tiroid hastalarının 7'sinde olmak üzere toplam 28 hastanın öyküsünde ya da muayenesinde AA hastalığı bulunduğu saptandı. AA her iki grupta da daha erken başlangıç yaşına sahipti. Hastalarda ayrıca vitiligo, kronik ürtiker (KÜ) ve psöriyazis gibi otoimmün kökenli olduğu düşünülen başka hastalıklar da tespit edildi. Ofiyazis klinik tipi ile beş yıldan uzun hastalık süresi sadece OİTH'na sahip AA'lı olgularda gözlemlendi ancak gruplar arasında AA'nın klinik tipi, lezyonların yerleşim alanları ve kötü prognostik kriterler bakımından anlamlı bir fark yoktu.

Otoimmün tiroidit hastalarının hem kendi hem de diğer aile üyelerinde patogenezinde immün mekanizmaların rolü bulunan AA, vitiligo, kronik ürtiker gibi hastalıklar fazla görülmektedir. AA genellikle tiroid hastalığından önce başlamakta ve normal popülasyondan farklı bir takım klinik ve epidemiyolojik özellikler sergilemektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Otoimmün tiroid hastalığı, Alopesi areata, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Otoimmünite

ABSTRACT

Autoimmune thyroid diseases (AITD) are frequently seen diseases and developed by auto-antibody production against a variety of antigenic structures in thyroid gland. Alopecia areata (AA) is an important autoimmune mediated dermatological disease characterized by loss of hair. The co-occurrence of these two diseases is proved by some researches made especially on AA patient groups. The studies on AITD patients are not enough to explain this relationship. The clinical and epidemiological properties of the frequency of AA on AITD patients are planned to prove in this prospective study. To do so, 676 thyroid patients including 550 autoimmune and 126 non-autoimmune thyroid patients and 100 healthy volunteers whose age and sex are similar to our patients have been examined. All of them are questioned in detail and their dermatological examination is carried out comprehensively.

86 % of AITD patients (mostly women) have Hashimoto Thyroiditis (HT) and 14 % of them have Graves Disease (GD). Totally, 28 AA patients (19 of HT patients, 2 of GD patients and 7 of non-autoimmune thyroid patients) from their medical history and examination have been determined. In both groups AA disease has generally an earlier age onset. Moreover, other autoimmune based diseases like vitiligo, chronic urticaria (CU), and psoriasis have also been determined. Ophiasis type AA and longer than five years duration has been detected only in patients with AA which have AITD. However no significant difference has been seen detected in terms of AA clinical types, disease areas and poor prognostic factors.

As a result, other diseases which have immune mechanisms in their etyopathogenesis like AA, vitiligo, and CU have been seen at a higher rate in both autoimmune thyroid patients themselves and other family members compared to normal population. In these patients, generally AA start earlier than thyroid disease and may show different clinical and epidemiological features other than normal population. Cases that have diseases with autoimmune etiology have to be questioned comprehensively in terms of other diseases that can accompany and should be directed to related department when necessary.

KEYWORDS: Autoimmune thyroid disease, Alopecia areata, Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, Autoimmunity

1. GİRİŞ

OİTH, organa özgü otoimmün hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Batı ülkelerinde toplumun %2-5'ini etkiler (1,2). Bu hastalık grubu içerisinde en yaygın görülen iki form HT ve GH'dır (1,3). Bu hastalıklarda tiroid bezi içindeki çeşitli protein ve enzimlere karşı otoantikörler gelişir (4). OİTH'ları organa özgü ya da organa özgü olmayan antikor yapımı görülen diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. Bu hastalıklardan bazıları Pernisiyöz anemi, vitiligo, KÜ, myastenia gravis (MG), çölyak hastalığı, AA, romatoid artrit (RA), primer adrenal yetmezlik ve tip1 diyabetes mellitus (tip I DM)'dur (1,5-8).

AA en sık saçlı deride olmak üzere, vücudun herhangi bir yerindeki kıllarda, keskin sınırlı, yuvarlak ya da oval görünümlü ani kıl kaybıyla karakterize bir hastalıktır (9). Etyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber 20. yüzyılın başından itibaren otoimmünite üzerinde durulmaya başlanmıştır (10). Bunun en önemli sebebi de hastalığın klasik otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermesi ve tedavide immünomodülatör ilaçların etkili olmasıdır (11).

Günümüzde OİTH ile AA'nın birlikteliğinin gösterildiği birçok çalışma AA hasta grupları üzerinde yapılmıştır (12-18). Otoimmün tiroid hastaları üzerinde yapılan araştırmalar ise az sayıdadır (6,19).

Bu tez çalışmasıyla Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Semt polikliniğinde (ENDOTEM) OİTH tanısıyla takip edilen 550, otoimmün olmayan tiroid hastalığı (NOİTH) tanısı alan 126 hasta ve yaş ile cinsiyet bakımından benzerlik gösteren 100 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 776 kişi taranmış, AA'nın prevalansı, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

Temel fonksiyonu T4 ve T3 olarak adlandırılan tiroksin ve triiyodotironin hormonlarını üretmek olan tiroid bezi, insan vücudunda bulunan en büyük endokrin organdır. Yaptığı hormonların %97'lik oranla büyük bir kısmını tiroksin, geri kalan %7'lik daha az bir kısmını ise triiyodotironin oluşturmaktadır. Tiroid bezinden ayrıca vücut kalsiyum dengesini düzenleyen kalsitonin hormonu da salgılanmaktadır (20,21).

2.1.1. Embriyoloji

Tiroid bezi embriyonel yaşamın 4. haftasında, farinksin ventral duvarının orta kısmında, Tuberculum impar ile copula arasında, endodermal bir kalınlaşma şeklinde belirir. Sonra "ductus thyroglossus" olarak adlandırılan bir tüp şeklinde aşağı ve öne doğru gelişerek büyür. Tüpün alt ucunda, boyun bölgesinde ikiye ayrılarak tiroid bezinin istmus ve yan loblarını meydana getirir (22).

2.1.2. Histoloji

Tiroid bezinin her bir lobu, bezin yapısal ve fonksiyonel birimi olan çok sayıda folikülden meydana gelir. Foliküler lümeni tek sıralı kübik epitel hücreleri ile döşelidir ve içinde kolloid adı verilen iyotlu glikoprotein yapılı, tiroglobulinden zengin bir madde bulunur (23).

2.1.3. Anatomi

Tiroid bezi boynun ön kısmında, beşinci servikal ile birinci torakal vertebralar arasında yerleşen kırmızı-kahve renkli ve damardan zengin bir organdır. Ağırlığı 25-30 gram arasında değişir (22). Büyüklüğünü etkileyen en önemli faktör iyot girdisidir. İyot yetersizliğinde bez aşağı ve arkaya, bazı vakalarda da substernal yöne doğru büyür. Üst bölüm sterno-hiyoid kasla sınırlandığından bezin yukarıya doğru büyümesi genelde engellenir (24).

2.2. TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonları ekzokrin ve endokrin faz olmak üzere iki aşamada sentez ve sekrete edilir. Kandan inorganik iyodun alınması, tiroglobulin sentezi ve iyodun tiroid peroksidaz ile tiroglobulin tirozil kalıntılara dönüşümü ekzokrin fazı oluşturur. Endokrin faz ise tiroglobülinin (kolloid damlacıkları) endositoz ile folikül hücresine alınması, bunların lizozomlar ile kaynaşması, T3, T4 ve diğer ara ürünlerin salıverilmesi ile sonuçlanan iyodotiroglobülinlerin parçalanması ve tiroid hormonlarının folikül epitel hücresinden salıverilmesi basamaklarından oluşur (23). Tiroid hormonları insan vücudunda çok önemli fizyolojik görevleri bulunan yegane hormonlarıdır. Bunlar büyük bir glukoprotein molekül içeren tiroglobülin kaynaklıdır. Aktif tiroid hormonları eter bağıyla bağlanmış iki tirozin grubu içeren iyotlu tironinlerdir (20,25-27). Bu hormonların sentezi, vücuda giren iyoda, bez iyot metabolizmasına ve yeterli tiroglobülinin sentezi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (20). Dolaşımdaki T4'ün tamamı ile T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük kısmı ise karaciğer, böbrek gibi dokularda T4'ün deiyodinasyonu sonucu yapılır (20,27). Tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmından T3 sorumludur. Fetal ve çocukluk dönemindeki büyüme ve gelişime, kalp atım hızı ve miyokard kasılması, gastrointestinal sistem hareketleri, renal klirens, bazal metabolizma düzeni, ısı ve vücut ağırlığı kontrolü gibi pek çok önemli fizyolojik etkileri vardır (26). Yaşam için mutlak gerekli tiroid hormonlarının salınımı tiroid stimulan hormonun (TSH) kontrolü altındadır (24).

2.2.1. TSH (tiroid stimulan hormon, tirotropin)

TSH, adenohipofizin tirotrop hücreleri tarafından salgılanan glukoprotein yapılı bir hormondur. Alfa ve beta olmak üzere iki polipeptid alt ünitesi bulunur. Aktivitesini ancak iki zincirin de birlikte ve normal yapıda bulunmasıyla gösterir (24). Tiroid hormonlarının yapımı ve salınımını uyaran TSH'nın plazma yarılanma ömrü 30 dakikadır. Sentezi tiroid hormonlarının hipofiz ve hipotalamus üzerinden negatif feedback mekanizması ile düzenlenir. Tiroid hormonlarının yanı sıra östrojen, glukokortikoidler, hipofiz ve hipotalamus sitokinleri de TSH salınımını etkiler (28). Tiroid fonksiyonları için en iyi biyokimyasal gösterge kabul edilen serum TSH düzeyi duyarlı yöntemlerle ölçüldüğünde, tiroid fonksiyon bozukluklarının çoğunun tanısında tek başına yeterlidir. Amerikan Tiroid Cemiyeti 35 yaşın üzerindeki erişkinlere tarama testi olarak uygulanmasını ve 5 yıllık aralarla tekrarlanmasını önermektedir (20).

2.2.2. Serbest tiroksin (sT4)

Çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Bağlayıcı proteinlerdeki değişimlerden fazla etkilenmez ve tiroid hormon düzeyini total T4'e göre daha iyi gösterir (20).

2.2.3. Serbest triiyodotironin (sT3)

sT4 ölçümlerinin güvenilirliği çok fazla olduğu için çoğu zaman sT3'ün ölçümüne gerek kalmayabilir. T3 tirotoksikozunu ayırt etme bakımından hipertiroidide sT3 ölçümü yararlıdır. Ancak hipotiroidide sT3'ün duyarlılık ve özgünlüğü yeterli değildir. Serum sT3 düzeyleri sT4 düzeylerine benzer yöntemler ile ölçülmektedir (20).

2.3. TİROİD OTOANTİJEN VE OTOANTİKORLARI

Tiroid hastalıklarının büyük bir kısmının sebebi otoimmün kökenlidir. Otoimmün tiroid hastalarında çeşitli tiroid antijenlerine karşı antikor yapımı sözkonusudur (29). Tiroid bezinin en önemli otoantijenik yapıları; tiroid peroksidaz (TPO), tiroglobulin (Tg), TSH reseptörü (TSH-R) ve 64 KDa proteindir (24). Bu otoantijenlere karşı yapılan antikorlar, hücre membran reseptörleri üzerine blokan veya stimulan etki yaparak tiroid fonksiyon değişikliklerine sebep olurlar (29).

2.3.1. Otoantijenler

2.3.1.1. Tiroglobulin

Tg, her biri 5496 amino asit içeren, iki alt birimden oluşan, büyük bir glukoprotein moleküldür. 8. kromozomun uzun kolunda yerleşen Tg gen ekspresyonuyla TSH tarafından düzenlenir (7). Biyolojik aktivitesi bulunmayan Tg tiroid hormonunun folikül lümenindeki depo şeklidir (8). Sadece tiroid bezinden sekrete edilen Tg, tiroid hormon sentezi, depolanması ve salınımında rol alır. Tiroid doku kitlesi hakkında bilgi veren Tg, ayrıca tiroidin fiziksel ya da inflamatuvar hasarını, TSH uyarı derecesini de gösterir (20).

2.3.1.2. Tirotropin Reseptörleri (TSH-R)

G protein bağımlı glukoprotein bir membran reseptörüdür. TSH veya TSH-R antikorları (TRAb) ile etkileştiğinde adenilat siklaz aktive olur, cAMP yapılıp ve reseptörler uyarılır. Sonuçta tiroid hormon sentezi artar ve hipertiroidi gelişir (30, 31).

2.3.1.3. Tiroid peroksidaz

İlk kez 1959 yılında tiroid mikrozomal antijen adıyla tanımlanan TPO, OİTH'nin oluşumunda rol alan önemli bir otoantijendir. TPO, tiroid hormonlarının sentezinde anahtar enzimdir (1). İyot oksidasyonu ve iyodun tiroglobülinin tirozin uzantılarıyla kovalent bağ oluşturmasını katalizleyen TPO, hem parçası içeren membrana bağlı bir glukoproteindir (27).

2.3.2. Otoantikolar

2.3.2.1. Tirotropin reseptör antikoları

Fonksiyonel heterojenite gösteren TRAb'ların bir grubu tiroid bezini uyarırken diğer bir grubu da baskılayabilir. GH'daki prevalansı %95 olan bu antikolar diğer otoimmün tiroidit durumlarında da saptanabilir (20). İlk kez 1956 yılında bildirilen bu tiroid antikoru; TSI, TBII, TSH-R adlarıyla isimlendirilmiş ancak TRAb olarak adlandırılması tavsiye edilmiştir. TRAb GH'nın seyrinin tahmininde yardımcıdır. Radyoaktif iyot tedavisi görmemiş hastalarda yüksek TRAb titreleri dirençli veya tekrarlayacak bir hastalık olasılığı anlamını taşır (29).

2.3.2.2. Tiroid mikrozomal/tiroid peroksidaz antikoları (anti-TPO)

Geçmişte antimikrozomal antikor adı verilmiştir. Ölçümü OİTH için oldukça duyarlı bir laboratuvar testidir. HT hipotiroidi tablosunda görülen ilk anormallik anti-TPO antikor yüksekliğidir. Graves hastalarının yaklaşık %85'inde, Hashimoto tiroiditi vakalarının %95'inden daha fazlasında anti-TPO antikoları mevcuttur (29). Birçok yöntemle ölçülebilen tiroid mikrozomal antikolarının yüksek titrelerde (1/64000) bulunmaları HT ya da GH'nı kuvvetle destekler. Otoimmün olmayan tiroid hastalarının %11'inde, sağlıklı kadınların %10-13'ünde, erkeklerin ise %3'ünde düşük titrelerde (1/100 üzeri) müspet saptanabilir (20).

2.3.2.3. Antitiroglobulin (anti-Tg)

Tg antikorları HT'de %76-100 oranında, GH'da %33 oranında müspettir. Sağlıklı kadınlarda %18, erkeklerde %3-6 oranında bulunur. Yaşla birlikte prevalansı artan anti-Tg antikorlarının yaşlı kadınlarda görülme oranı %30'a ulaşır. HT tanısında anti-TPO kadar sensitivite ve spesifite göstermemesine rağmen anti-TPO antikorunun negatif olduğu vakalarda tanıya yardımcı olabilir (20).

2.4. OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

OİTH, organa özgü otoimmün hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Tiroid bezi fonksiyon bozukluğu yapan bu hastalık, batılı ülkelerde toplumun %2-5'ini etkiler (1,2). En yaygın görülen iki tipi GH ve HT dışında, doğum sonrası tiroidit ile bazı ilaç ya da çevresel faktörler sonucu gelişen tiroiditler de OİTH gurubu içinde yer alırlar (1,3). Bu hastalıklarda tiroid bezi içindeki çeşitli protein ve enzimlere karşı otoantikor yapımı söz konusudur. Antikorlar başlıca TPO ve Tg'e karşı yapılır (32). OİTH'ları diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. Pernisiyöz anemi, vitiligo, KÜ, myastenia gravis (MG), çölyak hastalığı, AA, romatoid artrit (RA), primer adrenal yetmezlik ve tip1 diyabetes mellitus (tipI DM) bu hastalıklardan bazılarıdır (1,5-8).

2.4.1. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)

2.4.1.1. Tanım

HT, tiroid bezi diffüz lenfositik infiltrasyonuyla karakterize, ilerleyici ve tiroid yetmezliği ile sonuçlanan, foliküler yıkımın izlendiği, otoimmün bir tiroid hastalığıdır. İlk kez 1912 yılında Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (8). İyot eksikliği görülmeyen bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebidir (8,26,33).

2.4.1.2. Epidemiyoloji

Görülme sıklığı giderek artmakla birlikte toplumlarda görülme oranı %2'dir ve bunların %95'i kadındır. İnsidans %0,3-1,5 arasında değişir (8,34,35). Sıklıkla 30 ile 50'li yaşlardaki kadınlarda görülmektedir (8,35).

2.4.1.3. Etiyoloji ve patogenezi

Lenfositlerin tiroid bezi antijenlerine karşı duyarlanıp otoantikor yapmasıyla karakterize hastalığın etyopatogenezi halen tam açığa kavuşmamıştır (27,36). Otoimmün yanıt çok basamaklı bir süreçtir. Olayın başlangıç evresinde, çoğu kez dendritik hücre ve makrofaj kaynaklı antijen sunan hücreler (APC) tiroid bezini infiltre eder. Bazı çevresel faktörlerin de indüklediği bu infiltrasyonun sonucu tiroisitler hasarlanır ve tiroid özgü bazı proteinler serbestleşir (35,37). Bunlar otoantijen özellik kazanarak, APC'ler tarafından tanınan bazı self-antijenik peptidlerin kaynağını oluştururlar. Otoantijenlerin alınmasını takiben lenf nodlarına giden APC'ler burada, B ve T lenfositlerinde etkileşimiyle immün toleransın bozulmasına ve tiroid hücrelerine karşı otoantikor üretimiyle sonuçlanan bir dizi olayı başlatırlar. Hayvan deneylerinde otoreaktif lenfosit klonlarının artışı ile karakterize, immünolojik self-tolerans bozukluğu gösterilmiştir (35). Sonuçta tiroisitler azalır. Tiroisit azalması, antikor bağımlı, sitokin aracılı ve apoptotik mekanizmaları içeren sitotoksikite ile gerçekleşir ve hastayı Hashimoto hastalığı ve hipotiroidizme götürür.

HT'nin oluşumunda diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik faktörlerde rol alır. Hastalık aile yakın bireyleri arasında yaygın olup, kardeşlerde görülme oranı %20, monozigot ikizlerde ise %30-60'dır (1,35). Çalışmalarda immün defektin genetik temelli olabileceği gösterilmiştir. Özellikle major doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf 2 haplotiplerinden HLA-DR3, -DR4 ve -DR5 ile ilgili HLA-DR polimorfizmleri beyaz ırkta çok iyi dökümanite edilmiştir. Ayrıca diğer immün düzenleyici genlerden sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4)'deki polimorfizmler ile de zayıf bir ilişki saptanmıştır (25,35). Hastalığın bu şekilde ailevi özellik

göstermesi, down, turner ve klinefelter sendromu gibi kromozomal bozuklukların görülme sıklığının artması, HLA-DR3, -B8 ve -DR5 ile birlikteliği ve CTLA-4 geni ile ilişkisi genetik bir yatkınlıkla ortaya çıktığının göstergeleridir (8,26,38).

İyot alımının fazla olduğu bölgelerde HT prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Uzun süreli iyot maruziyeti, genetik bakımdan yatkın bireylerde antijeniteyi arttırıp otoimmün olayı başlatabilmektedir (26). ‘Guatröz otoimmün tiroidit’ ve ‘atrofik otoimmün tiroidit’ olmak üzere başlıca iki ana tipi bulunan HT’de genetik yatkınlık ve iyot alımı dışında stres, enfeksiyonlar, seks steroidleri, gebelik, iyonize radyasyon ve selenyum eksikliği gibi hastalığı tetikleyen diğer bazı faktörler de mevcuttur (8,26,39,40).

2.4.1.4. Histopatoloji

HT’de tiroid bezinde gözlenen yaygın lenfosit infiltrasyonunun yanı sıra plazma hücre infiltrasyonu, lenfoid foliküller ve fibrozis gözlenebilir. Tiroid foliküllerinin ve folikül bazal membranın genel yapısı bozulur. Bazal membranı harap olan foliküler epitelyal hücreler sıklıkla büyük ve eozinofilik bir stoplazma içerir. Hastalık için patognomonik olan bu hücreler “Hurthle=askanazy” hücreleri adı verilir (27;41;42).

2.4.1.5. Klinik

HT, hipotiroidi ile seyreden ve progresif, diffüz şekilde büyüyen tiroid bezi ile karakterize bir hastalıktır. Bez lastik kıvamındadır ve sıklıkla nodül görülmez. Bazen tek bir tiroid lobunun neoplazma düşündürecek şekilde asimetric büyümesi görülebilir. Genellikle ağrı ve hassasiyet yoktur (43). Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte bir kısmında küçük bir guatrdan miksödem tablosuna kadar değişen çok geniş bir spektrumda klinik bulguya rastlanabilir. Klasik klinik prototipi asemptomatik guatrlı orta yaşta bir kadın hastadır. Primer idiyopatik hipotiroidizm denen varyantta hastalarda guatr yoktur (44). Hastalarda papiller tiroid kanser

insidansı da artmıştır. Miyelo ve lenfoproliferatif hastalıklar %1,4 oranında, tiroid lenfoması %0,5 oranında bildirilmiştir (41). HT vitiligo, MG, AA gibi organa spesifik otoimmün hastalıklar yanında RA, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik otoimmün hastalıklarla; tip I DM, otoimmün adrenalit gibi endokrin kökenli otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir (38).

2.4.1.6. Tanı

Diffüz sert bir guatr ve tirotoksikoz bulgularının yokluğu durumunda HT akla gelmelidir. Hipotiroidi ve guatr varlığında tanı büyük olasılıkla HT'dir. Multinodüler guatr ile birliktelik görülebilir. Ağrı ve hassasiyet ile ani klinik başlangıç hastalıkta beklenen bir bulgu değildir (43). Otoantikörlerin varlığı ve tiroid fonksiyon testlerinin bozukluğu tanıya yardım eder. Tanı anında hastaların %80'inde T4, T3 ve TSH düzeyleri normaldir. Ancak tiroid bezinin kapasitesinin azaldığını gösteren TRH'ya TSH cevabı (TRH uyarı testi) artmıştır (44). Anti TPO antikörleri daima yüksek titrede pozitifdir. Anti-Tg Antikörler ise başlangıçta pozitif olup ileri evrelerde negatifleşebilir. Ek olarak blokan özellikle TRAb pozitifliği bulunur. Hastaların çoğunda bu antikörlere ilaveten TSH reseptörlerini etkileyerek tiroid büyümesine yol açan tiroid büyümesini uyarıcı immünglobulin (TGSI) pozitifliği de vardır (41,45). Olguların %2-4'ünde hipotiroidinin aksine hipertiroidi gelişir ve bu tabloya özel olarak 'Hashitoksikoz' adı verilir. Bu hastalarda da TGSI'lar yüksek düzeyde saptanmıştır. Hastalardaki nihai sonuç kalıcı hipotiroidizmdir (44).

2.4.1.7. Tedavi

HT genellikle asemptomatik seyrettiği ve kliniği değişmeksizin uzun yıllar stabil kalabildiği için tedaviye gerek duyulmaz. Ancak hipotiroidi gelişme riski bulunduğundan hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidirler. Büyük guatr, TSH yüksekliği ve hipotiroidi varlığında tiroid hormon tedavisi gerekir ve bu tedavi çoğunlukla ömür boyu devam eder (43).

2.4.2. Graves Hastalığı

2.4.2.1. Tanım

GH, hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve bazen de deri bulgularıyla seyreden bir hastalıktır. Gerçekte TSH-R'yi hedef alan otoantikörlerin sebep olduğu, organ-spesifik, otoimmün bir durumdur (26, 46). Hastalık ilk kez 1835 yılında guatr, hipertiroidi ve oftalmopati üçlüsü olarak Robert Graves tarafından tanımlanmıştır. Parry veya Basedow hastalığı adıyla da bilinen bu hastalıkta tiroit lenfositlerince hastalığa özgü şekilde TRAb'lar üretilir (33,46).

2.4.2.2. İnsidans-prevalansı

Sıklıkla 20-40 yaş arası kadınlarda görülen GH'nın prevalansı kadınlarda %2,7, erkeklerde %0,23 olarak bulunmuştur (46-48). Yıllık yeni vaka insidansının 1-10/100000 civarında değiştiği GH'nın genel toplumda görülme sıklığı ise %0,5-1'dir (47,49). Hastalık %70-85'lik oranla tirotoksikoz sebeplerinin başında gelir. Ancak bu oran iyot alımı ile ilgili biçimde coğrafik değişiklikler gösterir (46).

2.4.2.3. Etiyoloji ve patogenezi

Graves hastalığının sebebi tam ortaya konamamıştır. Etyopatogenezi sebepleri arasında genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin rol aldığı, multifaktöriyel bir hastalık olduğu görüşü hakimdir (38,46). Hastalarda tiroit antijenlerine karşı hem B hem de T lenfositleriyle ilişkili otoimmün bir yanıt söz konusudur. Akut otoimmün yanıtı neyin tetiklediği belli değildir. Özellikle postpartum dönem başta olmak üzere gebelik, aşırı iyot alımı, lityum tedavisi, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ile glukokortikoid tedavisinin kesilmesi gibi çeşitli faktörler immün cevabı başlatabilmektedir. Diğer bir başlatıcı faktör olarak öne

sürülen stresi destekleyen kanıtlar yetersizdir (1). GH'da ana otoantijen TSH-R'dir. Bundan başka Tg, TPO ve sodyum-iyot kotransporter proteini gibi başka tiroid antijenlerine karşı otoantikolar da gelişebilir. Otoantikolar TSH-R'lerinin çok sayıdaki farklı epitoplara karşı yapılır. Böylece reseptörler uyarılır ve hastalığın klinik bulguları ortaya çıkar. Otoantikolar bazende hormon salınımını inhibe edebilirler (4,30,44,46). Tedavisiz hastaların %80-100'ünde TRAb'lar pozitifdir. Bu nedenle TRAb'ın hastalığa özgü olduğu kabul edilir. GH'da otoantikolara ilaveten dolaşımda IL-1, -4,-8 ve -10 ile İFN- γ yüksek saptanabilir. Bu sitokinlerin özellikle tiroid içi lenfositlerde yüksek oranda bulunması sitokin kaynağının muhtemelen tiroid bezi olduğunu düşündürmüştür (30).

Graves hastalığı da HT gibi familyal özellik gösterir (49). Hastaların %25'inin GH ya da başka bir OİTH tanılı birinci derece akrabaları bulunur. Annesinde GH ya da HT olan kişilerde, hastalık riski %15'tir. Monozigot ikiz kardeşlerde görülme oranı %20-30'dir (1).

MHC alanı, 6. kromozomda lokalize, birçok geni içeren, HLA glikoproteinlerini kodlayan ve yüksek oranda polimorfik özellik gösterebilen genetik bir alandır. OİTH'da özellikle HLA sınıf 2 alelleri çalışılmış ve GH ile HLA-DR3 arasında önemli ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (50). Beyaz ırkta özellikle HLA DR3 (HLA DRB1*03)'ün ve DQA1*0501'in yüksek risk yarattığı, HLADRB1*0701'nin ise koruyuculuğu bildirilmiştir (4). Yine beyaz ırkta HLA-B8 ve -DRw3, Japon hastalarda HLA-Bw-36, Çinli hastalarda ise HLA-Bw46 sıklığının arttığı bulunmuştur (46). GH'nın HLA dışındaki genlerden CTLA-4 geni ile daha düşük oranda ilişkisi saptanmıştır (1,38,50). Bu ilişkiyi ilk kez 1995'te Yanagawa ve ark. bildirmişlerdir (51). CTLA-4 geni T hücre aktivasyonunu negatif yönde etkileyen ana düzenleyicidir. CTLA-4 T hücre aktivasyonunu baskılar ve normal T hücre cevabının kontrolünün sağlanmasında görev alır. Fonksiyonunda bir bozulma olursa otoimmüniteye eğilim gelişir (1,50).

2.4.2.4. Patoloji

GH'da tiroid bezi makroskopik olarak önemli derecede büyümüştür. Bez hiperemik ve pürüzsüz bir yüzeye sahiptir. Mikroskopik incelemelerde hem hipertrofi hem de hiperplazi mevcuttur. Foliküller küçülmüş, folikül epiteli kolumnar bir özellik kazanmıştır (38). Graves hastalığının tipik histopatolojik bulgusu, tiroid bezinde yıkım olmaksızın lenfosit infiltrasyonu varlığıdır. Bu lenfositlerin çoğunu aktive T lenfositleri oluşturur (30).

2.4.2.5. Klinik

Guatr, hipertiroidizm, oftalmopati ve dermopati GH'nın karakteristik bulgularıdır. Pretibial miksödeme daha az sıklıkla rastlanır. Semptomların başlangıcı genellikle haftalar ve aylar içerisinde yavaş yavaş gelişmesine rağmen bazı vakalarda çok hızlı da olabilir. Klinik bulguları Graves hastalığına spesifik bulgular ve tirotoksikozla ilgili bulgular olmak üzere iki ana başlık altında incelenir (38,44,46). Klinik tablo tirotoksikozun şiddetine, hastalığın süresine, hastanın tiroid hormonlarına kişisel duyarlılığına ve yaşa bağlıdır. Yaşlılarda tirotoksikozun belirti ve bulguları maskelenebilir (44). Hipertiroidili vakalarda klasik olarak deri ılık, nemli ve kadife yumuşaklığında hissedilir. Hastalar terlemeden ve sıcağa tahammülsüzlükten yakınırırlar. Saçlar ince, yumuşak ve kırılığandır. Bir kısmında diffüz alopesi gelişir ve bu durum ötiroidizm sağlansa bile aylarca devam eder. Palmar eritem, kaşıntı, dermografizm, ürtiker ve yaygın pigmentasyon görülebilir. Özellikle uzun süreli hastalıkta tırnaklarda onikoliz (plummer tırnağı) tabloya eşlik edebilir (26,38,44,46). Vitiligo sıklığı artmıştır, AA ise nadirdir (38). GH'na özgü bulgulardan dermopati, pretibial miksödem olarak da adlandırılır. Vakaların yaklaşık %5-10'unda rastlanır (46). Tiroid dermopatisi en sık alt bacağın ön ve dış taraflarına yerleşir. Tipik deri lezyonu koyu pembe veya mor renkli, inflamasyon göstermeyen, yüzeyden kabarık, sert, portakal kabuğu görünümünde ve bası izi bırakmayan ödem şeklindedir. Bu lezyonlar genellikle travmaya bağlı şekilde pretibial alan dışında da görülebilir (38,46). Dermopati her iki cinste de ortaya çıkabilir. Kadın/erkek oranı 3.5/1'dir ve sıklıkla 6 dekatta gözlenir (30). Dermopatinin patogenezi tam olarak

bilinmemekte ancak lenfositlerden salınan sitokinlerin fibroblastları uyarmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir (38,52). Dermopati hiçbir zaman tek bulgu olarak ortaya çıkmaz. Mutlaka orta ya da şiddetli bir oftalmopati ile birliktelik gösterir (38). Bu bulgu yüksek serum TRAb düzeyi ile ilişkilidir (52). Tiroid akropatisi genellikle uzun süren hastalıkta rastlanan bulgudur. El ve ayakların yumuşak dokusunda şişme, parmaklarda çomaklaşma görülür (30,46). GH'da tırnaklar hızlı büyür, yumuşaktırlar ve kolayca kırılırlar. Plummer tırnağı adıyla bilinen tırnak bozukluğu görülebilir. Burada tırnaklar konkavlaşır ve distalinde onikoliz gelişir. Hastaların %5'inde ortaya çıkan Plummer tırnağı GH için patognomonik değildir. Psöriyazis, travmaya bağlı ve alerjik kontakt dermatitte de görülebilir (53;54).

2.4.2.6. Tanı

GH hipertiroidizmin en sık sebebinin oluşturur. Tanısı hipertiroidizmin klinik ve laboratuvar bulgularına dayalı konur. Tiroid fonksiyon testlerinden tiroksin ve triiyodotironin düzeyleri yüksek, serum TSH düzeyi düşük saptanır (4). T3/T4 oranı genellikle 20'nin üzerindedir (46). Tiroid otoantikörlerinden TRAb GH için oldukça spesifiktir. Bunun yanında anti-Tg ve anti-TPO antikör pozitifliği de görülebilir (34). Tanı radyoaktif iyot uptake (RAI-uptake) testinde homojen bir artışın görülmesi ile doğrulanır (4).

2.4.2.7. Tedavi

GH'nın tedavisi uzun yıllardır çok az değişmiştir. Tedavi başlıca antitiroid ilaçlar, RAI tedavisi ve cerrahi yöntemlerle yapılır. Antitiroid ilaçlar tiroid hormon sentezini bloke ederler ancak hastaların büyük bir kısmı tedaviyi bıraktığı için hastalıkları tekrarlar. RAI tedavisine cerrahi genellikle iyatrojenik hipotiroidizm ile sonuçlanır ve bu hastalar ömür boyu tiroid hormon replasman tedavisi almak zorunda kalırlar (4).

2.5. KILIN YAPISI, GELİŞİMİ, ÖZELLİKLERİ

Birçok canlıda olduğu gibi insanda da büyük öneme sahip olan kıl folikülü, bedenın karmaşık ve en küçük organlarından biridir (55,56). Yapısı, rengi ve dağılımı kişinin vücut imajı algısında çok önem taşır. Bu yapıda küçük bir değişiklik, çok büyük bir kişisel ilgiye sahiptir. Saçlı deri, kaş, kirpik gibi görünen bölgelerdeki kıllar kişinin sosyal, psikolojik ve seksüel durumu için önem arz etmektedir (55,57). Pilosebase ünitenin travma, insekt ve elektromanyetik radyasyondan korunma, ısı yalıtımı gibi görevleri de vardır. Ayrıca epidermal veya dermal yenilenme ve tamirde rol alan hücreler ile melanosit ve langerhans hücrelerinin kaynağıdır (58).

2.5.1. Kılın Anatomik Yapısı ve Tipleri

İnsan derisinde 100.000'i saçlı deride olmak üzere yaklaşık olarak 5 milyon kıl folikülü bulunur (55). Yapı ve pigment içeriğine göre lanugo, vellüs ve terminal tipleri bulunan kıl folikülleri, inferior (alt bölüm), istmus (orta) ve infundibulum (üst bölüm) olmak üzere üç anatomik bölümden meydana gelir. Sebace kanal açılma yerinden folikül ağzına kadar olan kısım infundibulum bölgesini, erektör pili kasının bağlantı yeri ile sebace kanalın açılma yeri arasındaki kısım orta bölümü, erektör pilinin altında kalan kısım ise inferiör kısmı oluşturur. Alt bölümde dermal papilla, matriks, medulla, korteks, kütikül ile iç ve dış kök kılıfları bulunur (59-61).

2.5.2. Kılın Embriyolojisi ve Gelişimi

Kıllar embriyonik hayatın 9. haftasında, rudimenter kıl folikülleri olarak önce kaşlar, üst dudak ve çene bölgelerinde belirir. Diğer bölgede kıl folikülleri sefalokaudal yönde ve embriyonik hayatın 16. haftasında gelişmeye devam eder. Epidermal ve mezenşimal komponentler arasındaki etkileşim kıl gelişiminde kritik bir öneme sahiptir. Primitif kıl (saç) germ hücreleri epidermisin bazal tabakası

boyunca ortaya çıkar. Germ hücreleri papillayı çevreleyerek kıl bulbusunu oluşturur. Folikül duvarından bu yapılara ek olarak, iki epitelyal proliferasyon daha gelişir. Bunlardan üst kısımda gerçekleşen epitelyal proliferasyon sebace bez ve apokrin bezleri yaparken, alttaki epitelyal proliferasyon ise foliküler kök hücre alanı şişlik (bulge) bölgesini oluşturur. Erektör pili kasları da bu bölgeden gelişir (56,57,59,62). Fare üzerinde yapılan araştırmalar kıl folikülü gelişimi hakkında, bir miktar bilgi sağlasa da folikül gelişiminin başlangıç sinyalinin nereden kaynaklandığı ve gelişiminin moleküler kontrol mekanizmaları hala tam bilinmemektedir. Folikül gelişimi İndüksiyon, organogenez ve farklılaşma olarak üç evrede gerçekleşir. Bu evrelerde β -catenine, noggin, TGF β 2, TGF β R-II, LEF1, WNT10B, EDA/EDAR, β 1-integrin ve NCAM gibi moleküller foliküler indüksiyon aktivatörü olarak; BMP-2, BMP-4, p75NTR ve activin β A gibi moleküller plakod inhibitörleri olarak davranırlar (61,63-65).

2.5.3. Kıl Siklusu

Kıl folikülleri, insanda hayat boyu devam eden bir döngüye sahiptir. Bunlar büyüme evresi olan anagen, regresyon evresi olan katagen ve dinlenme evresi olan telogen dönemleridir. Her bir dönemde, kıl folikülleri ile birlikte pek çok dokuda değişimler gözlenmekte vasküler, pigmenter, nöral doku ve matrikste yeniden şekillenme olmaktadır (56,59,65).

2.5.4. Kıl Rengi

Kıla rengini epidermiste bulunan melanositlerden farklı olan, kıl matriksi melanositleri verir. Daha uzun dendritlere sahip bu melanositler, epidermal melanin ünitesine göre daha az melanosit/keratinosit oranına ve epidermise göre daha fazla melanozom sayısına sahiptirler. Feomelanin hakimiyeti sarı veya kırmızı saçlarda, eumelanin hakimiyeti ise koyu kıllarda bulunur. UV (ultraviyole) ışınları kıl renginde major regülatör değildir (59,65).

2.6. ALOPESİ AREATA

2.6.1. Tanım

Alopesi Areata, kıl folikülleri ve bazen de tırnakları etkileyen ve yama şeklinde skarsız saç kaybı ile seyreden, kronik, organ-spesifik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (65-67). Hastalık en sık saçlı deride olmak üzere, vücudun herhangi bir yerindeki kıllarda, keskin sınırlı, yuvarlak ya da oval görünümlü ani kıl kaybıyla karakterizedir (9).

2.6.2. Tarihçe

AA, MÖ 1500-2500 yıllarında tanımlanan ve eski çağlardan beri bilinen dermatolojik hastalıklardan birisidir. Alopesi terimi ilk kez Hipokrat tarafından kullanılmış olsa da morfolojik tanımı MS 30'lu yıllarda Cornelius Celsus tarafından yapılmıştır (10). Celsus Yunan dilinde alopesi olarak kullanılan saç kaybının iki paternini tariflemiştir. O dönemde bu hastalığa Celsusa ithafen "area celsi" adı verilmiştir. Tarihte çok çeşitli isimler verilen hastalık için alopesi areata terimini ise ilk kez Sauvages 1708 yılında kullanmıştır (10,65). Pelad adıyla da isimlendirilen hastalık halk arasında saç kıran hastalığı olarak bilinmektedir.

2.6.3. Epidemiyoloji

Toplumda yaygın bir hastalık olan AA'nın prevalansı, yaklaşık %0,1-%0,2 civarındadır. Ancak bu oran Kore halkı gibi bazı etnik gruplarda 0,9 ve 6,9 % arasında olacak şekilde değişebilmektedir (68). AA insidansı %0,7'dir (69). Yaşam boyu hastalığa yakalanma riski %1,7, tekrarlama oranı ise %50'dir (56,65,70). Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %1-2 sini oluşturan AA, her iki cinste eşit oranda görülür (9). Hastalık cinsiyet ayrımı yapmadığı gibi tüm

yaşlarda ve tüm etnik gruplarda ortaya çıkmaktadır (71). AA yaşamın herhangi bir zamanında başlamasına karşın çoğunlukla genç erişkinlerde ortaya çıkar. İlk atak %60 oranında 20 yaş altında başlar (9,71). Vakaların %70'i 10-25 yaşları arasındadır (71).

2.6.4. Etiyoloji ve Patogenez

Alopesi areata'nın etiyojisi hala bir muammadır. Crocker 1903 yılında parazitlerin yaptığını, Plumbe ise 1837 yılında psikosomatik stresin rol oynayabileceğini savunmuştur. 19. yüzyılın sonlarında, 20 yüzyılın başlarında ise toksik ajanlara bağlı geliştiği hipotezi ileri sürülmüş ve yine 20 yüzyılın başlarında otoimmün tiroid hastalığı ile alopesi areata arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür (10).

2.6.4.1. Genetik faktörler

2.6.4.1.1. Aile öyküsü

AA'da vakaların çoğu sporadik ortaya çıkmasına rağmen hastalığın temelinde yatan genetik faktörler de önemli bir role sahiptir (68,72). Hastalıkta genetik faktörlerin rolünü belirleyen en önemli göstergelerden biri hastalıktan etkilenen bireylerde pozitif aile öykü frekansının yüksekliğidir (66,72,73). Araştırmalarda AA aile öyküsü pozitifliği, %4,6 ile %42 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (74-81). Kavak ve ark. (78)'nin çalışması çocukluk çağı başlangıçlı AA'lı hastalarında aile öyküsü müspetliğinin daha ileri yaş başlangıçlılara göre yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Benzer sonuçları Hernandez ve ark. da bildirmiştir (76). Araştırmalarda hastalığı şiddetli ve süresi uzun olanlarda, AA aile öyküsünün pozitifliği ve pozitif öykülü aile ferdi sayısının da arttığı saptanmıştır (74,79). Colombe ve ark. uzun süreli alopesi totalis (AT) veya alopesi universalis (AU) hasta grubunda aile öykü müspetliğini, hastalığı 30 yaş sonrasında başlayanlarda %7,1, 30 yaşına kadar gelişmiş olanlarda %30 oranında bildirmiştir (82). Genelde her 5 AA hastasının

birinin diğere bir aile üyesinde bu hastalığın görüldüğü bildirilmiştir (65). Monozigotik ikizlerdeki %55 oranındaki konkordans, benzer zamanlarda hastalığın başlaması, benzer paternde saç kaybının izlenmesi ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında down sendromunda AA insidansının %8,8 gibi daha yüksek bir oranda saptanması genetik faktörleri işaret eden diğere göstergelerdir (68,83,84).

2.6.4.1.2. HLA ve ilişkili genler

Genetik çalışmalarda, AA gelişiminde rol oynayan genlerin, HLA ile ilişkili genler olduğu gösterilmiştir (85). 6. kromozom üzerine yerleşmiş MHC alanı, hücre yüzeyi antijeni olan çok sayıda proteininin kodlayan bir alandır. Bu alan üç bölgeye ayrılır. A, B ve C alt sınıflarını içeren HLA-I, tüm nükleuslu hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilir ve CD8+ T hücrelerine antijen sunar. Buna karşın sınıf 2 antijenler (DP, DM, DOA, DOB, DQ ve DR) normalde makrofaj, langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücrelerde eksprese edilir. Bu antijenler CD4+ T lenfositler tarafından tanınır. MHC sınıf 2 antijenleri AA gibi inflamatuvar sürecin yer aldığı hastalıklar esnasında antijen sunan hücreler dışında nükleuslu başka hücrelerde de eksprese edilebilir. AA'da bu antijenler etkilenmiş kıl foliküllerinde yüksek oranda tespit edilmiştir. HLA sınıf 3 bölgesi ise kompleman sistemi üyelerinin kodlandığı bir bölgedir (68;84). HLA ile AA arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Farklı etnik gruplarda, AA ile ilişkili çeşitli sınıf 1 ve sınıf 2 antijenler bildirilmiştir (86). HLA-A2, B40, Aw32 ve B18 alellerinin AA'da prevalanslarının yüksek olduğu bildirilmesine rağmen HLA sınıf 1 ile ilgili yapılan başka çalışmalarda tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (87). Ek olarak Finlandiya'lı hastalarda HLA-B12, İsraililerde HLA-B18, Ruslarda HLA-B13 ve HLA-B27 ile ilişki bildirilmiştir (68,88,89). AA gelişimiyle daha tutarlı ve güçlü bir ilişki HLA sınıf 2 alelleri arasında tespit edilmiştir (68,84). Colombe ve arkadaşları (82) uzun süreli yama tipi AA'da HLA-DR11 (DRB1*1104) ve HLA-DQ7 (DQB1*0301) frekansında önemli bir artışı saptayamazken, uzun süreli AT/AU hastalarında saptamışlar; ek olarak tüm AA hasta gruplarında HLA-DQ3 (DQB1*03) frekansında artışın olduğunu göstermişlerdir. Kavak ve arkadaşları (86) juvenil başlangıçlı AA ile

Cw7 arasında, şiddetli AA formlarıyla ise DR1 arasında ilişki olduğunu; ek olarak HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 frekansının da yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda HLA sınıf 2 haplotipleri olan DR4, DR5, DR6, DR7 ve DQ3 ile bu haplotiplerin alelleri olan HLA-DRB1*1104 (DR11), HLADRB1*0401 (DR4), HLA-DQB1*0301 (DQ7), HLA-DQB1*0302, -DQB1*0601 ve DQB1*0603 ile AA arasında ilişki görülmüştür (73,85,90). Bu bulgular AA gelişiminde spesifik HLA klas 2 allellerinin önem taşıdığını düşündürmektedir (84).

HLA olmayan gen alelleri ile ilgili yürütülen çeşitli araştırmalarda multipl genlerin AA'ya yatkınlığa katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (84). Hayvan çalışmaları kompleks poligenetik bir geçişi akla getirmektedir (91). AA'ya yatkınlıkta önemli olduğu düşünülen fare kromozomu 17, 9,8 ve 15 üzerinde olası 4 bölge tespit edilmiştir. Hastalığa yatkınlıkla ilgili olarak özellikle alaa1 MHC bölgesinin güçlü bir ilişki taşıdığı ortaya konmuştur. Çok sayıda AA hastası bulunan bir ailede geniş bir genetik araştırmayı içeren çalışmada 6, 10, 16 ve 18. kromozomlarda potansiyel AA yatkınlık lokusları tespit edilmiştir (92).

2.6.4.2. Atopi

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında AA hastalarında alerjik hastalıkların sıklığı ve şiddeti artmıştır. Araştırmalar atopik dermatit, astım ve alerjik rinit gibi atopik hastalıkların, AA'ya %10-60 oranında eşlik ettiğini göstermektedir (81,93). Atopik hastalıkların AA için bir risk faktörü ve kötü prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür (74,81,94-96). Özellikle atopik hastalıkların eşlik ettiği şiddetli AA'lılarda filagrin (FLG) gen mutasyonu gibi genetik faktörlerin etyopatogeneizde ortak rol oynayabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Bu hipotezin ortaya konmasının en önemli nedeni FLG gen mutasyonunun atopik dermatit için çok güçlü bir risk faktörü kabul edilmesidir (74,97).

Kasumagić-Halilović (98), AA hastalarında total IgE düzeylerini yüksek saptadığını bildirmiştir. Başka çalışmalarda da AA hastalarında eozinofillerin, mast

hücrelerinin ve IgE antikor düzeylerinin arttığı ve atopik hastalıklarla benzer sitokin özellikleri paylaştığı bildirilmiştir (99-101).

2.6.4.3. Otoimmünite

AA'nın patogeneğinde otoimmünitenin rol oynayabileceğini düşündüren en önemli kanıtlardan biri klasik otoimmün hastalıklar ile AA'nın birlikte gözlenmesidir (11). AA hastalarında Hashimoto tiroiditi başta olmak üzere tiroid hastalıkları ve vitiligo sıklığının arttığı gösterilmiştir (12,14,15,18,74,75,80). Hastalarda tiroid otoantikorları ve tiroid fonksiyon bozukluklarının bulunduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (13,16,17). Benzer şekilde AA'nın pernisiyöz anemi, otoimmün poliglandüler sendrom, psöriyazis, MG, MS ve benzeri diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği de bildirilmiştir (84). AA gelişiminde immün mekanizmaların etkili olduğunun bir diğer kanıtı da AA tedavisinde immünomodülatör ajanların etkili olmasıdır (11).

2.6.4.3.1. Humoral immünite

Humoral immünitenin AA'da rolünü araştıran pek çok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Hastalıkta perifoliküler kapiller endotele karşı yapılan reaktif otoantikorlar tespit edilmiş ancak takip eden çalışmalar bunu desteklenmemiştir. Hasta serumlarında melanoma antijenlerine karşı otoantikor bulunduğu tespit edilmiş ancak bunların bazı sağlıklı kişilerin serumlarında da varlığı ortaya konmuştur (11). Kılıç ve ark. 1999 yılında 9 yaşında, kombine immün yetmezliği ve alopesi üniversalisi olan bir erkek hasta bildirmişlerdir (102). AA hastalarının kanlarında ve özellikle aktif lezyonun sınırına yakın yerleşimli kıl folikül çevresinde, kıl folikülüne spesifik IgG antikorlarının konsantrasyonları yüksek bulunmuş ancak bunların transferi ile hastalık oluşturulmadığı gibi başka çalışmalarda da tespit edilen otoantikorların önemli patojenik etkileri gösterilememiştir (85,93,103). Tüm bunlar AA etyopatogeneğinde humoral immüniteden çok hücreli immünitenin daha önemli olduğunu göstermektedir (93).

2.6.4.3.2. Hücresel immünite

İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan araştırmalarda AA'da görülen foliküler inflamasyonu başlıca CD4+ ve CD8+ T hücreleri oluşturmaktadır. İnflamasyonu oluşturan hücrelerin kıl folikülündeki lokalizasyonlarının farklı farklı olduğu gözlenmiştir (93,104,105). İmmünohistokimyasal analizler aktive CD8+ T hücrelerinin kıl foliküllerinin içindeki infiltratta, CD4+ T hücrelerin ise neredeyse tamamının perifoliküler alanda bulunduğunu ortaya koymuştur (93,106). Kıl foliküllerinin içindeki CD8+ T hücreler sitotoksik özellik taşımakta ve TNF, granzimler ve Fas ligandı gibi çeşitli moleküller üretebilmektedir. Bunlar kıl büyümesini olumsuz yönde etkileyerek kıl folikülünün apoptozuna sebep olabilirler (93). CD4+ ve CD8+ T hücrelerin etyopatogenezdeki rolünün anlaşılması için Gilhar ve arkadaşlarınca (107) insan deri greftleri uygulanan kombine ağır immün yetmezlikli (SCID) farelerde yürütölen bir çalışmada, AA hasta serumlarından elde edilen CD4+ ve CD8+ T hücreleri ayrı ayrı enjekte edilmiş ve deri greftlerinde kıl kaybı gözlenmemiştir. Hasta serumu hiç ayrıştırılmadan olduğu gibi enjekte edildiğinde ve ayrıştırılmış CD4+ ile CD8+ T hücrelerinin karışırılıp verildiği grupta anlamlı bir şekilde daha fazla kıl kaybının geliştiği görölmüştür. Hastalığın bu şekilde transfer edilebilmesinin gösterilmesiyle etyopatogenezde hem hücresel immünitinin önemi hem de CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin birlikte rol oynadığı ortaya konmuştur. McElwee ve arkadaşlarının (108) çalışmasında AA'lı fare derileri, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinden yoksun SCID farelerine greftlenmiş ve hastalıklı deride yeniden kıl büyümesi gözlemlenmiştir. Bu bulgular ışığında AA başlangıcında, CD4+ T hücrelerin yardımcı rol oynadığı ve kıl kaybından sorumlu olanın CD8+ T hücreler olduğu sonucuna varılmıştır (84).

2.6.4.3.3. İmmün dokunulmazlık

Anagen kıl folikülleri tıpkı göz anterior kısmı, testisler ve trofoblastlar gibi immün olarak korunmuştur. Bu alanlar MHC sınıf 1 ekspresyonunun yokluğu ve TGF- β gibi immünsupresif sitokinlerin varlığı ile karakterizedir. Buradaki immün ayrıcalığın bozulması AA'yı tetikleyen bir faktör olabilir ve kıl foliküllerinde MHC ve ICAM-1 moleküllerinin bozulmuş ekspresyonu hastalığın başlamasında anahtar rol oynayabilir. AA'da özellikle inflamatuvar olay çerçevesinde anagen kıl folikülünde MHC sınıf 1 ekspresyonunun tetiklendiği düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, foliküler mikrotravmalar ve mikrobiyal süperantijenler, IFN- γ ile proinflamatuvar diğer sitokinlerin salınımını indükleyebilir. Sonuçta folikül hücrelerinde MHC sınıf 1 ve sınıf 2 moleküllerinin ektopik ekspresyonu uyarılıp hastalık gelişmiş olabilir denmektedir (11,109).

2.6.4.4. Sitokinler ve diğer mediatörler

Kıl folikülünün anagen evresinin, otoimmün kökenli olduğu kabul edilen bir hastalığı olan AA'nın patogeneğinde, sitokinler ve diğer bazı moleküllerin çok önemli rol üstlendiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (110). IFN- γ AA'da anormal olarak eksprese edilen ana sitokindir. Bu sitokin foliküler ve perifoliküler antijenlere karşı üretilen ve tedaviye yanıtı monitörize etmek için kullanılan bir markerdir. Dolayısıyla IFN- γ 'nın AA'da CD4+ Th 1 aracılı cevapla bir ilişkisi bulunduğu sanılmaktadır (111). AA'da etkilenen deride proinflamatuvar Th 1 ve Th2 sitokinlerin arttığı, CD28, CD40L ve ligandlarının upregüle olduğu görülmektedir (112).

IL-1 kıl kaybını indükleyen diğer önemli bir sitokindir (90). Teraki ve ark. lokalize ve yaygın (AU) AA hastalarının serumlarında IFN- γ , TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-4, ve IL-6'yı içeren sitokinleri araştırmışlar ve lokalize AA'hıların serumlarında IL-1 α ve IL-4 düzeylerini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Buna karşın hastalığın yaygın formunda IFN- γ ve IL-2 düzeylerini yüksek bulmuş ve sonuçta yaygın ve lokalize AA'da Th2 ve Th1 sitokinlerin daha önemli olduğu sonucuna

vardıklarını bildirmişlerdir (113). Bu sitokinlerden başka IL-1 β , IL-10, IL-5, IL-6, IL-16 gibi sitokinler de patogenezele ilişkilidir (90,114). TNF- α , epidermal keratinositlerde sentezlenen bilinen en potent proliferasyon inhibitörüdür. IL-1 α ve IL-1 β ile beraber TNF- α , folikül matriks hücrelerinde vakuolizasyona neden olup matriksin azalmasına yol açar. TNF- α 'nın derideki düzeylerinin stres hormonları ile pozitif yönde ilişkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla stresle ilişkili AA'nın etyopatogeneziinde önemli rolü bulunduğu düşünülmektedir (110). Ayrıca özellikle dirençli AA'da apoptozda rol alan granzim B ve fas-fas ligand yolu da patogenezele ilişkilidir (114).

2.6.4.5. Nöropeptitler

AA'nın ve otoimmün hastalıkların etyopatogenezi ile ilgili merak edilen bir diğer konu da beyinle kıl kaybı arasında potansiyel bir bağlantının bulunup bulunmadığıdır (115). Beyin ile deri arasındaki ilişkiyi sağlayan nöropeptitler kutanöz sinirler tarafından salgılanan ve derideki inflamasyonun düzenlenmesinde de rol alan maddelerdir. Bunların başlıcaları substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazodilatör intestinal polipeptittir (112,116-118). CGRP 37 aminoasitten oluşan ve tiroidin C hücrelerince de üretilen bir peptittir. Tiroid dışında periferik duyu sinirlerinde, santral sinir sisteminde, splenik organlarda ve ektrin glandların çevresinde bulunmaktadır. CGRP güçlü bir vazodilatör ve immünomodülatör etkinliğe sahiptir. İmmünomodülatör etkilerini langerhans hücrelerinin antijen sunumunu doğrudan baskılayarak, T lenfositlerine bağlanıp makrofajları inhibe ederek ve lenfosit proliferasyonunu durdurarak gerçekleştirir (119). CGRP kutanöz sinirlerden salındığında mast hücre degranülasyonuna sebep olur ve immünespresif etkili TNF- α ile IL-10 salınımı gerçekleşir (116). Kutanoz CGRP'nin azalması inflamasyona yol açabilir ve potent bir vazodilatörün eksikliği vazokonstriksiyonla sonuçlanıp muhtemelen kıl büyümesinin durması veya azalmasına yol açar. Dolayısıyla AA etyopatogeneziinde CGRP'ninde yer alacağı ve AA hastalarında tiroid hastalık insidansının artmış olmasının CGRP düzeyleri ile bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (116,119). Daly bu görüşü destekleyecek şekilde,

hastaların yaklaşık yarısında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük serum CGRP düzeyleri bildirmiştir (119). Rossi ve arkadaşları (118) da benzer şekilde serum CGRP düzeyini düşük saptamıştır.

Substans P inflamasyon sırasında sinir liflerinden hızla salınan sonra nöral endopeptidaz (NEP) tarafından parçalanan bir dekaeptittir (120). Siebenharr ve arkadaşları (120) tarafından yapılan hayvan çalışmasında, AA erken lezyonlarında substans P içeren sinir liflerinin arttığı ve geç dönem lezyonlarında azaldığını, ilerleyen lezyonlarda NEP seviyelerinin arttığı ortaya koymuştur. Bu araştırma otoimmün hastalıklarda beyin ile beden arasında olası bir bağlantıyı göstermesi nedeniyle büyük ölçüde önemsenmiştir (115). 2006 yılında Gilhar ve Kalish yapmış oldukları çalışmada AA'nın otoimmün patogeneze sahip olduğunu kanıtlayan kayda değer bulgular bulunduğunu bildirmişlerdir (116).

2.6.4.6. Anormal melanositler ve keratinositler

AA'da hedef hücreler foliküler keratinositler, melanositler, dermal papilla fibroblastları ve endotelial hücrelerdir. Proksimal kıl folikül epitelindeki keratinositlerde anormal HLA sınıf 1 ve 2 antijenlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu anormal ekspresyon CD4+ T lenfositler tarafından otoimmün bir saldırıya yol açar ve bunu CD4+ ve CD8+ T hücreler, makrofajlar ve langerhans hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gelişmesi takip eder (112). Melanositler etkilenen alanlarda yer alan, immün bakımdan önemli elemanlardandır. AA'nın tercihen pigmente kıl foliküllerinin etkilemesi ve beyaz kılları tutmaması, vitiligo ve oküler depigmentasyonla birliktelik göstermesi hedeflerden birinin de foliküler melanosit olduğunu düşündürmüştür (121,122). Trautman ve ark. çalışmasında lezyonlu alanda foliküler melanosit sayılarında azalma olduğunu göstermiştir (123). Tobin ve arkadaşları (122) 1990 yılında yaptıkları çalışmada kıl folikülündeki melanosit anormalliklerini, hem histolojik olarak hem de ultra strüktürel olarak göstermişlerdir.

2.6.4.7. Çevresel faktörler

AA gelişmesine çevresel faktörler de katkıda bulunabilmektedir. Hastalığa yatkınlık derecesini belirleyen gen alellerine doğuştan sahip olunabilir, ancak hastalığın başlamasında, şiddetinin ve saç kayıp paterninin belirlenmesinde çevresel faktörler de etkilidir. Hormonal değişiklikler, infeksiyöz ajanlar, aşılar, stres ve diyet gibi çevresel etkenler muhtemel tetikleyici faktörlerdendir (84,124-127).

2.6.4.7.1. Enfeksiyonlar

Rodríguez ve arkadaşları (127) retrospektif bir çalışmada, kayıtlı 6256 hastanın 1586'sında çevresel bir tetikleyici faktör tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bunların 12'sinde AA başlamadan önceki 6 ay içinde EBV enfeksiyonu geçirmiş olduğuna dikkat çekmiştir (127). Helikobakter Pylori ve HIV enfeksiyonu ile AA arasında bir ilişkinin olabileceğini bildiren bazı vaka bildirimleri de mevcuttur (126,128). Bunlar AA etyopatogenezinde enfeksiyonların da rol üstlenebileceğini düşündürmekle beraber randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi ve doğrulanması gerekmektedir (73,126).

2.6.4.7.2. Aşılar

Aşılar, AA yapabilirler (93). Bununla beraber Sundberg ve ark. (129) hayvan deneyi çalışmasında Hepatit B aşısı ile AA arasında önemli bir ilişki saptamadıklarını bildirmiştir.

2.6.4.7.3. Emosyonel stres

Stres AA'yı tetikleyen bir faktör olarak kabul görmesine rağmen mevcut kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler henüz bu sonuca varmak için yetersizdir (84). Çünkü bir kısmı AA ile stres arasında pozitif bir ilişki varlığını bildirilmişken

(14,124,130,131) bir kısmında bunun aksi sonuca ulaşılmıştır (125,132). Brauner ve ark. (124) ile Grupta ve ark. (131) AA ile stres arasında pozitif bir ilişki gözlerken, Güleç ve ark (125) tarafından anksiyete ve depresyonun etyopatogenezde major rol oynamadığı ancak stresli bir yaşam olayının başlatıcı faktör ve/veya atak (alevlenme) yapabileceğini belirtmişlerdir. Picardi ve ark. (133) 21 hastalık serilerinde stres kaynağı bir yaşam olayı ile hastalık arasında önemli bir ilişki bulamamıştır.

2.6.4.7.4. Diyet

Diyetin AA gelişmesini etkileyen bir başka faktör olabileceği düşünülmeye rağmen buna yönelik araştırmalar azdır. Özellikle demir eksikliğinin AA dahil olmak üzere saç kaybı ile seyreden çeşitli hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir. Mekanizması bilinmemekle beraber demir eksikliğinin DNA sentezini etkileyerek, kıl foliküllerindeki matriks hücre proliferasyonunu azalttığı ve böylece saç kaybına yol açtığı düşünülmektedir (134). McElwee ve ark. AA'lı C3H/HeJ fareler kullandıkları deneysel araştırmasında, diyetlerinde soya yağı içeren fare grubunun AA gelişmesine direnç gösterdiğini bildirmiştir (135).

2.6.5. Klinik Bulgular

AA sıklıkla keskin sınırlı, lokalani gelişen saç kaybıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Plaklarında deri normal renkte ve pürüzsüzdür. Bazen nadiren hafif bir eritem eşlik edebilir. Bazı hastalar alopesi plakları gelişmeden hemen önce hassasiyet veya parestezi tanımlasa da lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Etkilenen alandaki foliküllerde kayıp yoktur, endurasyon ve kepekte gözlenmez (73). Lezyonlar genellikle yuvarlak veya oval şekilli tek veya çok sayıdadır. Yamaların büyüklüğü ve yerleşimi tamamen rastgeledir. %90 oranında saçlı deride yerleşir. Ayrıca kaşlar, kirpikler, sakal bölgesi, koltuk altı ve pubik bölge kıllarıyla bazen de tüm vücut kılları etkilenir (56,70,90,136). Etkilenen kıllarda anagenden telogen safhaya ani bir geçiş söz konusudur. Hastalık aktivitesiyle ilişkili biçimde alopesik plak içi veya

çevresinde karakteristik "ünlem işaretli" saçlar ele gelir. Bunların sayısı altı veya üzerindedir (90). Hastalık saç kaybının şiddeti ve paternine göre sınıflandırılır (73,136,137).

Saç kayıp şiddetine göre:

Yama tip AA: Saçlı deride parsiyel bir saç kaybı mevcuttur. Sıklıkla tek yama tip görülmeyle birlikte bazen multipl yamalarla seyrederek (84,137).

Alopesi Totalis: Saçlı deride saçların tamamı kaybedilmiştir. AT'ye %10-20 oranında rastlanır (84,136,138).

Alopesi Üniversalis: Saçlı derideki saçların tümünün kaybı yanında diğer vücut bölgesi kılları da dökülmüştür (84,138).

Saç kaybı paternine göre: Hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkan daha az karşılaşılan dökülmenin izlendiği tiplerdir (84).

Retiküler tip AA: Ağsı paternde yamalar şeklinde saç dökülmesi görülür (137)

Ofiyazistipi: Parieto-temporo-okspital bölgede bant şeklindeki saç kaybıyla seyreden tiptir (84;137).

Ofiyazis inversus (sisaf) tip AA: Saçlı derinin fronto-parieto-temporal bölgesinde bant tarzında yerleşen ve ender rastlanan tiptir. Saçlı derinin tamamı veya çok büyük bir kısmını ilgilendiren diffüz bir saç incelmeleri görülür (84;137).

Akut diffüz ve total alopesi: İlk kez Sato-Kawamura ve ark (139) tarafından bildirilen yeni bir AA varyantıdır. Bu tip dökülmeye olay akut seyirlidir ve yine hızlı bir şekilde kendiliğinden tedavisiz düzeler. Prognoz oldukça iyidir (140-142).

Hastaların çoğundakolayca kamufle edilebilen, sınırlı dökülme alanları bulunur (136;137). İlk plak oluştuğundan sonra hastalığın seyrini tahmin etmek güçtür.

Zamanla yeni alopesik odaklar gelişebilir ve saçların yeniden çıkması birkaç ayı bulabilir. Sıklıkla bir alanda yeniden saç çıkışı izlenirken başka bir alanda saçların döküldüğü görülür (56). Vakaların yaklaşık %5'inde olay ciddi seyirlidir ve AT/AU ya ilerleyebilir (138).

AA'nın seyrinin önceden tahmin etmenin güçlüğü ve başka hastalıkların da eşlik edebilmesi sebebiyle İkeda (143) tarafından başka bir sınıflama yapılmıştır. İkeda AA'yı dört alt tipe ayırmıştır. İlk tip 20-40 yaş arasında başlar, ataklar 6 aydan daha kısadır. İkinci tip çocukluk döneminde başlar, alopesik plaklar 1 yıldan daha uzundur. Üçüncüsü genç erişkinlerde ortaya çıkar. Son tip dördüncü tiptir ve başlangıç yaşı 40 yaş üzerindedir, ataklar yıllarca devam eder (143).

AA'da ilginç şekilde pigmentli kılları etkileyip beyaz olanları dökmez (56). Alopesik odaklardan yeniden gelen ilk kıllar da beyaz olup zamanla koyu renk alırlar (137).

Tırnaklar hastalıkta %7-66 oranında tutulur (16;84;144). Pitting, trakionişi, beau çizgisi, onikoreksiz, kalınlaşma, incelme, onikomadezis, koilonişi, punktata ve transvers lökonişi ile kırmızı noktalı lunula gibi tırnak bulgularına rastlanabilir (90;145). Hastalığa en sık pitting deformitesinin eşlik ettiği gösterilmiştir (75;81;84). Tırnak değişiklikleri tek bir tırnakta olabildiği gibi birden fazla tırnağı ve hatta tümünü etkileyebilir (137). Tırnaklar alopesiden önce, eş zamanlı veya saç kaybı geliştikten sonra da tutulabilir (84). Bazen hastalar alopesi olmaksızın sadece tırnak bulguları ile gelir ama bu durum oldukça nadir görülür (136).

2.6.6. Histopatoloji

Anormal bir kıl siklusuna sahip AA'nın histopatolojik özellikleri mevcut atağın süresine bağlı değişiklik gösterir (84;146). Histopatolojik bulgular akut, subakut, kronik ve iyileşme dönemi olmak üzere 4 evrede incelenir (84;93;147).

Akut evre: Anagen evredeki kıl foliküllerini hedef alan "Arı sürüsü" benzeri görünümde peribulber infiltrat mevcuttur. İnfiltrat hem CD4+ hem de CD8+ T

hücrelerinden oluşur. Aktif hastalıkta CD4+ T hücreler daha baskındır. Sonuçta CD4+/CD8+ T hücre oranı yükselmiştir (84;148). Lenfositik infiltratın T helper hücrelerinden zengin oluşu otoimmün prosesin bir kanıtı şeklinde kabul edilmektedir. İnfiltratta lenfositlerden başka langerhans hücreleri, eozinofiller ve plazma hücreleri de bulunur (146,147). Etkilenen kıl folikülü çevresinde aynı zamanda ödem, mikrovezikülasyon, apopitoz, nekroz, makrofajlar ve yabancı cisim tipi dev hücrelerin varlığı gözlenebilir. Dış kök kılıfı ve kıl matriksinin lenfositlerce infiltre edilmesi sonucu pigment inkontinansı, keratinosit hücre nekrozu ve vakuoler hasar gelişebilir (84,90,146). Nispeten daha az görülmekle birlikte fokal matriks hücre vokuolizasyonunun ve nekrozunun AA için karakteristik olduğu düşünülmektedir (84).

Subakut evre: Katagen evredeki kıl folikül sayısı artmıştır. Katagen/telogen oranı belirgin şekilde yükselmiştir. Tüm foliküllerin yaklaşık yarısından fazlası katagen evrede bulunur (84,147).

Kronik (geç) evre: Foliküler lenfositik infiltrasyona katagen ve telogen faza geçiş eşlik eder. Sonrasında folikül hızlı bir şekilde tekrar anagen faza döner ve siklus bu şekilde kendini tekrarlar. Geç evrede terminal kıllar sayıca azalırken vellüs kılları artar (147). Terminal anagen kıllar ile vellüs kılları arasında özellik gösteren intermediate evredeki kıllar gözlenir. Bunlar nanogen kıllardır ve kronik evrenin karakteristik yapılarıdır (90). İnflamatuvar prosesle sürekli tekrarlayan sikluslar nedeniyle kıl folikülünde iki önemli morfolojik değişiklik gelişir. Bunlardan ilki keratinizasyonu tamamlanmamış, kısa (pencil-point) kıllardır ve "trikomalazi" olarak adlandırılır. İkincisi ise bazı anagen foliküllerin minyatürizasyonu olup geç evrenin en önemli histopatolojik özelliğidir (84,90,93).

İyileşme evresi: İyileşme döneminde inflamasyon kaybolur ve minyatürize kılların yeniden büyümesi ile terminal anagen kıl sayısı artar (146). Zamanla toplam folikül sayısı normal ya da normal saçlı deriye göre biraz azalmış düzeye gelir (84).

AA'da özellikle uzun süreli lezyonlarda peribulber lenfositik infiltrat bulunmayabilir (149). Eozinofiller AA'nın tüm evrelerinde hem peribulber infiltratta

hem de fibröz trakta yaygın gözlenir. Özellikle T lenfosit infiltratı bulunmayan vakalarda eozinofil varlığı, trikotillomani ile ayırımını sağlamada yardım eder (101).

İmmünfloresan çalışmalarda, kıl folikülünün inferior kısmında bazal membran boyunca C3, IgG ve IgM depozitleri gösterilmiştir (90).

2.6.7. Laboratuvar

AA'da, vakaların çoğunda tanı için ek araştırma yapmaya gerek yoktur. Ancak bazen sifiliz, tiroid hastalıkları, trikotillomani, kollajen doku hastalıkları, enfeksiyon, demir ve çinko eksikliği gibi alopesi sebeplerinden ayırt etmek amacıyla rutin kan tetkikleri, dermoskopi ve biyopsiyi içeren incelemeler yapılır (150-152). Otoimmün tiroiditler başta olmak üzere otoimmün hastalıklara ait klinik bir bulgu yoksa ek araştırmaya gerek duyulmaz (153). Ancak yaşlı hastalarda, uzun süreli hastalık varlığında, kadınlarda dirençli vakalarda, dirençli ve AT/AU tanımlı hastalarda tiroid anormallikleri sıktır (74). AA'yı androjenik alopesi, skatrisyel alopesi ve trikotillomani gibi saç kaybıyla giden diğer hastalıklardan ayırmada dermoskopik inceleme kolay ve kullanışlı bir yöntemdir (150,154). AA'nın karakteristik trikoskopik bulguları siyah benekler, incelen (ünlem işaretli kıllar), kırık kıllar, sarı benekler ve küme yapmış kısa vellüs kıllarıdır (155). Siyah ve sarı benekler trikotillomani ve androjenik alopeside de izlenirken ünlem işareti kıllar sadece AA'da görülen ve hastalarının %32'sinde pozitif saptanan bir bulgudur (150). Pozitif saç çekme testi AA hastalık aktivitesini göstermede değerlidir (136). Bazı vakalarda akut ve diffüz tip alopesi ile telogen efluvium arasında ayırım yapmak güç olabilir. Bu gibi durumlarda biyopsi ve histopatolojik inceleme tanıya yardım eder (139). Ayrıca verilen tedaviye cevap ve hastalık aktivitesi hakkında bilgi sağlayabilir (150).

2.6.8. Tanı

Tanı genelde fizik muayene ile yapılır. İncelemede foliküler ostiumların korunduğu büyük alopesik alanlar veya sınırlı saçsız yama görünümü hastalık için

tipiktir. Hastalar ayrıntılı sorgulanmalı, kişisel ve ailesel AA, atopi, psikolojik hastalık, tiroid hastalığı ve diğer otoimmün hastalık öyküsü alınmalıdır. Bunun dışında kullandığı ilaçları, mesleği sorulmalı, lezyon bölgesinde kaşıntı ve irritasyon izleri ile tırnak değişikliklerinin eşlik edip etmediğine bakılmalıdır (136;150;156).

2.6.9. Ayırıcı Tanı

Birçok hastalık AA'yı taklit edebilir. Çocuk hastalarda tinea kapitis özellikle dikkate alınmalıdır. Tinea kapitiste bulunan inflamasyon AA'dan ayırımı sağlar. Diffüz tipi telogen efluviumdan ayırt etmek bazen oldukça zordur. Distrofik saçların bulunması ve dermoskopik bulgular ayırimda yardımcıdır. Androgenetik alopesi (AGA), konjenital hipotrikozis, ektodermal displaziler, anagen saç kaybı, alopesi triangularis, aplazya kutis, morfea, psödopelad ve benzeri skatrisyel alopesiler ile trikotillomani, bebeklerin friksiyon alopesisi, traksiyonel alopesi, basınç alopesisi, toksik alopesi ve sifiliz ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır (136).

2.6.10. Tedavi

Hastalıkta her zaman kür sağlayan tek bir spesifik tedavi yöntemi yoktur (57). Özellikle yama tipte tedaviler oldukça etkilidir. Ancak hastalığın yayılmasına engel olmada genelde yetersiz kalır (157). Bu nedenle tedaviler daha çok hastalık aktivitesini durdurmaya ve yeniden saç çıkışını sağlamaya yönelik yapılır (56;158). Saçlı derinin %25'inden daha az alanının tutulduğu sınırlı tipte tutulum görülen hastaların yaklaşık %90'ında iki yıl içinde spontan saç çıkışı görüleceği bildirilmiştir (159). AA'nın tedavisi genellikle hastalığın yaygınlığı ve hastanın yaşına göre planlanır. Bununla beraber hastalığın süresi, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme gibi durumlar yanında ilaçların kullanım şekilleri de tedavi planında dikkate alınmalıdır (160).

2.6.10.1. Birinci Basamak Tedaviler

İntralezyonel kortikosteroidler: İntralezyonel kortikosteroidler yaklaşık 50 yıldır AA tedavisinde kullanılmaktadır. Saçlı derinin %50'sinden az alanını kaplayan, sınırlı hastalığı bulunan yetişkin hastalarda birinci basamak tedavi seçeneğidir (56,140,161). En sık tercih edilen ajan triamsinolon asetoniddir (70,160). 2 hafta aralarla toplam 3 kez uygulama sonrası kontrol grubunun %7'sinde saç çıkışı gözlenirken, subtotal AA hastalarının ise %71'inde yeniden saç çıkışı sağlamıştır (162). Triamsinolon asetonid 2,5-10mg/ml doz aralığında değişik konsantrasyonlarda kullanılır. Saçlı deri ve yüz için en çok tercih edilen konsantrasyon 5mg/ml'dir. Bu alanda tek bir seferde uygulanabilecek maksimum volüm 3 ml olmalıdır (158). Her bir kaşa 0,5 ml olacak şekilde kaşlar ve yüze toplam 2,5mg/ml kullanılabilir. Triamsinolon asetonid 1,27 cm uzunluğunda, 30 gauge'luk iğne kullanılarak çok sayıda 0,1 ml'lik enjeksiyonlar, 1 cm aralıklarla derin dermal/subkütan dokunun üst kısmına uygulanır. Uygulama her 4-6 haftada bir tekrarlanabilir (56,140,158). İntralezyonel tedaviye yanıt genellikle 1-2 ayda ortaya çıkar. 6 aylık bir tedaviye rağmen iyileşme görülmezse uygulamadan vazgeçilmelidir. Bazı AA'lı hastalarda, glukokortikoid direnci yapan tioredoksin redüktaz 1 ekspresyonunda azalması vardır. Bu nedenle tedaviye cevap alınamayan hastalarda glukokortikoid direnci bulunacağı akla gelmelidir (56,163). İntralezyonel kortikosteroid tedavisi sırasında en sık görülen yan etki atrofi ve telanjioektazi olup yüzeysel enjeksiyon uygulamasından kaçınılması, düşük volüm ve düşük konsantrasyonda uygulamalarla engellenebilir (158,163).

Yerel kortikosteroidler: Yerel kortikosteroidler klinik etkinlikleri tartışmalı olmasına rağmen AA'nın tüm tiplerinde kullanılmaktadır (150). Daha çok orta potent ve güçlü topikal kortikosteroidler tercih edilir (163,164). Çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada %26'dan daha fazla saç kaybı bulunan hastaların %0,05 betametazon dipropiyanat losyonla tedavisi, hastaların %27'sinde %75'den daha büyük oranda yeni saç çıkışı sağlarken; %0,1 betametazon valerat köpük kullanılan hastaların ise %61'inde %75'den daha fazla oranda yeni saç çıkışı

bildirilmiştir (165). Yan etkiler arasında folikülit ve nadiren deri atrofisi ile telanjiektazi görülebilir (140).

Minoksidil: Antihipertansif amaçla üretilmiş bir ilaçtır. Yerel uygulaması 20 yıldan daha fazla süredir AGA tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (150). Saç büyümesini nasıl teşvik ettiğinin mekanizması tam anlaşılamamıştır. Vazodilatasyon, anjiyogenezis, hücre proliferasyonunu artırma ve potasyum kanallarını açma muhtemel etki mekanizmalarıdır. Bazı çalışmalarda minoksidilin immünsupresif etkilerinin de bulunduğu bildirilmiştir (163,166,167). %75 ve üzeri saç kaybıyla giden AA hastalarında, %5'lik minoksidil tedavisine %81 oranında cevap alınmışken; %1'lik minoksidile cevabın sadece %38 olduğu görülmüştür (167).

Antralin: Antralin serbest radikaller açığa çıkaran antiproliferatif ve immünsupresif etkili bir ajandır. Antralin krem, 30 dakika ile başlanıp kademeli olarak 1 saatte kadar arttırılan uygulamalarla kısa kontakt-tedavi şeklinde uygulanabileceği gibi gece boyunca kalacak şekilde uygulanabilir. Antralin sonrası yeni saç çıkışı 3 ay içinde görülür. Kaşıntı, eritem, folikülit ve bölgesel lenfadenopati gibi yan etkilere rastlanabilir (168).

Topikal immünoterapi: Topikal immünoterapi hastalıklı deri bölgesine güçlü kontakt alerjenlerin uygulanmasıyla periyodik alerjik kontakt dermatit yapılması esasına dayanmaktadır (56). Bunlar deri ve eklerinde immün modülasyon mekanizmasıyla etki gösterir. Topikal immünoterapi ile tedavi edilen AA lezyonlarında HLA A, B, C ve DR'nin anormal ekspresyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir (90). AA tedavisinde kullanılan topikal duyarlandırııcılar difensiklopropenon (DFSP), skuarik asit dibütilester (SADBE) ve dinitroklorobenzendir (DNKB). Hastalığın tedavisinde kullanılan ilk duyarlandırııcı olan DNKB mutojenik etkilerinden dolayı tedaviden kaldırılmıştır. Hastalar için kabul edilebilir saç uzamasının %8-28 arasında olduğu bildirilmiştir (90). SADBE pahalı, aseton içindeki stabilitesi düşüktür. DFSP potent bir topikal duyarlandırııcı olup ışııkta bozulduğundan karanlık ortamda saklanmalıdır. AA hastalarında %98 oranında alerjik yanıt oluşturur (56;158).Topikal immünoterapinin yan etkileri

arasında kaşıntı, orta derecede eritem, kepeklenme ve postauriküler lenfadenopati bulunur (169, 170).

Prostaglandin analogları: Prostaglandin analogu içeren antiglokom göz damlalarının kullanımı sonrası kirpiklerde hipertrikoz görülmesi bu ilaçların AA tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir (158). Randomize olmayan, kontrollü bir çalışmada AU'lu hastalara latanoprost içeren göz damlaları uygulandığında %45 oranında kabul edilebilir yanıt alındığı bildirilmiştir (171). Başka bir retrospektif çalışmada %0,03 bimatoprost göz damlasının 1 yıl boyunca günde 1 kez kullanımı sonucu hastaların %24,3'ünün kirpiklerinde tam büyüme, %18,9'unda orta derecede büyüme bildirilmiştir (172).

Topikal retinoidler: %0,25 Ditranol macun, topikal betametazon dipropiyonat losyon ve %0,05 topikal tretinoin kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada; ditranole %35, topikal steroide %70 ve topikal tretinoine %70 oranında yanıt alınmıştır (173). Topikal retinoidlerin saç büyümesini nasıl sağladıkları tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen tretinoin ile oluşan dermatite bağlı tedavi etkinliği gelişmektedir (158).

Bexaroten: Bexaroten retinoidlerin alt sınıfının bir üyesidir ve selektif olarak retinoid X reseptörlerini aktive eder. Oral formu dirençli kutanöz T hücreli lenfomalarda kullanılır. %1'lik jel formunun foliküler musinoz ve folikülotropik mikozis fungoides'li hastalarda kullanımında önemli derecede kıl büyümesi yaptığı gözlemlenildikten sonra AA'da kullanılabileceği düşünülmüştür. %1'lik jel formu 6 ay boyunca günde 2 kez AA'lı hastalarda uygulanmış ve hastaların %50'sinde cevap alınmıştır (174).

Kapsaisin: AA etyopatogenezinde nöropeptidlerin rolü bulunduğu düşünülmektedir. Perifoliküler sinirlerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin varlığı ortaya konmuştur (175). Hastaların Saçlı deri biyopsi örneklerinde CGRP ve substans-P düzeyleri artmıştır (118). Kapsaisin krem, substans-P ve CGRP salınımını sağlayabilmekte ve tekrarlayan uygulamalar sonrası nöronlarda substans-P'yi tüketmektedir. Hordinsky ve ark. AA'lı hastalarının saçlı derisine 0.075% kapsaisin

krem uygulandığında bazı hastaların vellüs kıllarında büyüme yaptığını bildirmiştir (176).

2.6.10.2. İkinci Basamak Tedaviler

Sulfasalazin: Sulfasalazin diazo bağıyla bağlı 5-amino salisilik asit ve sulfapiridin kombinasyonundan oluşan, immünomodülatör ve immünsupresif etkili bir moleküldür. İmmünolojik etkilerini T-hücre proliferasyonunu baskılayıp, antikor üretimini ve IL-6, -1, -12 ile TNF-alfa gibi sitokinlerin sentezini azaltarak gösterir. Sulfasalazin RA, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların uzun dönem tedavilerinde güvenilir şekilde kullanılmaktadır. Olgu bildirilerinde yeni saç büyümesini sağladığı gösterilmiştir (158).

Fotokemoterapi (PUVA): AA lezyonlarının histolojik incelemelerinde perifoliküler alanda mononükleer ve langerhans hücrelerinin varlığı PUVA tedavisinin temelini oluşturur. PUVA ile perifoliküler alandaki hücre infiltrasyonu ortadan kaldırılır. Özellikle yaygın saçlı deri ve gövde tutulumu bulunan hastalarda tercih edilebilir (56). PUVA tedavisi ile başarı oranları %15-70 arasında değişmektedir (158). Hastalara fototerapi yan etkilerinde korunma amacıyla PUVA-Turban ya da banyo PUVA yöntemleri uygulanabilir (177).

Ekzimer lazer: 308-nm ekzimer lazer yüksek doz, uzun dalga boylu, monokromatik UVB radyasyonu sağlayan bir sistemdir (178). 308-nm UVB T hücrelerinde apoptozu indükleyerek etki yapar. T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilen AA'da uygulandığında faydalı olabileceği düşünülmüştür (179). Al-Mutairin'in (178) 42 inatçı yama tipi AA'lı hasta ile yaptığı çalışmada %41,5 oranında yanıt almıştır. Tedavi yönteminin başarısını bildiren başka vaka bildirileri mevcuttur (178, 180).

Fraksiyonel fototermoliz lazer: Fraksiyonel fototermoliz yeni bir lazer tekniğidir. Bu teknikte uygulama alanlarında "microthermal treatment zones" olarak adlandırılan özgün bir termal hasar yapılıdır. Literatürde AA'da başarılı olduğunu

bildiren tek bir vaka bildirisi mevcuttur. Burada 35 yaşında çeşitli tedavilere cevap alınamamış yama tipi AA'sı olan bir kadın hastada bu tedavi yöntemi kullanılmış ve tam cevap alınmıştır (181).

2.6.10.3. Üçüncü Basamak Tedaviler

Sistemik kortikosteroidler: Sistemik kortikosteroidler, yaygın AA'lı hastalarda sık kullanılan bir tedavi ajanıdır. Bu amaçla çeşitli formları farklı rejimler halinde kullanılmaktadır (158). Ait Ourhroui ve ark (182) saçlı derisi %40'ın üzerinde etkilenmiş olan progresif AA'lı hastaları içeren prospektif bir çalışmada yapmışlar hastalara 3 ile 6 ay boyunca ayda bir kez 5mg/kg dozunda oral prednizon verilmiş, hastaların %4'ünde tam iyileşme gördüklerini bildirilmişlerdir. Kar ve ark (183) yaptıkları plasebo-kontrollü çalışmalarında hastalara haftada bir kez 200mg oral prednizon tedavisi vermişler ve benzer şekilde hastaların %40'ında önemli derecede saç çıkışı bildirilmişlerdir. Bir çalışmada ayda bir kez intramusküler uygulanan 40 mg triamsinolon asetonid tedavisinin 0,5mg/gün oral dekzametazon tedavisine göre daha etkili olduğu görülmüştür (184). Genel olarak sistemik kortikosteroid tedavisinde yetişkinler için doz 0,8-1mg/kg/gün, çocuklar için 0,1-1mg/kg/gün'dür. Tedavi süresi 1-6ay arasında değişmektedir. Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımını hiperglisemi, kilo artışı, hipertansiyon, adrenal supresyon, dismenore, immunsupresyon, akneiform erupsiyon, osteoporoz, katarakt gibi yan etkiler ile yüksek hastalık relaps oranları sınırlamaktadır (56,158).

Diğerleri: Siklosporin, metotreksat, azatiyopurin ve mikofenolat mofetil gibi diğer bazı ajanlarında saç çıkışına etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (158). Ancak araştırmalar yetersiz olduğundan yarar-zarar oranı iyi düşünülüp ona göre karar verilmelidir (158,164).

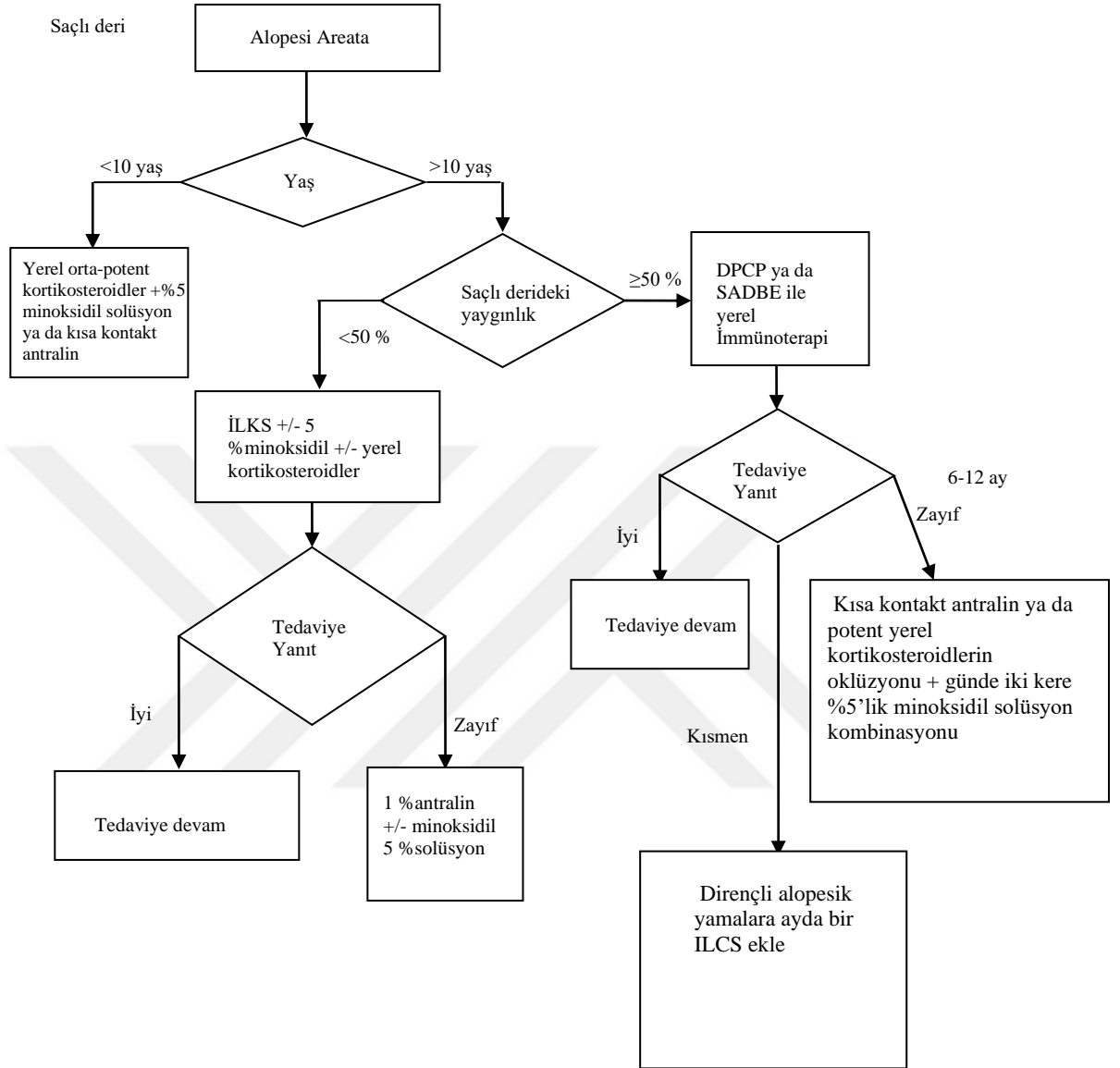
Biyolojikler: Etyopatogenezinde otoimmün mekanizma bulunduğu için AA tedavisinde etanersept, efalizumab, adalimumab ve infliksimab'ı içeren birçok biyolojik ajan araştırılmıştır ve AA'nın tedavisinde yeterli düzeyde etki

sağlamadıkları görülmüştür. Halen yüksek dozda, daha uzun süre tedavi ve takibe ihtiyaç vardır (140,158).

Psikolojik destek: Aynı zamanda psikosomatik bir hastalık olduğu kabul edilen AA, kişinin özgüvenini, kendine olan saygısını, vücut görünüşünü bozar ve duygudurumunu hızlı bir şekilde kötü yönde etkiler. AA tedavisinde bu nedenle önemli bir adım olan psikolojik desteğin göz ardı edilmemesi gerekir. Psikolojik destek hastanın hastalığına adaptasyonunu ve kendine karşı olan saygısının artmasını sağlar (158,185).

Bu tedavi yöntemlerinden başka birçok tedavi yöntemi AA'da denenmiş ve bunların belli ölçülerde faydası bildirilmiştir. Diğer tedavi yöntemleri içinde aromaterapi, topikal sarımsak jel ve betametazon valerat krem kombinasyonu, topikal azaleik asit, oral çinko desteği, simvastatin-ezetimibe kombinasyonu, intralezyonel kandida antijeni gibi tedaviler sayılabilir (158).

Sonuçta tedavi seçeneğinin belirlenmesinde hastanın yaşı, hastalığın yaygınlığı ve verilen tedaviye yanıt önem taşımaktadır. AA tedavi planı (saçlı deri) şekil 1'de özetlenmiştir (140).



Şekil 1. AA'da tedavi yaklaşımı (saçlı deri)

2.6.11. Prognoz

AA'da hastalığın seyrini kestirmek güçtür. Vakaların çoğu kronikleşir ancak ataklar hafif seyirlidir. Yama tipi AA'lıların %50'sinde 1 yıl içinde, %66'sında 5 yıl içinde kendiliğinden yeniden saç çıkışı gerçekleşir. Bununla birlikte %85 oranında rekürrens görülür (136,137). En önemli kötü prognostik faktör, hastanın ilk muayene anındaki hastalık şiddetidir. Hastalık süresi ile şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunur (75,186). Diğer kötü prognostik faktörler ofiyazis paterni, hastalık süresi, atopi ve aile öyküsünde müspetlik, eşlik eden otoimmün hastalık varlığı, tırnak değişikliği, nevus flammeus varlığı ve genç yaşta başlangıçtır. AA çocuklarda genellikle şiddetli ve uzun seyrederek ve prognozu daha kötüdür. Puberte öncesi AA gelişen olguların AT'ye ilerleme riski %50'dir (84,136,141,187,188). AT ve AU'da tam düzelme %10'nun altında gerçekleşir (189).

2.6.12. İlişkili Anormallikler

AA'lı hastalarda sıklıkla otoimmün tiroid hastalıkları ve vitiligo gibi klasik otoimmün hastalıklar birlikte görülebilmektedir (12,116,190,191). Çeşitli çalışmalarda AA ile tiroid hastalık birlikteliği %0-28 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (18,190,192). Tan ve ark. (81) 219 AA hastasından beşinde (%2,3), Shellow ve ark. (80) 800 hastadan doksan dördünde (%11,75) tiroid hastalığı saptamışlardır. Vitiligo %0,3-8 arasında değişen oranlarda hastalığa eşlik eder (12;74;116). Gönül ve ark. (75) vitiligo eşlik etme oranını %1,5, Goh ve ark. (74) %2,5 saptamışlardır.

AA ile birlikteliği bildirilen diğer hastalıklar pernisiyöz anemi, SLE, KÜ, ülseratif kolit, liken planus, RA, MS, Çölyak hastalığı, down sendromu ve otozomal resesif poliglandüler sendrom'dur (6, 12, 18, 75, 102, 116, 190,191, 193,194).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

AA çeşitli araştırmalarda da gösterildiği üzere sıklıkla otoimmün tiroid hastalıkları ile bir arada bulunur. Otoimmün tiroid hastalarında rastlanan AA'nın epidemiyolojik ve klinik özellikleri bugüne kadar yeterince araştırılmamıştır. Otoimmün tiroid hastalarındaki AA sıklığı, prevalansı, epidemiyolojik ve klinik özelliklerini ortaya koymak amacıyla prospektif planlanan bu tez araştırması amacıyla Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi etik kuruluna başvuruldu ve 14.04.2011 tarih ve 2011.04.21 sayılı onay alındı.

Nisan 2011- Şubat 2012 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği semt polikliniğine (ENDOTEM) başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularıyla OİTH tanısı almış 488'i kadın, 62'si erkek toplam 550 hasta ile otoimmün olmayan tiroid hastalığı tanısıyla takip edilen 108'i kadın, 18'i erkek toplam 126 hasta ve yaş ve cins bakımından uyumlu 100 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 776 birey randomize şekilde çalışmaya dahil edildi. Bireyler yapılacak işlemler hakkında yazılı ve sözlü bilgilendirilip onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş, cinsiyet, medeni hali, öğrenim durumu gibi sosyo demografik özellikleri ile tiroid hastalığı bulunanların tiroid hastalık tanısı, tanı konma tarihi, hastalık başlangıç yaşı, tiroid hastalık süresi, öz ve soy geçmiş özellikleri eşlik eden hastalıklar bakımından ayrıntılı sorgulanarak daha önceden hazırlanan hasta takip formlarına kaydedildi.

Öz geçmişlerinde AA tanımlayan ve tarama esnasında klinik olarak AA'sı bulunan hastalar, AA hastalık başlangıç yaşları, atak sayıları, atak süreleri ve hastalık süreleri, lezyonların yerleşim alanları (saç, sakal, kaş, kirpik ve diğer vücut alanları), AA klinik tipleri (tek yama tipi AA, multipl yama tipi AA, AT, AU, ofiyazis tip) ile tırnak bulguları bakımından sorgulandı. Ayrıca hastalarda eşlik eden kötü prognostik faktörlere (yaygın tutulum, ofiyazis tip, onikodistrofi, nevus flammeus varlığı, beş

yıldan uzun hastalık süresi, otoimmün hastalık öyküsü, atopi öyküsü, AA aile öyküsü) ve atopik hastalık (atopik dermatit, astım, alerjik rinit) varlığına bakıldı.

3.1. İSTATİSTİK YÖNTEM

Öncelikle kesikli ve sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verildi. Veri analizi yapılırken iki grup olan değişkenlerin kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken bağımsız 2 grup t testi veya ön şartları sağlamıyorsa parametrik olmayan Mann Whitney-U istatistiği kullanıldı. Üç grup olan değişkenler kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken tek grup varyans analizi ya da ön şartları sağlamıyorsa Kruskal Wallis istatistiği uygulandı. İki kesikli değişken karşılaştırılırken parametrik olmayan yöntemlerden ki kare ve fisher exact test analizi kullanıldı. Yukarıda bahsedilen tüm parametrik testler normallik, varyansların homojenliği gibi ön şartların kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirme yapıldı. Veriler (SPSS Version 17, Chicago IL, USA) paket programında değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 550 (%70,9) otoimmün, 126 (%16,2) otoimmün olmayan tiroid hastası ile tiroid hastalığı bulunmayan 100 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 776 birey dahil edildi. Çalışma kapsamında 676 (%87,1) tiroid hastası incelendi.

Yaşları 20-79 arasında değişen NOİTH (otoimmün olmayan tiroid hastalıkları) grubundaki olguların yaş ortalamaları (49,41 yıl), yaşları 17-80 arasında değişen OİTH grubundaki hastaların yaş ortalamalarından (44,16 yıl) istatistiksel anlam ifade edecek derecede yüksekti ($P<0,01$).

Tüm gruplarda kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttu. Gruplar arasında kadın cinsiyet bakımından anlamlı bir istatistiksel fark yoktu. Bireylerin yaş ve cinsiyete ait dağılım verileri Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Bireylerin Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

	OİTH N=550,%	NOİTH N=126,%	Sağlıklı gönüllü N=100,%	Toplam N=776,%
Yaş	44,16±12,608	49,41±12,239	42,23±13,368	44,76±12,814
Yaş aralığı	17-80	20-79	23-80	17-80
Kadın	488 (%88,7)	108 (%85,7)	87 (%87)	683 (%88)
Erkek	62 (%11,3)	18 (%14,3)	13 (%13)	93 (%12)

OİTH grup hastalarda iki farklı otoimmün tiroid hastalığı ile karşılaşıldı. Bunların 473’ü (%86) HT, 77’si (%14) GH’dan oluşuyordu. OİTH grubunda HT olgularının yüksekliği istatistiksel bakımdan anlamlı idi ($P<0,001$). Grupta her iki hastalığa sahip olguların yaş ve cinsiyeti bakımından anlamlı bir farklılık taşımadıkları görüldü. Her iki hastalıkta da kadınlar erkeklerden anlamlı derecede fazla karşılaşılan cins oldu ($P<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. OİTH Grubunda Hashimoto ve Graves Hastalarının Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

	OİTH		Toplam
	HT	GH	
N, %	473 (%86)	77 (%14)	550 (%100)
Yaş	44,64±12,831	41,19±10,743	44,16±12,608
Yaş aralığı	17-80	22-70	17-80
Kadın	426 (%90,1)	62 (%80,5)	488 (%88,7)
Erkek	47 (%9,9)	15 (%19,5)	62 (%11,3)

Gruplarda AA görülme sıklığına bakıldığında OİTH grubunda yirmi bir (%3,8), NOİTH grubunda yedi (%3,1) AA hastası varken sağlıklı gönüllülerin hiçbirisinde AA ile karşılaşmadı. AA hastalığı hastaların 24'ünde öyküde (15'i HT, 2'si GH, 7'si NOİTH), 4'ü ise hepsi de HT'si olan hastalarda ve çalışma için yapılan hasta taraması esnasında saptandı. Gruplar arasında hastalarda AA hastalığı görülmesi bakımından karşılaştırma yapıldığında AA prevalansının NOİTH grubunda daha yüksek olduğu (%5,6) dikkati çekti. AA'ya rastlanma oranları Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Gruplarda AA Görülme Oranları

	OİTH		Toplam	NOİTH
	HT	GH		
	N=473, %	N=77, %	N=550, %	N=126, %
AA öyküde var	15 (%3,2)	2 (%2,6)	17 (%3,1)	7 (%5,6)
AA tarama esnasında var	4 (%0,8)	-	4 (%0,7)	-
Toplam	19 (%4)	2 (%2,6)	21 (%3,8)	7 (%5,6)

Tablo 4. Tiroid Hastalığı Bulunan ve Bulunmayan Olgularda AA Görülme Oranları

	Tiroid hastalığı var	Tiroid hastalığı yok	TOPLAM
	N=676, %	N=100, %	
AA var	28 (%4,1)	0	28
AA yok	648 (%95,9)	100-	748
TOPLAM	676	100	776

Bireyler tiroid hastalığı bulunan ve bulunmayan şeklinde gruplandırıldığında (Tablo 4) 28 AA hastasının tamamı tiroid hastalığı bulunan grupta yer alırken sağlıklı gönüllü grubundan hiçbirinde hastalık yoktuve özgeçmişinde tanımlamadı. Dolayısıyla AA'ya tiroid hastalarında karşılaşma oranı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (P<0,05).

AA'lı vakalardan 19'u HT hastası, 2'si Graves hastası, 7'si de otoimmün olmayan tiroid hastasıydı. Grupların genelinde olduğu gibi AA hastalarının da çoğunluğu kadın olgulardı. Gruplardaki kadın, erkek sayı ve oranları tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. AA Hastalarının cinsiyet özellikleri ve tiroid hastalık tanılarına göre dağılımları

	HT	OİTH	Toplam	NOİTH	Toplam
	N=19, %	GH N=2, %		N=7, %	
Kadın	14 (%73,7)	2 (%100)	16 (%76,2)	5 (%71,4)	21 (%75)
Erkek	5 (%26,3)	-	5 (%23,8)	2 (%28,6)	7 (%25)

AA saptanan toplam 28 vakanın tiroid hastalığının başlangıç yaşı ve süresi bakımından AA'sı olmayan hastalarla gerek kendi hastalık grubu içerisinde gerekse diğer gruplarla değerlendirilmesi yapıldığında anlamlı bir farklılık taşımadığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma gruplarında AA tanısı almış hastaların tiroid hastalıklarının başlangıç yaşı ve hastalık süresi özellikleri

	AA	HT		GH		OİTH		NOİTH	
		N=473	P	N=77	P	N=550	P	N=126	P
Tiroid Hastalık başlangıç yaş (yıl)	var	36,179±10,430	0,128	41,166±11,785	0,988	36,638±10,804	0,988	45,310±9,321	0,741
	yok	39,598±13,134		37,583±11,438		38,512±12,210		42,563±14,022	
Tiroid Hastalık süre (ay)	var	49,00±59,490	0,079	10,00±11,313	0,410	52,333±58,528	0,691	63,142±53,787	0,085
	yok	62,00±74,098		42,986±59,714		56,423±62,513		81,327±93,623	

Tiroid hastalıkları otoimmün olan ve olmayanlara göre gruplandırılıp tiroid hastalığı başlangıç yılı, başlangıç yaşı, süresiyle AA hastalığının başlangıç yaşı, atak sayısı, atak süresi ve hastalık süreleri karşılaştırıldığında; OİTH grubunda AA hastalığının başlangıç yaşı daha küçük, hastalık süresinin daha uzun olması dışında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalıklara ait özelliklerin gruplardaki dağılımı tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların AA ve tiroid hastalıklarının başlangıç yaş ve hastalık süre özellikleri

	OİTH N=21	NOİTH N=7	Toplam N=28
Tiroid hastalık başlangıç yaş ortalaması (yıl)	36,638±10,804	45,310±9,321	38,806±10,972
Tiroid hastalık süre (ay)	52,333±58,528	63,142±53,787	55,035±56,596
Alopesi başlangıç yaş ortalaması(yıl)	30,262	45,310±9,321	32,018±13,170
Atak sayısı/	2,71±2,648	1,14±0,378	2,32±2,38
Atak süresi(ay)	4,57±2,293	4,43±1,272	4,54±2,063
Alopesi hastalık süresi(ay)	41,38±70,892	8,86±12,034	33,25±62,933

AA hastalığı için hastalar hastalık başlangıç yaş gruplarına göre dağıtıldıklarında AA’nın hem OİTH, hem de NOİTH grubunda daha çok 20-40 yaşları arasında başladığı görüldü. Gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 8. AA hastalarında hastalık başlangıç yaş gruplarının tiroid hastalığı gruplarına göre dağılımı

	OİTH N=21,%	NOİTH N=7,%	Toplam N=28,%
19 yaş ve altı	5 (%23,8)	1 (% 14,3)	6 (%21,4)
20-30 yaş	6 (%28,6)	2 (%28,6)	8 (%28,6)
31-40 yaş	6 (%28,6)	1 (% 14,3)	7 (%25)
41-50 yaş	3 (% 14,3)	2 (%28,6)	5 (%17,9)
51 yaş ve üzeri	1 (%4,8)	1 (% 14,39)	2 (% 7,1)

AA başlangıcı ile tiroid hastalığı başlangıcı arasındaki muhtemel bir ilişkiyi ortaya koymak amacıyla her iki hastalığın eş zamanlı ya da birinin diğerinden önce ya da sonra başladığı verileri göz önüne alınarak yapılan istatistiksel analiz sonucu

anlamlı bir ilişki saptanmadı (P=0,072, Fisher exact testi) (Tablo 9).

Tablo 9. AA başlangıç zamanı ile tiroid hastalık başlangıç zamanı arasındaki ilişki

	OİTH N:21, %	NOİTH N=7, %	Toplam N=28, %	P
Eş zamanlı	1 (4,8)	-	1 (% 3,6)	
AA önce başlamış	15 (%71,4)	6 (%85,7)	21 (%75)	0,072
AA sonra başlamış	5 (%23,8)	1 (%14,3)	6 (%21,4)	

Araştırma kapsamında incelenen bireylerde eşlik eden hastalıklar bakımından değerlendirme yapıldığında (Tablo 10) hastalık çeşitliliğinin ve sayısının OİTH'lerde daha fazla olduğu görüldü. Bu bağlamda OİTH'lerinde 16 farklı sistemik ya da dermatolojik hastalıklı toplam 183 kişi (%33,3) bulunuyorken; NOİTH 9 eşlik eden hastalıkla 49 kişi (%38,9) vardı. Sağlıklı gönüllülerin ise sadece %11'inde eşlik eden başka bir hastalık ya da durum mevcuttu (Tablo 10). Bu hastalarda en fazla karşılaşılan sistemik hastalık tip 2 DM iken, en sık rastlanan dermatozlar sırasıyla kronik ürtiker, vitiligo, AA, psöriyazis idi.

Tablo 10. Bireylerin eşlik eden hastalık özellikleri ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları

	OİTH N=550,%	NOİTH N=126,%	Sağlıklı Gönüllü N=100,%	Toplam N=776,%
AA	21 (% 3,8)	7 (%5,6)	-	28 (%3,6)
Vitiligo	27 (%4,9)	2 (%1,6)	-	29 (%3,7)
Kronik ürtiker	34 (% 6,2)	6 (%4,8)	3 (%3)	43 (%5,5)
Psöriyazis	13 (%2,4)	2 (%1,6)	-	15 (%1,9)
RA	4 (%0,7)	2 (%1,6)	1 (%1)	7 (%0,9)
Tip I DM	5 (%0,9)	1(%0,8)	-	6 (%0,8)
Tip II DM	59 (%10,7)	26 (%20,6)	7 (%7)	92 (%11,9)
FMF	2 (% 0,4)	2 (%1,6)	-	4 (%0,5)
SLE	1 (% 0,2)	-	-	1 (%0,1)
Liken Planus	9 (%1,6)	-	-	9 (%1,2)
Dermatomyozit	1 (%0,2)	-	-	1 (%0,1)
Ülseratif kolit	1 (%0,2)	-	-	1 (%0,1)
MG	1 (%0,2)	-	-	1 (%0,1)
MS	3 (%0,5)	1 (%0,8)	-	4 (%0,5)
Addison	1 (%0,2)	-	-	1 (%0,1)
Sjögren	1 (%0,2)	-	-	1 (%0,1)
Toplam	183 (%33,3)	49 (%38,9)	11 (%11)	243 (%31,3)

AA vakalarının tiroid hastalığından başka eşlik eden hastalıkları irdelendiğinde yine en fazla OİTH grubunda (3 vitiligo, 1 KÜ, 1 psöriyazis, 1 tip 1 DM, 2 tip 2 DM ve 1 FMF) eşlik eden başka bir durumla karşılaşıldı. %10,7'lik oranla vitiligo ve tip 2 DM'nin görülme yüzdeleri NOİTH grubunda daha yüksekti. Vakaların eşlik eden hastalık özellikleri ve tiroid hastalık tanılarına göre dağılımları tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. AA'lı vakaların eşlik eden hastalık özellikleri ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları

	OİTH	NOİTH	Toplam
Vitiligo	3 (%14,3)	-	3 (%10,7)
Kronik ürtiker	1 (%4,8)	1 (%14,3)	2 (%7,1)
Psöriyazis	1 (%4,8)	-	1 (%3,6)
RA	-	1 (%14,3)	1 (%3,6)
Tip I DM	1 (%4,8)	-	1 (%3,6)
Tip II DM	2 (%9,5)	1 (%14,3)	3 (%10,7)
FMF	1 (%4,8)	-	1 (%3,6)
MS	1 (%0,2)	-	1 (%0,1)

Olguların aile öyküsünde otoimmün etiyolojiye sahip hastalıkların sorgulanması neticesinde çalışma kapsamında ele alınan vakaların %33,6'sında en az başka bir aile üyesinde etiyolojisinde otoimmünitenin rol oynayabileceği hastalıkların bulunduğu görüldü. Bunların 125'inde bir, 25'inde iki, 5'inde üç ve üzerinde otoimmün etiyolojiye sahip aile hastalığı öyküsü varlığı mevcuttu. Otoimmün gruptaki hastaların 132'sinde (%24), otoimmün olmayan gruptakilerin 23'ünde ve sağlıklı gönüllü grubunun ise sadece 3'ünde aile öyküsü müspetliği mevcuttu.

Eşlik eden hastalıkların sıklığı bakımından değerlendirme yapıldığında hem otoimmün hem de otoimmün olmayan tiroid hastalık grubunda ilk sırada tiroid hastalığının yer aldığı sonra bunu sırasıyla vitiligo, AA, psöriyazis, ürtiker ve daha az

sıklıkla iletilen diğer hastalıkların (Tablo 12) oluşturduğu görüldü.

Tablo 12. Bireylerin soy geçmişinde otoimmün hastalık öyküsü ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları

	OİTH	NOİTH	Sağlıklı Gönüllü	Toplam
AA	54 (%9,8)	10 (%7,9)	5 (%5)	69 (%8,9)
Tiroid hastalık	95 (%17,2)	17 (%13,5)	-	112 (%14,4)
Vitiligo	57 (%10,4)	12 (%9,5)	2 (%2)	71 (%9,1)
Psöriazis	29 (%5,3)	8 (%6,3)	-	37 (%4,8)
Ürtiker	24 (%4,4)	4 (%3,2)	2 (%2)	30 (%3,9)
RA	2 (%0,4)	-	-	2 (%0,3)
SLE	3 (%0,5)	-	-	3 (%0,4)
Pemfigus	1 (%0,2)	-	-	1 (%0,1)
Addison	1 (%0,2)	-	-	1 (%0,1)

AA tanısı almış olan hastaların aile öykülerinde otoimmün hastalık müspetliği irdelendiğinde OİTH grubunda daha fazla aile öyküsü müspetliği iletildiği görüldü. OİTH grubundaki aile öyküsü müspetliklerinin Graves hastalığı grubunda sadece 1 ailede görülürken geriye kalan tamamının HT'inde olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. AA hastalarının soy geçmişinde otoimmün hastalık öyküsü ve tiroid hastalık tanılarına göre dağılımları

	OİTH		Toplam	NOİTH	Toplam
	HT	GH			
	N=19, %	N=2, %	N=21, %	N=7, %	N=28, %
AA	2 (%10,5)	-	2 (%9,5)	1 (%14,3)	3 (%10,7)
Tiroid hastalığı	8 (%42,1)	1 (%50)	9 (%42,9)	1 (%14,3)	10 (%35,7)
Vitiligo	4 (%21,1)	-	4 (%19,0)	-	4 (%14,3)
Psöriyazis	5 (%26,3)	-	5 (%23,8)	-	5 (%17,9)
Ürtiker	1 (%5,3)	-	1 (%4,8)	-	1 (%3,6)
RA	1 (%5,3)	-	1 (%4,8)	-	1 (%3,6)

AA hastalarında yaşanan hastalığın klinik tipleri sorgulandığında yama ve ofiyazis tipi dışında diğer AA tiplerine (retiküler, diffüz, subtotal, totalis, üniversalis) rastlanmadı (Tablo 14). Otoimmün ve otoimmün olmayan grup arasında klinik tipler bakımından anlamlı bir istatistiksel ilişki tespit edilmedi.

Tablo 14. Hastaların AA klinik tipleri ve tiroid hastalık tanılarına göre dağılımları

	OİTH		Toplam	NOİTH	Toplam
	HT	GH			
	N=19, %	N=2, %	N=21, %	N=7, %	N=28, %
Tek yama Tipi	10 (% 52,6)	1 (%50)	11 (%52,4)	2 (28,6)	13 (%46,4)
Multipl yama Tipi	9 (%47,4)	-	9 (%42,9)	5 (71,4)	14 (%50)
Ofiyazis Tipi	-	1 (%50)	1 (%4,8)	-	1 (%3,6)

AA hastalarında hastalığın yerleşim alanları incelendiğinde hem OİTH hem de NOİTH grubunda en fazla saçlı derinin tutulduğu dikkat çekti (Tablo 15) OİTH grubunda saçlı deri dışındaki alanlarda da tutulum tanımlanmışken NOİTH grubunda saçlı deriden başka bir vücut bölgesi tutulmamıştı

Tablo 15. Hastaların AA yerleşimi ve tiroid hastalığı grubuna göre dağılımları

	OİTH		NOİTH		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Yalnızca saçlı deri	16	%76,2	7	%100	23	%82,1
Yalnızca sakal	1	%4,8	-	-	1	%3,6
Saçlı deri ve sakal	2	%9,5	-	-	2	%7,1
Saçlı deri ve kaş, kirpik	1	%4,8	-	-	1	%3,6
Sakal ve kollar	1	%4,8	-	-	1	%3,6
Toplam	21	%100	7	%100	28	%100

Çalışmaya dahil edilen bireyler tırnak bulguları bakımından incelendiğinde 435 hastada (%56) bir veya daha fazla tırnak deformitesi veya hastalığına rastlandı.

Bunlar arasında en sık tırnak deformitesinin longitudinal çizgilenme bunu sırasıyla tırnakta incelme ve kolay kırılmanın takip ettiği görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Bireylerin tırnak bulguları ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları

	OİTH N=550,%	NOİTH N=126,%	Sağlıklı Gönüllü N=100,%	Toplam N=776,%
Tespah tanesi Dizilimi	4 (%0,7)	-	-	4 (%0,5)
Beau çizgisi	34 (%6,2)	12 (%9,5)	1 (%1)	47 (%6,1)
Koilonişi	34 (%6,2)	8 (%6,3)	3 (%3)	45 (%5,8)
Onikoliz	81 (%14,7)	19 (%15,1)	-	100 (%12,9)
Pitting	51 (%9,3)	10 (%7,9)	-	61 (%7,9)
Tırnakta incelme	244 (%44,2)	56 (%44,4)	9 (%9)	309 (%39,8)
Tırnakta kolay kırılma	243 (%44,2)	54 (%42,9)	10 (%10)	307 (%39,6)
Onikoreksiz	68 (%12,4)	13 (%10,3)	-	81 (%10,4)
Longitudinal çizgilenme	271 (%49,3)	65 (%51,6)	27 (%27)	363 (%46,8)
Lökotrişi	14 (%2,5)	-	-	14 (%1,8)
Lökonişi	3 (%0,5)	1 (%0,8)	-	4 (%0,5)
Onikomadezis	7 (%1,3)	1 (%0,8)	-	8 (%1)
Kırmızı renkli lunula	2 (%0,4)	-	-	2 (%0,3)

AA'lı hastalar tırnak bulguları bakımından değerlendirildiğinde 28 hastanın 19'unda (%67,9) bir ya da birden fazla tırnak deformitesi saptandı. En fazla rastlanan tırnak deformitesi longitudinal çizgilenme, incelme, kolay kırılma, onikoliz ve az sıklıkla rastlanan diğer bulgular olduğu görüldü (Tablo 17). Ayrıca AA hastalarında rastlanan tırnak tutulum sıklığı ile AA tanımlamayan ya da saptanmayan tiroid hastalarındaki tırnak tutulumları arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki yoktu.

Tablo 17. AA'lı hastaların tırnak bulguları ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları

	OİTH N=21,%	NOİTH N=7,%	Toplam N=28,%
Tespah tanesi dizilimi	1 (%4,8)	-	1 (%3,6)
Beau çizgisi	-	1 (%14,3)	1 (%3,6)
Koilonişi	-	2 (%28,6)	2 (%7,1)
Onikoliz	4 (%19)	1 (%14,3)	5 (%17,9)
Pitting	2 (%9,5)	1 (%14,3)	3 (%10,7)
Tırnakta incelme	9 (%42,9)	2 (%28,6)	11 (%9,3)
Kolay kırılma	9 (%42,9)	2 (%28,6)	11 (%39,3)
Onikoreksiz	2 (%9,5)	1 (%14,3)	3 (%10,7)
Longitudinal çizgilenme	12 (%57,1)	3 (%42,9)	15 (%53,6)

AA hastaları hastalık için kötü prognoz kriterleri bakımından değerlendirildiğinde; ofiyazis tipi, onikodistrofi, beş yıldan uzun hastalık süresi, atopi öyküsü, AA aile öyküsü gibi faktörlerle karşılaşıldı (Tablo 18). OİTH grubunun hepsinde mevcut olan otoimmün tiroid hastalık öyküsü dışındaki diğer faktörler gruplar arasında değerlendirildiğinde bir anlam ifade etmedi.

Tablo 18. AA'lı hastaların kötü prognoz kriterleri ve tiroid hastalık gruplarına göre dağılımları

	OİTH N=21,%	NOİTH N=7,%	Toplam N=28,%
Yaygın tutulum	-	-	-
Ofiyazis tip	1 (4,8)	-	1 (3,6)
Onikodistrofi	15 (71,4)	4 (57,1)	19 (67,9)
Nevus flammeus	-	-	-
Beş yıldan uzun hastalık süresi	4 (19,0)	-	4 (14,3)
Otoimmün hastalık öyküsü	21 (100)	1 (14,3)	22 (78,6)
Atopi öyküsü	8(38,1)	1 (14,3)	9 (32,1)
Aa aile öyküsü	1 (4,8)	1 (14,3)	2 (7,1)
Kötü prognoz kriteri	21 (100)	5 (71,4)	26 (92,9)

5. TARTIŞMA

OİTH, tiroid bezinin protein ve enzimler gibi antijenik yapılarına karşı otoantikor yapımıyla karakterize, sık görülen, organa özgü otoimmün hastalıklar arasındadır (1,4). Bu hastalık grubu içinde en sık görülen ve iyi tanımlananları HT ile GH'dır (4,195).

Bunlardan GH'nın prevalansı %1, HT'nin ise %2'dir. Bu oranlar ırksal, bölgesel ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilir (38,41). Çalışmamızda bu verilerle uyumlu şekilde, otoimmün tiroid hastalarından Hashimoto tiroiditine (473/550, %86), Graves hastalığından (77/550, %14) daha fazla oranda rastlanmıştır (P<0,01).

Hashimoto tiroiditi %90-95 oranında, 30-50 yaş arasındaki kadınlarda görülür, Tüm tiroid hastalıkları içinde en fazla görüleni ve hipotiroidinin de en sık sebebinin HT olduğunu (26,34,41). Hastalarımızın da bu bilgiyle uyumlu şekilde %90,1'i kadındı ve yaş ortalamaları 44,64 yıl idi. GH ise tirotoksikoz tablosunun en sık sebebi olup insidansı 20-40 yaş arasında pik yapar ve erkeklere oranla kadınlarda 5 kat daha sık görülür (27,47). Araştırmamızda Graves hastalarının yaş ortalaması 41,19 ve hastaların %80,5'i kadındı.

OİTH ve AA otoimmünite, çevresel faktörler ve hormonal değişiklik gibi ortak etiyopatogenetik faktörleri bulunan hastalıklardır. Literatürde birçok defa birliktelikleri gösterilmiştir. Ayrıca her iki hastalığa da aralarında vitiligo, Addison hastalığı, tip I DM, RA, psoriasis, SLE, MG gibi kökeni otoimmün olan diğer başka hastalıklarda eşlik edebilmektedir (1,6,8,74,84,136,191).

AA, saçlı deri ve/veya vücudun herhangi bir alanındaki kılların kaybı ile seyreden, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (56,90). Etiyolojisinde otoimmünitenin yer alabileceği ilk kez 20. yüzyılın başlarında düşünülmüş ve bu fikrin doğmasının en önemli nedeni de hastalığın diğer klasik otoimmün hastalıklar ile birlikteliği olmuştur (11). Tedavisinde immunsupresif ajanların etkili olması da bu düşüncüyü ayrıca destekler niteliğindedir (70,160,164). AA'nın OİTH'larından özellikle Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığıyla birlikteliğinin sık görüleceği çeşitli çalışmalarla

gösterilmiştir. Aynı zamanda AA hastalarında hem tiroid otoantikörlerinin varlığı hem de tiroid fonksiyonlarında bozulma olabileceği çeşitli defalar gösterilmiştir (12-18,74,75,80).

AA ile OİTH arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar genelde AA hastaları üzerinde yürütülmüş, bu grup hastalarda tiroid otoantikörlerinin varlığı ve fonksiyon bozukluklarına rastlanmıştır. Bu araştırmaların sonucunda AA hastalarında OİTH ve tiroid hastalık insidansı %0-28 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (14,15,18,69,80,190,192,196). Kılınc ve ark. (15) 110 AA hastasını içeren çalışmada AA'ya eşlik eden diğer hastalıkları incelemiş ve toplam 17'sinde herhangi başka bir otoimmün hastalığın bulunduğunu tespit edip bunların 15'inin (%13,6) otoimmün tiroidit vakası olduğunu bildirmişlerdir. Gönül ve ark. (75) da AA'ya en sık eşlik eden otoimmün hastalığın OİTH'ları olacağını ve bu birlikteliğin kadın vakalarda daha yüksek oranda gerçekleşeceğini belirtmiştir. Tiroid bezine karşı gelişen otoimmunitenin göstergelerinden olan tiroid otoantikör pozitifliğini ele alan araştırmalardan birinde Seyrafi ve ark. (197) ise 123 AA hastasının 36'sında (%29,3), Kasumagic-Halilovic (77) 70 AA hastasının 18'inde (%25,7) tiroid antikör pozitifliği bildirmişlerdir.

AA ile OİTH ilişkisini tiroid hastalığına sahip olgularda irdeleyen araştırmalar oldukça azdır. Bunlardan birinde Szymborska ve ark. (19) yaşları on bir ile on sekiz arasında değişen 54 HT'li çocuk hastadan sadece birinde (%1,9) AA saptamıştır. Dogra ve ark. (6) tarafından yürütülen bir diğer çalışmada ise biri konjenital hipotiroidili diğerleri yetişkin başlangıçlı toplam 32 tiroid hastasında eşlik eden dermatolojik hastalıklara bakmışlar ve sadece bir olguda (%3,1) AA saptamışlardır. Araştırmamızda tiroid hastalarında saptanan AA görülme sıklığı %4,1'lik oranla mevcut her iki çalışmada saptanan orandan daha yüksektir.

OİTH'na eşlik eden AA hastalığının prevalansının ve klinik özelliklerinin belirlenmesinin hedeflendiği çalışmamızda, tiroid hastalık grubunda AA görülme sıklığı sağlıklı gönüllü gruba kıyasla anlamlı şekilde yüksektir ($P<0,01$). Tiroid hastalığı kendi içinde değerlendirildiğinde, AA'nın NOİTH grubunda görülme oranı (%5,6), OİTH grubuna göre (%3,1) istatistiksel bakımdan anlamlı olmasa da daha

yüksek bulunmuştur. Ancak olguların çoğu geçmişte AA deneyimi yaşayan hastalardır. Toplam 28 AA hastasından dördü (%14,3) tarama esnasında saptanmıştır. Bunlardan üçü erkek biri kadın olan AA hastasının hepsi de hashimoto tiroiditi hastasıdır (%0,7;4/550). Öyküsünde AA'sı pozitif olan 24 hastadan ise %53,6'sı HT, %7,1'i Graves ve %25'i de otoimmün olmayan tiroid hastası olarak tespit edilmiştir.

AA prevalansı normal popülasyonda %0,1-0,2, insidansı %0,7 ve yaşam boyu gelişme riski %1,7 olan dermatolojik bir hastalıktır (68;69;90).Çalışmamızda toplam 776 hasta içindeki AA prevalansı %3,6 (28/776), insidansı %0,5 (4/776) tespit edilmiştir. Saptadığımız prevalans oranı popülasyondaki AA prevalansına göre yüksek iken insidans hafif derecede düşüktü. Sadece OİTH grubu içinde değerlendirildiğinde prevalans %3,8'e yükselirken insidans %0,7'ye yükseldi. NOİTH grubu içindeki prevalans değeri ise %5,6 olarak saptandı ve diğer gruplardan oldukça yüksek değerde olduğu görüldü. Bu veriler AA'nın hem OİTH'da hem de tüm tiroid hastalıklarında sık rastlanabileceğini gösteren önemli bir bulgudur. Aynı zamanda AA'nın sadece otoimmün tiroid hastalığında değil tiroid fonksiyonunu bozan başka hastalıklarda da görüleceğini ya da otoimmün bir hastalıkta gelişen fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olabileceğini de ifade edebilmektedir.

HT, OİTH'ları içinde en fazla görülenidir (34,41). Aynı zamanda AA hastalarında görülen hipotiroidinin de en çok sebebi olan durumdur (14,18). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu şekilde HT hem OİTH grubunda hem de OİTH'ye sahip AA hastalarında en fazla karşılaşılan tiroid hastalığı olmuştur.

Otoimmün hastalıklar toplumun yaklaşık %8'ini etkiler ve bunların %78'i kadındır (42). OİTH'lerin prevalansı %5-10'dur ve bu hastalık grubunda da çoğunlukla kadınlar etkilenir (4,41,46). Araştırmamızda da tiroid hastalık grubunda kadın hakimiyeti vardı ve bu sebeple sağlıklı gönüllü grubunun çoğunu kadınlar oluşturmuştu.

AA'nın genelde cinsiyet ayrımı yapmadığı kabul edilmesine karşın (9;73), bazı çalışmalarda kadın baskınlığından bahsedilmektedir (74,80,81). Kılınç ve ark. (15) çalışmasında kadın oranını %52,7, Chu ve ark. (12)%51, Barahmani ve ark. (94)

ise %71,8 oranında bildirmişlerdir. Çalışmamızda son üç çalışmadakine benzer hatta daha yüksek oranda kadın hakimiyeti (%75) saptandı. Bunun sebebinin otoimmün tiroid hasta grubundan hasta seçimiyle ilişkili olduğu kanısındayız.

AA %60 oranında hastalarda 20 yaşın altında başlar. Ancak hastalıkla her yaşta karşılaşılabılır. Prevalansı İkinci ve dördüncü dekadlar arasında en üst düzeye ulaşır (9,68). Türk toplumunda yürütülen çalışmalarda hastaların hastalık başlangıç yaşını Kılınç ve ark. (15) %72,8'inde 16-40 yaş arasında, Kavak ve ark. (78)%59,2'sinde 18 yaş üzerinde bulmuşlardır. Biz de benzer şekilde OİTH grubunda AA hastalığının 20-40 yaş arasında, NOİTH grubunda çoğunlukla 20-30 ve 41-50 yaşları arasında başladığı tespit ettik.

Goh ve ark. (74) AA başlangıç yaş ortalamasını yaklaşık 22 yıl, Shellow ve ark. (80) 20, Seyrafi ve ark. (197) 24 ve Chu ve ark. (12) ile Sharma ve ark. (69) yaklaşık 32 yıl tespit etmişlerdir. Araştırmamızda da AA hastalık başlangıç yaş ortalaması yaklaşık 32'dir. Ancak OİTH grubundaki hastaların AA hastalık başlangıç yaş ortalaması 30 yıl iken NOİTH grubundakilerin 45 yıldır. Bu anlamlı farkın otoimmünite ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

Hastalarımızın AA hastalık sürelerine baktığımızda otoimmün gruptakilerin hastalık süresinin (41,4 yıl) otoimmün olmayan gruba göre (8,9 yıl) belirgin biçimde yüksek olduğu görülmüştür. Kılınç ve ark. (15) 110 AA'lı hasta serilerinde hastalık süresini ortalama 4,8 yıl bulmuşlardır. Goh ve ark. (74) 513 AA hastasında süreyi ortalama 14 yıl bulmuşlar ancak özgeçmişlerinde tiroid hastalığı bulunanlarda AA hastalık süresini daha uzun ve yaşlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızda son çalışmadakine benzer şekilde AA hastalarının hastalık başlangıç yaş ortalamasının yüksek, hastalık süresinin uzun olması otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalığı gibi özellikli bir grupta çalışmış olmamıza bağlı olabileceğini düşündük. Bununla beraber bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için daha geniş, kapsamlı ve çok sayıda hasta içeren araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda iki hastalığın başlangıç zamanları karşılaştırıldığında; AA ve OİTH sadece bir olguda eş zamanlı başlamışken, on beş olguda (%71,4) AA, beşinde (%23,8) ise OİTH önce başlamıştı. Bu bulgumuzu destekler şekilde olgularımızın

OİTH başlangıç yaş ortalaması yaklaşık 36 yıl iken, AA hastalık başlangıç yaş ortalaması ise 30 idi. Literatürde otoimmün tiroid hastalarında ortaya çıkan AA'nın başlangıç zamanı ile ilgili bir literatür bilgisine rastlanmamıştır. Bununla birlikte AA'lı olgular üzerinde yürütülen bazı çalışmalarda AA'nın başlangıç yaşı ile otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki kurulamamıştır (14,75). Chu ve ark. (12)'nin 4334 olguyu içeren çalışmasında AA hastalığı 21-50 yaş arasında başlayan grupta otoimmün tiroid hastalıklarının anlamlı şekilde daha sık görüldüğü belirtilmiş ancak OİTH başlangıç yaşına ilişkin herhangi bir bilgi verilmemiştir.

Olgularımız eşlik eden diğer hastalıklar bakımından değerlendirildiğinde OİTH grubunda eşlik eden başka hastalık ve hasta sayısı (16 farklı hastalık, 183 hasta, %38,9), NOİTH grubuna (9 hastalık, 49 kişi, %33,3) göre daha fazla sayı ve oranlarda tespit edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde ise çok daha az oranda (3 hastalık, 11 kişi, %11) eşlik eden başka bir hastalık saptanmıştır. OİTH'lerden GH'de başka bir otoimmün hastalık görülme oranı %9,7 iken, HT'de bu oran %14,3'dür (1). AA, Vitiligo, Ürtiker, RA, SLE, Dermatomyozit, MG, MS, Addison, Psöriyazis, Sjögren sendromu gibi hastalıkların otoimmün tiroid hastalıklarına değişik oranlarda eşlik ettiği çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (5,7,53,54,198). Artantaş ve ark. (54) otoimmün olan ve olmayan şeklinde ayırmaksızın inceledikleri tiroid bezi hastalarında eşlik eden hastalıklar bakımından kronik ürtiker ile vitiligoyu %6,8, psöriyazisi %3,2 oranında tespit etmişlerdir. Bu araştırmada ise kronik ürtiker %5,9, vitiligo %4,3 ve psöriyazis %2,2 olmak üzere her üç hastalık da daha düşük oranda saptanmıştır. Sadece OİTH grubundaki olgular ele alındığında bu hastalıkların görülme oranları sırasıyla %6,2, %4,9, %2,4 oranlarına yükselmiş ancak yine de Artantaş ve arkadaşlarının oranlarına göre daha düşük saptanmıştır.

Araştırmamızda OİTH grubunda kronik ürtiker, tip II DM'den sonra en sık eşlik eden hastalık olmuştur. İlk kez tiroid otoimmünitesi ile kronik ürtiker arasında bağlantı olduğunu gösteren Leznoff ve ark. (7) ürtiker hastalarında anti-TPO antikor pozitifliğini %12,1 oranında bildirilmişlerdir. Collet ve ark (5) kronik ürtikerli 45 hastanın %17,7'sinde OİTH saptamışlardır. Bu veriler araştırmamızda da saptadığımız gibi OİTH ile kronik ürtiker hastalığı arasındaki ilişkinin varlığının gösterilmesi bakımından oldukça önemlidir.

Çalışmamızda kronik ürtikerden sonra ikinci sıklıkla rastlanan vitiligoya OİTH grubunda %4,9 (27/550), AA'lı hastalarda %10,7 (3/28) ve NOİTH grubunda %1,6 (2/126) oranında rastlanmıştır. Yapılan çalışmalarda vitiligonun Otoimmün tiroid hastalıklarına %2,7-6,8 arasında (54,199), AA'lı hastalarda %0,4-16 arasında değişen oranlarda eşlik ettiği bildirilmiştir (69,80,81,96,190,200). Bu araştırmayla saptanan ve OİTH'na sahip AA'lılarda görülen vitiligo sıklığına ait bulgumuz daha önce hiçbir çalışmada belirtilmemiştir. Ancak saptanan oranlar literatürde beklenenlerle uyumludur (16,81,96,190).

Herhangi bir otoimmün tiroid hastalığı bulunanların hem kendi hem de yakınlarında OİTH ile diğer otoimmün hastalıkların sık görüleceği beklenir (1,8,201). GH tanısı alanların yaklaşık dörtte birinde GH ya da başka bir OİTH tanılı birinci derece yakınının bulunduğu ve bu hastaların %5,3'ünün kardeşlerinde de GH saptandığı bildirilmiştir (1). HT'nin kardeşlerde görülme sıklığı ise %20 oranında bildirilmiştir (1,53). Çalışmamızda OİTH grubu hastaların ailelerinde, NOİTH grubuna göre daha fazla sayıda otoimmün kökenli olduğu kabul edilen başka bir hastalığa rastlandı. Otoimmün gruptaki olguların soy geçmişlerinde, OİTH eşlik etme oranı literatürle uyumlu şekilde %17,2 (95/550) oranındaydı. Olguların aile öyküsünde tiroid hastalığından sonra vitiligo (%10,4) ve AA (%9,8) en sık eşlik eden hastalıklar oldu.

AA saptanan olgular, diğer aile bireylerinde bulunabilecek başka bir otoimmün kökenli hastalıklar bakımından ayrıca araştırıldı. Sonuçta AA'lı olguların soy geçmişlerinde de en sık %35,7'lik (10/28) oranla bir tiroid hastalığının bulunduğu anlaşıldı. OİTH'nın eşlik ettiği olgularda bu oran %42,1 iken, otoimmün olmayan tiroid hastalığı grubunda ise %14,3 idi. Sharma ve ark. (69) 808 AA hastasının %1,2'sinin ailesinde tiroid hastalık öyküsü bulunduğunu bildirmişler ayrıca hastaların öz geçmişlerinde herhangi bir tiroid hastalığı öyküsü müspetliğini %1 oranında saptanmışlardır. Tan ve ark. (81) 219 Asyalı AA hastasında hastalığın klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılmasının hedeflendiği bir çalışmada hastaların %4,6'sının aile öyküsünde, %2,3'ünün öz geçmişinde tiroid hastalığı bulunduğunu bildirmiştir. Kakourou ve ark. (14), yaşları 1-16 arasında değişen 157 AA'lı çocuk hastayı kapsayan çalışmada, tiroid hastalığı aile öyküsünü %14,6,

kişisel tiroid hastalık öyküsünü %5 oranında saptamışlardır. Kurtev ve ark. (16), çocuk ve adolesan yaş grubunda yaptıkları çalışmalarında, tiroid hastalığı aile öyküsünü %31,7 oranında tespit etmişler ve AA'luların %47,8'inde otoimmün tiroidit bulunduğu bildirmişlerdir. Araştırmamızda son iki çalışmadakine benzer şekilde ancak biraz daha yüksek oranda saptanan aile öyküsü müspetliği, çalışmanın doğası gereği olguların tamamının tiroid hastalığı bulundurmasıyla ilişkilendirilebilir.

AA, vakaların çoğunlukla sporadik şekilde ortaya çıkan ancak etyopatogenezinde genetik faktörlerin de rolü bulunan bir hastalıktır (68,72). Bunun en önemli göstergesi çeşitli çalışmalarda ortaya konan ve %4,6 ile %42 arasında değişen oranlarda bildirilen aile öyküsü pozitifliğidir (66,72-81). Gönül ve ark.(75) 132 AA hastasının klinik ve demografik özelliklerini içeren bir araştırmada, AA aile öyküsü pozitifliğini %15,9 olarak bildirmiştir. Kavak ve ark. (78) 539 AA hastasını içeren çalışmasında %24,5, Goh ve ark. (74) 513 AA hastasında %32,9 ve Shellow ve ark. (80) ise 800 AA hastasında %42 oranında AA aile öyküsü müspetliği bildirmiştir.

Çocuk olguları kapsayan araştırmalardan Kakourou ve ark. (14) aile öyküsü pozitifliğini %9,5, Özden ve ark. (79) %29,6 oranında bildirmiştir. Araştırmamızda ki AA hastalarının soy geçmişlerinde AA öyküsü müspetliği %10,7 oranında saptanmış olup yukarıdaki literatür verileri ile uyumlu ancak muhtemelen sadece erişkin yaş grubundan ve tiroid hastalarından oluşması sebebiyle nispeten daha az oranda seyretmiştir.

Çoğunlukla sınırları belirgin, oval veya yuvarlak plaklar halinde, lokalize saç kayıpları şeklinde seyreden AA tüm kıllı vücut bölgelerini tutabilen bir hastalıktır. Bununla birlikte en sık saçlı deride görülür (84,87). Lezyonların yerleşim bölgeleriyle ilişkili araştırmalardan Polat ve ark. (191) nın çalışmasında 45'i kadın toplam 130 AA hastasının %76,15'inde lezyonların saçlı deride yerleştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada kadın hastalarda alopesik lezyonların saçlı deri yerleşim oranı ise %93,33 olarak tespit edilmiştir. Sharma ve ark. (69) tarafından yapılan diğer bir çalışmada 276'sı kadın toplam 808 AA hastası incelenmiş ve hastaların %77,6'sında lezyonların saçlı deride yerleştiği saptanmıştır. Çocuk hasta

grubunu kapsayan araştırmalardan Nanda ve ark. (95)'nin çalışmasında 153'ü kız olan toplam 215 AA hastasının %96,32'sinde saçlı deride lezyon bildirilmiştir. Çalışmamızda saptanan saçlı deri tutulum oranı %92,9 (26/28), kadınlardaki saçlı deri tutulum oranı ise %95,23 (20/21) idi. Saptanan bu oranların yüksek ancak mevcut verilerle uyumlu olduğu görüldü. Bu yksekliliğin sebebi de araştırma kapsamındaki kadın cinsiyete sahip hasta oranının fazlalığına bağlandı.

AA'da en sık görülen sa dökülmesi tipinin yama tipi dökülme olduğu kabul edilir (73,84,87). Thomas ve ark. (18) 71 AA hastasının %84,5'inde, Kılınç ve ark. (15) 110 AA hastasının %57,3'ünde, Seyrafi ve ark. (197) 123 AA hastasının %43,9'unda yama tipi dökülme bildirmişlerdir. Gönül ve ark. (75) 132 AA hastasını kapsayan çalışmasında, 118 olgunun (%85,7) yama tipinde olduğunu, bunların 62'sinin (%46,9) multipl, 56'sının (%42,4) tek yama tipi lezyon bulundurduğunu bildirmiştir. Kasumagic-Halilovic (13) ise tek yama klinik tipi oranını %22,9, multipl yama tipi oranını ise %62,8 olarak tespit etmiştir. Araştırmamızda ofiyazisli bir olgu dışındaki diğer tüm olguların lezyonları (%96,4) yama tipinde ortaya çıkmış ve hiçbirinde yaygın hastalık gelişmemişti. Otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalığı grubundaki olgularda lezyonların sayısına bakıldığında, multipl yamaların NOİTH grubunda; tek yama lezyonların ise OİTH grubundaki hastalarda daha fazla geliştiği (sırasıyla %71,4; %52,4) dikkati çekti. Bu bulgumuz NOİTH'ye sahip olanlarda multipl lezyon gelişiminin daha fazla oranda görüleceğini akla getirmektedir. Diğer yandan otoimmün bir tiroid hastalığının varlığında yine AA hastalarının en az yarısında tek lezyon oluşacağını düşündürtmektedir. Bu kanımızın da başka araştırmalarda ortaya konulan sonuçlarla desteklenmesi gerekmektedir.

Tiroid hastalıklarında tiroid fonksiyonu bozukluklarına bağlı şekilde gelişen bir takım tırnak değişiklikleri eşlik edebilmektedir. Hipertiroidinin en sık nedenlerinden biri olan Graves hastalığında tırnaklar yumuşak ve parlaktır, hızlı büyürler ancak çok kırılğandırılar (53,202). GH için patognomonik olmasa da en önemli tırnak bulgularından biri distal onikoliz (plummer tırnağı) olup hastalığa %5 oranında eşlik eder (53,54,202). Hipotiroidi ve diffüz guatr ile karakterize HT'inde de çeşitli tırnak bulguları görülür. Tırnaklar ince, kırılğan, çizgili olup yavaş büyürler. Sıklıkla GH'lerde rastlanan onikoliz HT hastalarında da görülebilir (53).

Araştırmamız kapsamında incelenen olgular tırnak bulguları bakımından değerlendirildiğinde %46,8 longitudinal çizgilenme, %39,8 tırnaklarda incelme ve %39,6 tırnaklarda kolay kırılma dikkati çekti. Hiçbir sağlıklı gönüllüde rastlanmayan onikoliz bulgusunun tiroid hastalarındaki görülme oranı %12,9 idi. Oranlar hastalık gruplarından Graves ve HT hastalarında benzer şekilde sırasıyla %14,3 ve %14,8 olarak saptandı. İlginç şekilde NOİTH grubu hastalardaki oranı %15,1 idi. Bu durum muhtemelen hastaların tanısı eskiden konmuş ve uzun süredir hastalığa sahip olan daha ileri yaştaki bireylerden oluşmasıyla açıklanabilir.

AA %7-66 arasında değişen oranlarda tırnakların etkilendiği; pitting, trakionişi, beau çizgisi, onikoreksiz, tırnakta kalınlaşma ve incelme ile onikoliz gibi tırnak bozukluklarının eşlik edebildiği bir hastalıktır (16,75,81,84,90,144). Yurt dışından bildirilen çalışmalarda AA hastalarında tırnak tutulumu %10,5-20 arasında değişen oranlarda (18,69,81), ülkemizden bildirilenlerde ise %9 ile %18,2 oranındadır (15,75). Tırnak bulgularından AA'ya en sık eşlik edeni pittingdir (84). Bu bulgu AA dışında sıklıkla psoriasis, egzamalar ve liken planus gibi diğer dermatolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği gibi sağlıklı insanlarda da bulunabilir (65,145). AA hastalarındaki pitting görülme oranı çeşitli çalışmalarda %7,2-11,4 arasında değişmiştir (18,69,81). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da AA hastalarında en sık pitting bulgusuna rastlanmış ancak görülme oranları bildirilmemiştir (15,75). Çalışmamızda 28 AA hastasının %67,9'unda tırnak bulgusu tespit edilmiştir. Bu oran literatürdeki bilgilere göre oldukça yüksektir. Pitting ise araştırmamızda %10,7'lik bir oranla tamamı öyküsünde AA saptanan hastaları kapsayacak şekilde 4. en sık görülen tırnak bulgusu olmuştur. Ancak görülme yüzdesi bakımından değerlendirildiğinde yapılan başka çalışmalardaki pittingin görülme oranlarıyla (69,81) uyumludur. Araştırmamızda AA hastalığına eşlik eden en sık tırnak bulguları ise sırasıyla longitudinal çizgilenme, kolay kırılma ve incelme ile onikoliz olmuştur ve bu tırnak bulgularının görülme oranları başka çalışmalardaki oranlara (18,69) göre oldukça yüksek saptanmıştır. AA hastalarında literatür bilgilerinden farklı şekilde saptanan bu verilerin eşlik eden tiroid hastalığına, AA hasta sayımızın az olmasına ve vakaların AA hastalıklarının büyük oranda öykülerinde pozitif olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırma kapsamında incelenen hastalarda rastlanan AA'da en fazla karşılaşılan kötü prognostik faktörler otoimmün bir hastalığın varlığı, İkincisi ise onikodistrofi idi. Üçüncü sıklıkla karşılaşılan kötü prognostik faktör ise öz ve soy geçmişlerinden elde edilen bilgi olarak atopi öyküsü ve aile öyküsü müspetliği oldu. Ayrıca otoimmün tiroid hastası grubundakiler daha fazla çeşit ve yüksek oranda kötü prognostik faktör bulunduruyordu. Bu anlamda nonotoimmün grupta bulunan hastaların %71,4'ünde bir veya daha fazla çeşitte kötü prognostik faktör varken otoimmün gruptaki hastaların tamamında en az bir veya daha fazla kötü prognostik faktör vardı. Beş yıldan daha uzun hastalık süresine sahip olanların tamamı ile bir vakada gelişmiş olan ofiyazis kliniğinden oluşan diğer kötü prognostik faktörler sadece OİTH grubunda bulunuyordu.

AA'lı hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda ortaya konan bu kötü prognostik faktörler tiroid hastalığı perspektifinden bakıldığında da aynı kanıyı vermekte dolayısıyla OİTH'na sahip olan vakaların NOİTH'ye sahip AA olgularına göre daha uzun süreli ve tedaviye dirençli hastalardan oluşacağı düşüncesini desteklemektedir.

Kötü prognostik faktör bakımından tırnak bulgularının incelendiği araştırmalardan Nanda ve ark. (95)'nin çocuk hasta grubundaki çalışmasında, şiddetli hastalığı olan AA'lı çocuklarda tırnak bozukluklarının daha sık gözlenebileceği ortaya konmuştur. Araştırmamızda tırnak tutulum oranı fazla bulunmasına rağmen AA'lı olguların hiçbirisinde şiddetli hastalık tespit edilmemiştir. Dolayısıyla araştırmamızdaki tırnak tutulum yüksekliği yetişkin gruptan hasta seçimine ve olgularımızın hepsinin de bir tiroid hastalığına sahip olmasıyla ilişkili olabilir.

Araştırmada AA'lı hastaların atopik dermatit, astım ve alerjik rinit gibi atopik hastalıklarının varlığı sorgulandığında %32,1'inin bu kötü prognostik faktörlerden herhangi birine sahip oldukları dikkati çekti. Literatürde AA'ya %10-60 arasında değişen oranlarda atopik hastalığın eşlik edebileceği belirtilmekte ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında atopik hastalıkların AA'lılarda daha sık görüleceği ve şiddetli seyredebileceği kabul edilmektedir (74;81;93-96). Konuyla ilişkili araştırmalarda Nanda ve ark. (95), 215 AA'lı çocuk hastanın %24,7'sinde atopik

hastalıklardan herhangi birinin bulunduğunu göstermiş ancak bu oranın kontrol grubundan farklı olmadığını ve AA başlangıç yaşı, hastalık şiddeti ile atopi arasında herhangi bir ilişki gözlememiştir. Goh ve ark. (74) 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada herhangi bir atopik hastalığın AA'ya eşlik etme oranı %46 olarak belirtilmiş ve AA'nın erken başlangıç yaşıyla atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin mevcut olduğunu bildirmiştir. Chu ve ark. (12) 4334 Tayvanlı AA hastasını içeren çalışmasında, hastaların %24,9'unda atopik bir rahatsızlık bulunduğunu bunların %5'nin atopik dermatit, %5,7'sinin astım, %14,3'ünün alerjik rinitli olduğunu bildirmişler; AA'sı 10 yaş öncesinde başlayan olguların atopik dermatit ile ilişkisinin bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda OİTH grubundaki atopi oranı (%38,1) literatürle uyumlu ancak NOİTH grubundakine (%14,3) göre anlamlı olmasa da yüksektir. Bu bulgumuz otoimmüitenin atopi riskini arttıran bir faktör olabileceğini akla getirmektedir.

Araştırmamız AA hasta serilerinde yapılmış diğer çalışmalarda ortaya konduğu üzere tiroid hastalığının yüksek olduğunu vurgular tarzda tiroid hastalığı perspektifinden bakıldığında da AA'nın sıklığının arttığını göstermektedir. Bununla beraber OİTH'na sahip hastalarda, AA yanında KÜ, vitiligo, psöriyazis gibi diğer otoimmün etiyolojiye sahip olduğu düşünülen dermatolojik hastalıkların hem hastaların kendilerinde hem de yakınlarında arttığını göstermiştir. Bu nedenle otoimmün tiroid hastalarının kendilerinin ve aile bireylerinin diğer otoimmün kökenli dermatolojik hastalıklar bakımından ayrıntılı araştırmaları önemlidir. Dolayısıyla bu hasta grubuna multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

6. SONUÇLAR

OİTH ve AA etyopatogenezlerinde otoimmün mekanizmaların yer aldığı, birliktelikleri çeşitli defalar gösterilmiş hastalıklardır. İki hastalık arasında bulunan ilişki çoğunlukla AA hasta serileri üzerinde yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. OİTH serilerinde veriler yetersizdir. Otoimmün tiroid hastalarında eşlik eden AA hastalığının sıklığının, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesinin amacıyla planlanan bu çalışmada;

1. 550 otoimmün tiroid hastası, 126 otoimmün olmayan tiroid hastası ve 100 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 776 birey incelenmiştir.
2. Olguların %88'ini kadın, %12'si erkeklerden oluşmuştur.
3. Araştırma kapsamında OİTH grubundaki hastalarda iki farklı otoimmün tiroid hastalığı ile karşılaşılmış ve bunların 473'ünü (%86) HT, 77'sini (%14) GH oluşturmuştur.
4. Araştırmada 676 tiroid hastasında 28 olguda (%4,1) muayene ya da öyküsünde AA saptanırken, sağlıklı gönüllülerde hiç AA hastası tespit edilmemiştir.
5. Tiroid hastalığı kendi içinde değerlendirildiğinde AA'nın NOİTH grubunda görülme oranı %5,6, OİTH grubunda görülme oranı %3,1 olarak saptanmıştır.
6. AA, 24 hastada öyküde, 4'ünde de tarama esnasında tespit edilmiştir. Tarama esnasında tespit edilen AA hastalarının tümü HT hastasıyken öykülerinde AA belirlenenlerin 15'i HT, 2'si GH ve 7'si de NOİTH hastası olmuştur.
7. AA, hastaların %75'inde tiroid hastalığından,%71,4'ünde de OİTH'dan önce başlamış olduğundan, hem genel olarak tiroid hastalarında hem de otoimmün tiroid hastalarında AA hastalığının tiroid hastalığından daha erken başlayacağı kanısına varılmıştır.

8. Araştırma kapsamındaki olgular eşlik eden diğer hastalıklar bakımından incelendiğinde; OİTH grubunda yer alan AA hastalarında daha fazla sayı ve çeşitlilikte eşlik eden başka bir hastalığa rastlanmıştır. Bu ek bir hastalığı bulunan AA olgularının eşlik edebilecek diğer hastalıklar ağısından daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini dışündürmektedir.
9. İlk kez OİTH, NOİTH ve AA ile vitiligo birlikteliğinin ele alındığına inandığımız bu araştırmada tespit edilen oranlar literatür verileriyle uyumlu şekilde ortaya çıkmıştır.
10. Çalışma kapsamında incelenen hastaların soy geçmişlerinde sırasıyla; tiroid hastalığı, vitiligo, AA ve psöriyazisin takip ettiği görölmüştür. AA olgularının soy geçmişlerinde de en sık eşlik eden hastalığın tiroid hastalığı olduğu bunu sırasıyla psoriasis, vitiligo ve AA'nın takip ettiği göröldü.
11. Araştırmada incelenen hastaların alopesik lezyonların yerleşim bölgelerine bakıldığında, tüm olgularda saçlı deri tutulum oranı %90,5, kadın olgularda ise %95,23 oranında saptanmıştır.
12. AA hastalarından biri hariç tümünün yama tipi lezyonlara sahip olduğu tespit edilen araştırmada multipl yamaların NOİTH grubunda, tek yama lezyonlarının ise OİTH grubundaki hastalarda daha fazla geliştiği dikkati çekmiştir.
13. AA hastalarında en fazla tırnak bulguları sırasıyla longitudinal çizgilenme, incelme, kolay kırılma, onikoliz ve pitting olmuştur. Bu bulgulardan pitting hariç diğerlerinin görölme oranları literatüre kıyasla oldukça yüksek saptanmıştır. Tırnak bulguları bakımından tespit edilen bu farklılık AA hastalarında belirlenen tırnak bulgularına göre hastaların bir tiroid hastalığı veya başka hastalıklar ağısından da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.
14. Olgular kötü prognostik faktör bakımından değerlendirilmiş ve Otoimmün grupta otoimmün olmayan gruba kıyasla daha fazla sayı ve çeşitte kötü prognostik faktör varlığı tespit edilmiştir. Kötü prognostik faktörlerden ofiyazis klinik tipi ve uzun hastalık süresinin de sadece otoimmün grupta bulunduğu

saptanmıştır. Otoimmünite muhtemelen başka bir kötü prognostik faktör riskini arttırmakta, AA hastalık süresini uzatmaktadır.



7. KAYNAKLAR

- (1) Ceyhan BO, Ozgen G. Otoimmün tiroid hastalıkları. *Türkiye klinikleri journal endocrin-special topics* 2010;3(2):18-23.
- (2) Sgarbi JA, Maciel RMB. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Arg Bras Endocrinol Metab* 53[1]. 2009. Ref Type: Abstract
- (3) Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T, Ban Y, Chistiakov DA, Frydecka I, et al. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Gene polymorphisms and Autoimmune Thyroid disease: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3162-70.
- (4) Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic Endocrine Disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 suppl 2):226-37.
- (5) Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morvan C, Lambert D. Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122(6-7):413-6.
- (6) Dogra A, Dua A, Singh P. Thyroid and skin. *Indian J Dermatol* 2006;51(2):96-9.
- (7) Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119(8):636-40.
- (8) Nilgun B. Kronik tiroiditler. In: Erdogan G, editor. *Kologlu endokrinoloji temel ve klinik*. 2 ed. 2005. p. 270-4.
- (9) Yazıcı AC, Adıguzel U, Yıldırım O, Ustunsoy D, Baz K, İkizoglu G. Alopesi Areata Hastalarında Lens ve Fundus Muayene Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:140-5.
- (10) Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *International Journal Of Dermatology* 2002;41(3):189-90.
- (11) Alexis AF, Duddasubrahmanya A, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *Eur J Dermatol* 2004;14:364-70.

- (12) Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwnag CYaal. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: The importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:949-56.
- (13) Halilovic-Kasumagic E. Thyroid Autoimmunity in Patients with Alopecia Areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16(3):123-5.
- (14) Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:356-9.
- (15) kılınç I, Alper S, Ceylan C, Ünal İ. Alopesi areatalı olgularda hasta profili: Bir retrospektif çalışma. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41(1):25-7.
- (16) Kurtev A, Illiev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *International Journal Of Dermatology* 2005;44:457-61.
- (17) Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, Al-Muzairai I. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002;19(6):486-91.
- (18) Thomas EA, Kadyan RS. Alopecia areata and autoimmunity: A clinical study. *Indian J Dermatol* 2008;53(2):70-4.
- (19) Szymborska M, Staroszczyk B. Thyroiditis in children. Personal observations. *Med Wieku Rozwoj* 4[4], 383-391. 2000. Ref Type: Abstract
- (20) Sayınalp S. Tiroid hastalıklarına giriş. In: Ilicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S, editors. *iç hastalıkları*. 2 ed. Ankara: Gunes; 2003. p. 2101-516.
- (21) Guyton AC, Hall JE. *textbook of medical physiology*. 11 ed. Elsevier saunders; 2006.
- (22) Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 3 ed. Ankara: Gunes; 2001.
- (23) Kierszenbaum AL. *Histology and cell biology*. 2006. Ankara, palme. *Histoloji ve hucre biyolojisi patolojiye giris*. Demir, R. Ref Type: Edited Book

- (24) Kologlu S, Erdogan G. Genel gorus ve bilgiler. In: Erdogan G, editor. Kologlu endokrinoloji temel ve klinik. 2 ed. Ankara: MN Medikal-Nobel; 2005. p. 155-72.
- (25) Jameson JL, Weetman AP. Disease of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16 ed. 2005. p. 2067-238.
- (26) Özata M. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet. 2 ed. istanbul: istanbul tıp kitabevi; 2011.
- (27) gardner DG, Shoback D. Greenspan's basic clinical endokrinology. 8. 2009. Ankara, gunes. greenspan's temel ve klinik endokrinoloji. Arslan, M. Ref Type: Edited Book
- (28) Erbas T. endokrinoloji hormon fizyolojisi. In: Yasavul U, editor. Hacettepe iç hastalıkları kitabı. 1 ed. Ankara: hacettepe universitesi yayımları; 2003. p. 413-543.
- (29) Schiefer R, Fatourech V. Laboratory diagnosis of thyroid disease. In: Heymann WR, editor. Thyroid disorders with cutaneous manifestations. 2008. p. 23-36.
- (30) Güllü S. tiroksikozlar. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, editors. İç Hastalıkları. 2 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p. 2193-210.
- (31) Neyzi O, Ertuğrul T. pediatri. 4 ed. istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
- (32) Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. J Allergy Clin Immunol 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S226-S237.
- (33) Haddad G, Kaufman S. Classification and epidemiology of thyroid disease. In: Heymann WR, editor. Thyroid disorders with cutaneous manifestations. 2008. p. 13-22.
- (34) Adalar N. tiroid hastalıkları. In: Yasavul U, editor. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı.ankara: hacettepe üniversitesi yayımları; 2003. p. 427-49.
- (35) chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. Journal of Autoimmune Diseases 2005;2(1):1-21.

- (36) lacka K, maciejewski A. Current view on the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis(Hashimoto's disease). Pol Merkur Lekarski 30[176], 132-138. 2011. Ref Type: Abstract
- (37) Brent GA. Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease. thyroid 2010;20(7):755-61.
- (38) DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 5 ed. philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
- (39) Burek CL, Talor MV. Environmental Triggers Of autoimmune Thyroiditis. J Autoimmun 2009;33(3-4):183-9.
- (40) Duntas LH. Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. J clin Endocrinol Metab 2010;95(12):5180-8.
- (41) Başkal N. Kronik tiroiditler. In: Erdogan G, editor. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. Ankara: MN Medikal Nobel; 2005. p. 270-4.
- (42) Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differencesin autoimmune disease from a pathological perspective. Am J Pathol 2008;173:600-9.
- (43) Yıldız BO. Tiroiditler. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal İ, editors. İç Hastalıkları. 2 ed. ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p. 2217-21.
- (44) Özata M, Yöner A. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. 1 ed. istanbul: istanbul medikal yayıncılık; 2006.
- (45) Güllü S. Tiroiditler. In: Özata M, editor. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 2 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. p. 165-76.
- (46) Alagöl MF. Tirotoksikoz. In: Erdoğan G, editor. Koloğlu Endokrinoloji temel ve klinik. 2 ed. ankara: MN medikal nobel; 2005. p. 229-41.
- (47) Şahin M. tirotoksikoz. In: Özata M, editor. endokrinoloji metabolizma ve diyet. 2 ed. istanbul: istanbul tıp kitabevi; 2011. p. 143-51.
- (48) Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. Horm Metab Res 2011;43(3):200-4.

- (49) Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. 3. 2006. ankara, Güneş Kitabevi LMT. ŞTİ.Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı. Aral, Y. Ref Type: Edited Book
- (50) Tomer Y. genetic, susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. thyroid 2010;20(7):715-25.
- (51) Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, Soliman M, DeGroot LJ. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population. J clin Endocrinol Metab 80[1], 41-45. 1995. Ref Type: Abstract
- (52) McPhee SJ, Ganong WF. Pathophysiology of disease An Introduction to Clinical Medicine. 5 ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006.
- (53) Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. J Am Acad Dermatol 2003;48(5):641-59.
- (54) Artantaş Ş, Gül Ü, Kılıç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. European Journal of Internal Medicine 2009;20:158-61.
- (55) Karıncaoglu Y. Kıl folikülünün anatomisi. Türkiye klinikleri journal 2006;2(52):1-4.
- (56) Serdaroglu S, Oguz O. Sac hastalıkları. In: Tuzun Y, Gurer MA, Serdaroglu S, Oguz O, Aksungur VL, editors. Dermatoloji. 3 ed. istanbul: Nobel; 2008. p. 1295-344.
- (57) Wolff H. Disease of hair. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-falco's dermatology. 3 ed. Germany: 2009. p. 1029-59.
- (58) Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. Physiological reviews 2001;81(1):449-94.
- (59) Cotsarelis G, Botchkarev V. Disorders of the hair and nails. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7 ed. 2008. p. 739-49.

- (60) Uksal U. normal saçın yapısı ve bakımı. *Turkiye klinikleri journal cosmetology* 2004;5(2):47-9.
- (61) Coskun BK, Cicek D. Kıl folikülünün biyolojisi. *Turkiye klinikleri journal* 2006;2(52):5-12.
- (62) Sinclair RD, Banfield CC, Dawber RPR. *Handbook of diseases of the hair and scalp*. 1 ed. 1999.
- (63) Nakamura M, Sundberg JP, Paus R. Mutant laboratory mice with abnormalities in hair follicle morphogenesis, cycling, and/or structure: annotated tables. *Experimental dermatology* 2001;10(6):369-90.
- (64) Miller SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *The journal of investigative dermatology* 2002;118(2):216-25.
- (65) Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd ed ed. St. Louis, Mo.: Mosby/Elsevier; 2008.
- (66) Burns T. *Rook's textbook of dermatology*. 8. ed ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
- (67) Hon KL, Leung AK. Alopecia areata. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011 May;5(2):98-107.
- (68) Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatoven APA* 2011;20(4):191-8.
- (69) Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996;35(1):22-7.
- (70) Balevi Ş. alopesi areata. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;2(31):15-8.
- (71) Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011 Dec;20(4):191-8.
- (72) Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Australasian Journal of Dermatology* 2000;41:213-8.
- (73) Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-66.

- (74) Goh CL, 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. *JEADV* 2006;20:1055-60.
- (75) Gonul M, Gul U, Piskin E, Cakmak SK, Soylu S, Kılıc A, et al. Alopesi areatalı hastaların geriye dönük değerlendirilmesi. *turkish journal of dermatology* 2011;5(2):43-7.
- (76) Hernandez MJG, Pichardo RA. Multivariate analysis in alopecia areata: risk factors and validity of clinical forms. *Arch Dermatol* 1999;135(8):998-9.
- (77) Kasumagic-Halilovic E. thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16(3):123-5.
- (78) Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Anul H, Baykal C. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *JEADV* 2008;22:977-81.
- (79) Özden MG, Bayramoğlu NE, Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Çocukluk çağı alopesi areata hastalarının klinik özellikleri ve seyri. *turkish journal of dermatology* 2010;4:60-5.
- (80) Shellow WVR, Edwards JE, Koo JYM. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *International Journal Of Dermatology* 1992;31(3):186-9.
- (81) Tan E, Tay YK, Goh CL, Giam YC. The pattern and profile of alopecia areata in singapore-a study of 219 Asians. 2002. Report No.: 41.
- (82) Colombe BW, Price VH, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 33[5 Pt 1], 757-764. 1995. Ref Type: Abstract
- (83) Cole GW, Hfrzunger D. Alopecia Universalis in Identical Twins. *Int J Dermatol* 1984;23(4):283.
- (84) Alkhalifah 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.

- (85) Lu W, Shapiro J, Yu M, Barekattain A, Lo B, Finner A, et al. Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2006;8(14):1-19.
- (86) Kavak A, Baykal C, Ozarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000;39(8):589-92.
- (87) McDonagh AJ, Messenger AG. Alopecia areata. *Clin Dermatol* 2001;192(2):141-7.
- (88) Hacham-Zadeh S, Brautbar C, Cohen CA, Cohen T. HLA and alopecia areata in Jerusalem. *Tissue Antigens* 1981;18(1):71-4.
- (89) Kianto U, Reunala T, Karvonen J, Lassus A, Tiilikainen A. HLA-B12 in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1977;113(12):1716.
- (90) Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007;46:121-31.
- (91) Sundberg JP, Silva KA, Li R, Cox GA, King LE. Adult-onset Alopecia areata is a complex polygenic trait in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2004;123(2):294-7.
- (92) Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Gilliam TC, et al. Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 2007;80(2):316-28.
- (93) Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatologic Therapy* 2011;24:337-47.
- (94) Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(4):581-91.
- (95) Nanda A, Al-Fuzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002;19(6):482-5.
- (96) Xiao FL, Yang S, Liu JB, He PP, Yang J, Cui Y, et al. The epidemiology of childhood alopecia areata in China: a study of 226 patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23(1):13-8.
- (97) Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven Sva. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor

- for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol* 2007;127(11):2539-43.
- (98) Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Serum levels of total immunoglobulin e in patients with alopecia areata: relationship with clinical type of the disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14(3):149-52.
- (99) Przybilla B, Ring J, Völck M. Total IgE levels in the serum in dermatologic diseases. *Hautarzt* 37[2], 77-82. 1986. Ref Type: Abstract
- (100) El Darouti M, Marzouk SA, Sharawi E. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:305-7.
- (101) Elston DM, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:101-6.
- (102) Kilic SS, Ersoy F, Sanal Ö, Türkbay D, tezcan İ. Alopecia Universalis in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. *Pediatric Dermatology* 1999;16(4).
- (103) Gilhar A, Pillar T, Assay B, David M. Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice. *Br J dermatol* 1992;126(2):166-71.
- (104) McElwee KJ, Hoffmann R, Freyschmidt-Paul P, Wenzel E, Kissling S, Sundberg JP, et al. Resistance to alopecia areata in C3H/HeJ mice is associated with increased expression of regulatory cytokines and a failure to recruit CD4+ and CD8+ cells. *J Invest Dermatol* 2002;119(6):1426-33.
- (105) Perret C, Wiesner-Menzel L, Happle R. Immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1984;64(1):26-30.
- (106) Ranki A, Kianto U, Kanerva L, Tolvanen E, Johansson E. Immunohistochemical and electron microscopic characterization of the

- cellular infiltrate in alopecia (areata, totalis, and universalis). *J Invest Dermatol* 1984;83(1):7-11.
- (107) Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol* 2002;138(7):916-22.
- (108) McElwee KJ, Boggess D, Ing LE, Sundberg JP. Experimental induction of alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts. *J Invest Dermatol* 1998;111(5):797-803.
- (109) Paus R, Slominski A, Czametzki BM. Is Alopecia Areata an Autoimmune-Response Against Melanogenesis-Related Proteins, Exposed by Abnormal MHC Class I Expression in the Anagen Hair Bulb? *Yale Journal of Biology and Medicine* 1994;66:541-54.
- (110) Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and Other Mediators in Alopecia Areata. *Mediators Inflamm* 2010;2010:928030.
- (111) Kuwano Y, Fujimoto R, Watanabe va. "Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata. *British Journal of Dermatology* 2007;157(3):466-73.
- (112) Botchkarev VA. Neurotrophins and Their Role in Pathogenesis of Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8(2):195-8.
- (113) Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol* 1996;76(6):421-3.
- (114) Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2000;114(1):112-6.
- (115) Kalish RS. Clues from Alopecia Areata on the Role of Neuropeptides in the Initiation of Autoimmunity. *Journal of Investigative Dermatology* 2007;127:1289-91.

- (116) Gilhar A, Kalish R. Alopecia Areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:64-9.
- (117) Meyronet D, Jaber K, Gentil-Perret A, Cambazard F, Misery L. Decreased CGRP staining in alopecia areata. *Br J dermatol* 2003;149:422-4.
- (118) Rossi R, del bionco E, Isolani Deal. Possible involvement of neuropeptidergic sensory nerves in alopecia areata. *Neuroreport* 1997;24(8):1135-8.
- (119) Daly TJ. Alopecia areata has low plasma levels of the vasodilator/immunomodulator calcitonin gene-related peptide. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1164-5.
- (120) Siebenhaar F, Sharov AA, Peters EM, Sharova TY, Syska W, Mardaryev ANva. Substance P as an Immunomodulatory Neuropeptide in a Mouse Model for Autoimmune Hair Loss (Alopecia Areata). *Journal of Investigative Dermatology* 2007;127:1489-97.
- (121) Nagai H, Oniki S, Oka M, Horikawa T, Nishigori C. Induction of cellular immunity against hair follicle melanocyte causes alopecia. *Arch Dermatol Res* 2006;298:131-4.
- (122) Tobin Dj, Fenton DA, Kendall MD. Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1990;94(6):803-7.
- (123) Trautman S, Thompson M, Roberts J, Thompson CT. Melanocytes: a possible autoimmune target in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(3):529-30.
- (124) Brauner GJ, Goodheart HP. Dermatologic care behind bars. *J Am Acad Dermatol* 1988;18((5 Pt 1):1066-73.
- (125) Güleç AT, Tanrıverdi N, Dürü Ç, Saray Y, Akçalı C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43:352-6.

- (126) hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. Helicobacter pylori infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol* 2009;19(5):431-44.
- (127) Rodriguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(1):137-9.
- (128) Cho M, Cohen PR, Duvic M. Vitiligo and alopecia areata in patients with human immunodeficiency virus infection. *Southern Medical Journal* 1995;88(4):489-91.
- (129) Sundberg JP, Silva KA, Zhang W, Sundberg BA, Edwards K, King LE, et al. Recombinant human hepatitis B vaccine initiating alopecia areata: testing the hypothesis using the C3H/HeJ mouse model. *Vet Dermatol* 2009;20(2):99-104.
- (130) Garcia-Hernandez MJ, Ruiz-Doblado S, Rodriguez-Rey EM, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999;26(10):625-32.
- (131) Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 2012;77:296-8.
- (132) Van der Steen P, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Derm Venereol* 1992;72(4):279-80.
- (133) Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003;44(5):374-81.
- (134) Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5):824-44.
- (135) McElwee KJ, Niiyama S, Freyschmidt-Paul P, Wenzel E, Kissling S, Sundberg JP, et al. Dietary soy oil content and soy-derived phytoestrogen genistein increase resistance to alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *Exp Dermatol* 2003;12(1):30-6.

- (136) Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatologic Therapy* 2011;24:348-54.
- (137) Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999;38(suppl 1):19-24.
- (138) Price VH. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8:207-11.
- (139) Sato-kawamura M, Aiba S, Tagami H. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis. *Dermatology* 2002;205:367-73.
- (140) Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata updatePart II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:191-202.
- (141) Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:85-93.
- (142) Rebora A. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp: a new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis--a reply. *Dermatology* 2003;207(3):339.
- (143) Oğuz O, Serdaroglu S, Kalaycıyan A, Antonova M. Alopesi Areatada Klinik Bulguların ve Saç Dökülmesi Sekillerinin Klinik Seyir ile İlişkisi . *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:145-9.
- (144) Serarslan G, Savas N, Yenin JZ. Is atopy and autoimmunity more prevalent in patients with alopecia areata? A comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011.
- (145) Jadhav VM, Mahajan PM, Mhaske CB. Nail pitting and onycholysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(6):631-3.
- (146) Whiting DA. Histopathologic Features of Alopecia AreataA *New Look*. *Arch Dermatol* 2003;139:1555-9.
- (147) Lady C, David A. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic:Why is it important to the clinician? *Dermatologic Therapy* 2011;24:369-74.

- (148) Todes-Taylor N, Turner R, Wood GS, Stratte PT, Morhenn VB. T cell subpopulations in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1984;11(2 pt 1):216-23.
- (149) Peckham SJ, Sloan SB, Elston DM. Histologic features of alopecia areata other than peribulbar lymphocytic infiltrates. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:615-20.
- (150) Ito T. Advances in the management of alopecia areata. *Journal of Dermatology* 2012;39:11-7.
- (151) Inui S, Nakajima T, Itami S. Coudability hairs: a revisited sign of alopecia areata assessed by trichoscopy. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:361-5.
- (152) Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull Seal. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:242-6.
- (153) MacDonald H, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J dermatol* 2003;149:692-9.
- (154) Inui S, Nakajima T, Itami S. Scalp dermoscopy of androgenetic alopecia in people Asian. *J Dermatol* 2009;36:82-5.
- (155) Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008;47:688-93.
- (156) Alkhalifah A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3):473-91.
- (157) Noris D. Alopecia areata: Current state of knowledge. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1):16-7.
- (158) Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2011;4:107-15.

- (159) Hordinsky MK. Medical Treatment of Noncicatricial Alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:51-5.
- (160) Aktaş E, Aykol D. Alopesi Areatada Tedavi Yaklaşımları. *türkderm* 2004;39:20-7.
- (161) Lebwohl M. New treatments for alopecia areata. *The Lancet* 1997;349:222-3.
- (162) Abel E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. *Br J Dermatol* 1973;88:55-9.
- (163) Alkhalifah A. Topical and intralesional therapies for alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2011;24:355-63.
- (164) Garg S, Messenger AG. Alopecia Areata: Evidence-Based Treatments. S Garg and A G Messenger 2009;28:15-8.
- (165) Mancuso G, Balducci A, Casadio Ceal. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol* 2003;42:572-5.
- (166) Galbraith GM, Thiers BH. In vitro suppression of human lymphocyte activity by minoxidil. *Int J Dermatol* 1985;24:249-51.
- (167) Fiedler-Weiss VC. Potential mechanisms of minoxidil-induced hair growth in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:653-6.
- (168) Dombrowski NC, Bergfeld WF. Alopecia areata: What to expect from current treatments. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* 2005;72(9):758-68.
- (169) Ross E, Shapiro J. Management of hair loss 2005; 23: 227-243. *Dermatol Clin* 2005;23:227-43.
- (170) McMichael A, Henderson RL Jr. Topical sensitizers in alopecia areata. *Dermatol Nurs* 2004;16:333-6.

- (171) Coronel-Perez IM, Rodriguez-Rey EM, Camacho-Martinez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(4):481-5.
- (172) Vila OT, Camacho Martinez FM. Bimatoprost in the treatment of eyelash universalis alopecia areata. *Int J Trichology* 2010;2(2):86-8.
- (173) Das S, Ghorami RC, Chatterjee T, Banerjee G. Comparative assessment of topical steroids, topical tretinoin (0.05%) and dithranol paste in alopecia areata. *Indian J Dermatol* 2010;52(2):148-9.
- (174) rajiv M, Singh N. Bexarotene gel: a new topical therapy for alopecia areata. *Int J Trichology* 2010;2(1):66-7.
- (175) Peters EM, Botchkarev VA, Botchkareva N, Veal. Hair-cycle-associated remodeling of the peptidergic innervation of murine skin, and hair growth modulation by neuropeptides. *J Invest Dermatol* 2001;116:236-45.
- (176) Hordinsky MK, Ericson M. Autoimmunity: Alopecia Areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:73-8.
- (177) Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, Dubla-Berner M, Prusinska-Bratos M. Effects of psoralen-UV-A-Turban in alopecia areata. *Skinmed* 2006;5(2):64-8.
- (178) Al-Mutairi N. 308-nm Excimer Laser for the Treatment of Alopecia Areata. *American Society for Dermatologic Surgery* 2007;33(12):1483-7.
- (179) Ohtsuki A, Hasegawa T, Ikeda S. Treatment of alopecia areata with 308-nm excimer lamp. *Journal of Dermatology* 2010;37:1032-5.
- (180) Gundogan C, Greve B, Raulin C. Treatment of Alopecia Areata With the 308-nm Xenon Chloride Excimer Laser: Case Report of Two Successful Treatments With the Excimer Laser. *Lasers in Surgery and Medicine* 2004;34:86-90.
- (181) Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol* 2010;49(7):845-7.

- (182) Ait Ourhroui M, Hassam B, Khoudri I. Treatment of alopecia areata with prednisone in a once-monthly oral pulse. *Ann Dermatol Venereol* 137[8-9], 514-518. 2010. Ref Type: Abstract
- (183) Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):287-90.
- (184) Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006;212(4):361-5.
- (185) Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003;42(6):434-7.
- (186) Tosti A, Bellavista S, Lorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 55[3], 438-441. 2006. Ref Type: Abstract
- (187) Akhyani M, Farnaghi F, Seirafi H. The association between nuchal nevus flammeus and alopecia areata. *Dermatology* 2005;211:334-7.
- (188) Kiremitçi Ü, Kalaycıyan A, Şenocak M, Tuzun Y. Şarap lekesi işareti: Alopesi areata'da kötü prognoz göstergesi midir? *Dermatose* 2004;3:160-2.
- (189) Walker SA, Royhman S. A statistical study and consideration of endocrine influences. *J Invest Dermatol* 14[6], 403-413. 1950. Ref Type: Abstract
- (190) Cunliffe WJ, Hall R, Stevenson CJ, Weightman D. Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1969;81(12):877-81.
- (191) Polat M, Parlak AH, Şerefican B. Dermatoloji kliniğinde görülen alopesi areatalı hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010;25(2):86-90.
- (192) Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 33[9], 632-633. 1994. Ref Type: Abstract

- (193) Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Zavos C. Alopecia Areata, Primary Sclerosing Cholangitis, and Ulcerative Colitis: Autoimmunity and Apoptosis as Common Links? *Dig Dis Sci* 2007;52:1288-1292.
- (194) Vivier AD, Munro DD. Alopecia Areata, Autoimmunity, and Down's Syndrome. *British Medical Journal* 1975;1:191-2.
- (195) Güllü S. tiroid hastalarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. In: Erdogan G, editor. *Kologlu endokrinoloji temel ve klinik*. 2 ed. istanbul: MN medikal nobel; 2005. p. 173-99.
- (196) Al-Mutairi N, Eldin ON. clinical profile and impact on quality of life: seven years experience with patients of alopecia areata. *Indian J Dermatol venereol and leprology* 2011;77(4):489-93.
- (197) 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 Dermatology* 2005;5:11.
- (198) Leonhardt JM, Heymann WR. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin* 2002;20:473-81.
- (199) Prindaville B, Rivkees SA. Incidence of vitiligo in children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *International Journal Of Pediatric Endocrinology* 2011;1:18.
- (200) Müller SA, Winkelmann RK. ALOPECIA AREATA. AN EVALUATION OF 736 PATIENTS. *Arch Dermatol* 1963;88(3):290-7.
- (201) Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I. multipl autoimmune syndrome. *Maedica* 2010;5(2):132-4.
- (202) Jabbour SA, Miller JL. Endocrinopathies and the skin. *International Journal Of Dermatology* 2000;39(2):88-99.

8. ÖZGEÇMİŞ

Aynure ÖZTEKİN 1975 yılında Bartın'da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini Bartın'da tamamladı. 1991 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1998 yılında mezun oldu. 1998-2005 yılları arasında Bartın'da pratisyen hekim olarak, 2005-2007 yılları arasında Zonguldak karaelmas üniversitesi tıp fakültesi histoloji bölümünde araştırma görevlisi olarak çalıştı. Kasım 2007 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk annesidir.

