



Alopesi areata, vitiligo ve sağlıklı kontrollerde otolog serum deri testi pozitifliği

Positivity of autologous serum skin test in patients with alopecia areata and vitiligo and in healthy individuals

Münewver Güven, Aysel Gürler*, Fatma Gülru Erdoğan*, Özge Gündüz*

Bingöl Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Bingöl, Türkiye

*Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Otolog serum deri testi (OSDT), kronik otoimmün ürtiker tanısında kullanılan in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemi olup yapılması kolay ve ucuz bir testtir. OSDT pozitif kronik ürtikerlerde başta otoimmün tiroid hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların ve otoimmün belirteçlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Alopesi areata ve vitiligo patogeneğinde otoimmünitenin suçlandığı hastalıklardır. Çalışmamızda bu otoimmün hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde OSDT'yi değerlendirmek ve OSDT'nin pozitifliğine başta tiroid otoantikörleri olmak üzere diğer faktörlerin etkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Elli bir alopesi areata, 53 vitiligo hastası ve 51 sağlıklı gönüllüye OSDT uygulandı ve tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri (anti-Tg, anti-TPO) değerlendirildi.

Bulgular: OSDT pozitifliği alopesi areatalı grupta %64,7, vitiligoda %64,2, kontrol grubunda %45,1 oranlarında tespit edildi. OSDT pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmaya alınan gruplar içinde ve toplamda OSDT pozitifliği açısından yaş, anti-Tg, anti-TPO veya tiroid otoantikörlerinden biri ya da her ikisinin mevcudiyeti arasında bir ilişki tespit edilmedi. OSDT pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm gruplarda kadınlarda OSDT pozitiflik sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu ancak sadece alopesi areata grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan bütün kadınlarda erkeklere göre OSDT pozitiflikleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç: Alopesi areata, vitiligo ve sağlıklı kontrollerdeki yüksek pozitif OSDT oranlarının varlığı OSDT'nin sadece kronik ürtikerli hastalarda pozitiflik göstermediğinin bir belirticidir. Lojistik regresyon analiziyle alopesi areata ve kadın olmanın OSDT pozitifliğine sahip olma riskini anlamlı olarak yükselttiği gösterildiğinden OSDT pozitifliğinin alopesi areatalılarda otoimmün etiyolojisi ve kadınlarda otoimmün hastalıklara yatkınlığı gösteriyor olabileceği düşünülebilir. (Türkderm 2015; 49: 184-90)

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata, otolog serum deri testi, vitiligo

Summary

Background and Design: Autologous serum skin test (ASST), the best in-vivo test displaying in vitro basophil histamin releasing activity, is used in the diagnosis of chronic autoimmune urticaria. Besides, it is cheap and is easy to perform. It has been found that in ASST-positive chronic urticaria patients, autoimmune thyroid disease especially and other autoimmune diseases were more common and the level of autoimmune markers were higher compared to others. Autoimmunity is accused in the pathogenesis of alopecia areata and vitiligo. In this study, we assessed ASST results in healthy controls and those with autoimmune diseases, and aimed to explore the effects of thyroid autoantibodies and other factors in ASST positivity.

Materials and Methods: ASST was administered to 51 patients with alopecia areata, 53 patients with vitiligo and 51 healthy controls, and thyroid function tests and thyroid autoantibodies (anti-Tg, anti-TPO) were assessed.

Results: ASST was positive in 64.7% of patients with alopecia areata, 64.2% of those with vitiligo and in 45.1% of controls. There was no statistically significant difference between the groups in terms of ASST positivity. We observed that ASST positivity had no relationship with age, anti-Tg, anti-TPO and the presence of one or both autoantibody positivity. It was seen that the frequency of ASST positivity was higher in females than in men in all groups, but it was statistically significant in alopecia areata group only. Among the all study groups, the frequency of ASST positivity was statistically significantly higher in females than in men.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Münewver Güven, Bingöl Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Bingöl, Türkiye
Tel.: +90 505 862 81 18 E-posta: m_islamoglu@myynet.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.12.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.05.2014

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Conclusion: The high rates of ASST positivity in individuals with alopecia areata and vitiligo as well as in healthy control, indicate that ASST positivity does not solely exist in chronic urticaria patients. With logical regression analysis, it was shown that, having alopecia areata and being female significantly increase the risk of having ASST positivity. Therefore, we assume that ASST positivity might indicate the autoimmune etiology for alopecia areata and susceptibility to autoimmune diseases in female gender. (Türkderm 2015; 49: 184-90)

Key Words: Autologous serum skin test, vitiligo, alopecia areata

Giriş

Kronik idiyopatik ürtikerli (KİÜ) hastaların bir grubunda sirkülasyonda dermal mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptör FcεR1α'ya (%35-40) karşı, daha az sıklıkla da IgE'nin kendisine (%5-10) karşı histamin salgılatan IgG otoantikörleri tespit edilmiş ve bu gruba kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) adı verilmiştir¹⁻⁸. Otolog serum deri testi (OSDT), KOÜ tanısında kullanılan in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemi olup yapılması kolay ve ucuz bir testtir⁹.

KİÜ'lü hastalarda OSDT pozitiflik sıklığı, pozitiflik kriteri olarak farklı yöntemler kullanılmakla beraber %4,1 ile %82,1 arasında bildirilmektedir^{6,10,11}. Genel görüş KİÜ olmayan hastalarda ve sağlıklı kişilerde OSDT duyarlılığı olmayacağı yönünde olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda alerjik/nonalerjik astma ve rinitte, çoklu ilaç alerji sendromunda ve sağlıklı kontrollerde de OSDT pozitifliği gösterilmiştir ve sağlıklı kontrollerde OSDT pozitifliği %0 ile %55,55 arasında bildirilmiştir^{10,12-15}.

Bazı çalışmalarda KOÜ'lü hastalarda otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir. Otoantikoru olan kronik ürtikerlilerde tiroid otoantikörleri, otoantikör saptanamayan kronik ürtikerlilere göre daha yüksek saptanmıştır¹⁶⁻¹⁸. OSDT pozitif kronik ürtikerlilerde daha yüksek otoimmün hastalık ve diğer otoimmün hastalıkların otoantikörleri ile birliktelik gösterilmiştir⁶. Bu ilişkiden yola çıkarak bu çalışmada etiopatogenezinde otoimmünitenin olduğu ve otoantikörlerin gösterdiği dermatoloji polikliniklerinde sık karşılaştığımız alopesi areata (AA) ve vitiligo hastalarında ve sağlıklı kontrollerde OSDT pozitifliğini değerlendirmek ve bu pozitifliğe başta tiroid otoantikörleri olmak üzere diğer faktörlerin etkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2009-2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 18 yaşını doldurmuş 51 AA, 53 vitiligo hastası ile hiçbir dermatolojik yakınması ve bilinen otoimmün hastalığı olmayan 51 sağlıklı gönüllü alındı.

Değerlendirmeye alınan AA ile vitiligo hastalarının ve gönüllülerin yaşları, cinsiyetleri, lezyonlarının başlangıç lokalizasyonu, yaygınlığı, süresi, AA lezyonlardaki çekme testi pozitifliği, eşlik eden otoimmün hastalık öyküleri, ailede AA, vitiligo öyküleri kaydedildi. Bütün grupların tiroid fonksiyon testlerine (serbest T3, serbest T4, TSH) ve tiroid otoantikörlerine (antiTg, anti-TPO) bakıldı.

OSDT öncesi sistemik antihistaminik, kortikosteroid tedavi alanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan AA, vitiligo hastaları ile sağlıklı gönüllülerin OSDT sonuçları ve tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, TSH) ile tiroid otoantikörleri (antiTg, anti-TPO) sonuçları hasta takip formlarına kaydedildi. AntiTg=0,01-115 IU/ml, anti-TPO=0,01-34 IU/ml referans değerlerinin üstündeki değerler yüksek kabul edildi.

Hasta gruplarına ve sağlıklı kontrol grubuna OSDT uygulandı.

Çalışmaya katılanlardan antikoagülan içermeyen steril vakutainer tüpe

(düz tüp) 5 cc kadar venöz kan alındı. Bu kan oda sıcaklığında 30 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra 15 dakika süreyle 500 g de santrifüj ile serumları ayrıştırıldı. Bu hazırlanmış serumdan 50 µL (0,05 ml) bir insülin enjektörüne alınarak, ön kolun volar yüzüne intradermal olarak enjekte edildi. Negatif kontrol olarak %0,9 steril salin yine ön kolun volar yüzüne 5 cm aralıklarla 50 µL (0,05 ml) dozda intradermal enjekte edildi. Otuz dakika sonra değerlendirme yapıldı. Otuz dakika sonunda otolog serum enjekte edilen yerde, serum fizyolojik enjekte edilen yere göre oluşan eritemli papülün (ürtika plağı) çapı 1,5 mm ve üstünde ise OSDT pozitif kabul edildi.

İstatistikler için Statical Package for Social Sciences Version (SPSS) 16.0 programı kullanıldı. Analizler sonucunda p<0,05 değeri anlamlı, p>0,05 değeri anlamsız olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde ki-kare test, t-test, Mann-Whitney-U test ve Lojistik regresyon testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza 51 AA hastası (31 erkek, 20 kadın), 53 vitiligo hastası (22 erkek, 31 kadın) ve 51 sağlıklı kontrol (21 erkek, 30 kadın) olmak üzere 155 kişi alındı. Cinsiyetler karşılaştırıldığında her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,075).

Çalışmaya alınan AA'lı, vitiligo ve sağlıklı kontrollerin yaşlarının normal dağılıma uyduğu ancak gruplar arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (p=0,001*). AA (34,59±10,87) ile kontrol grubu (34,96±9,77) arasında yaş olarak fark görülmezken, vitiligo grubunun (43,85±14,89) yaş olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ileri yaşta olduğu görüldü.

AA'lı hasta grubu AA, alopesi totalis ve alopesi universalis olarak ayrıldığında hastaların 48'inde AA, 3'ünde alopesi universalis olduğu görüldü. Alopesi totalisli hasta tespit edilmedi. AA'lı grupta 48 kişiden 19'unda (%39,6) kenar aktivasyonu mevcutken (çekme testi; pozitif), 29'unda (%60,4) mevcut değildi. Üç alopesi universalisli hastanın çekme testi değerlendirilemedi.

AA'lı grupta hastalık süresinin ortanca değeri 2 ay (min-max:1-336ay). AA ve alopesi universalis tiplerinde hastalık süresi sırasıyla 2 ay (1-240 ay) ve 24 ay (3-336 ay) olarak saptandı. Alopesi universalisli grubun sayısının yetersiz olması nedeniyle hastalık süresi ile tipler arasında istatistiksel değerlendirilme yapılamadı. Ancak alopesi universalisli grubun AA'lı gruba göre daha uzun hastalık süresine sahip olduğu görüldü.

AA'lılarda hastalık başlangıç lokalizasyonu sağıl deri, sakal, kaş, kirpik olarak değerlendirilmiş olup sıklıkla başlangıç lokalizasyonu sağıl deri (%56,8), ikinci sırada sakal lokalizasyonu saptandı.

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

Vitiligolu grupta hastalık süresinin ortanca değeri 36 ay (min-max:1-600ay) olarak tespit edildi. Vitiligonun fokal, akrofasiyal, yaygın ve universal tiplerinde sırasıyla 12 ay (1-300 ay), 24 ay (1-72 ay), 60 ay (1-600 ay) ve 432 ay (420-444 ay) olarak saptandı. İstatistiksel analiz

için yeterli sayıya sahip olan fokal ve yaygın tiplerin hastalık süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,006^*$). Vitiligonun yaygın tipinin lokal tipine göre hastalık süresinin daha uzun olduğu görüldü.

Ailede AA ve ailede vitiligo öyküleri değerlendirildiğinde AA'lı grupta ailede AA öyküsü 9 kişide (%17,6), vitiligolu grupta 1 kişide (%1,9), kontrol grubunda ise 3 kişide (%5,9) tespit edildi ($p=0,011^*$). Ailede vitiligo öyküsü AA'lı grupta 6 kişide (%11,8), vitiligolu grupta 9 kişide (%17), sağlıklılarda ise 4 kişide (%7,8) mevcuttu ($p=0,36$). Aile öyküsü en sık 1. derece akrabalarda izlenmekteydi.

AA'lı 4 hastada (%7,8) tek başına anti-TPO yüksek, 2 hastada (%3,9) tek başına anti-Tg yüksek ve 2 hastada (%3,9) ise her iki tiroid otoantikoru da yüksek bulundu. Toplam 8 hastada (%15,7) tiroid otoantikoru tespit edildi. Ek otoimmün hastalıklara bakıldığında 1 hasta liken planus, 1 hasta vitiligo ve 1 hasta ise pernisyöz anemiye sahipti. Pernisyöz anemisi olan hastanın anti-TPO yüksekliği de mevcuttu. Vitiligolu hasta grubunda 6 hastada (%11,3) tek başına anti-TPO yüksek, 1 hastada (%1,9) anti-Tg yüksek ve 9 hastada (%16,9) ise her iki otoantikor da yüksek bulundu. Toplam 16 hastada (%30,2) tiroid otoantikoru tespit edildi. Ayrıca 1 hasta liken planus, 1 hasta AA ve her iki tiroid otoantikor yüksek olan 1 hasta idiyopatik trombositopenik purpuraya sahipti. Sağlıklı kontrol grubunda ise 2 hastada (%3,9) tek başına anti-TPO yüksek, 1 hastada (%1,9) tek başına anti-Tg yüksek ve 2 hastada (%3,9) ise her iki tiroid otoantikoru da yüksek bulundu. Toplam 5 (%9,8) kontrolde tiroid otoantikorlarında yükseklik tespit edildi (Tablo 1). Tiroid otoantikor yüksekliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,023^*$). Tiroid otoantikor pozitifliği en fazla vitiligolu hasta grubunda (%30,2), en az ise kontrol grubunda (%9,8) görüldü (Tablo 1).

OSDT pozitifliği açısından gruplar değerlendirildiğinde alopesi areata grubunda %64,7, vitiligoda %64,2, kontrol grubunda %45,1 oranlarında pozitiflik tespit edildi. OSDT pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,072$). Ancak kontrol grubunun, alopesi ve vitiligo grubuna göre belirgin derecede daha düşük OSDT pozitifliğine sahip olduğu görüldü (Tablo 2).

OSDT pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm gruplarda kadınlarda OSDT pozitiflik sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu (AA'lı kadınların %85'i, vitiligolu kadınların %74,2'i, kontrol grubundaki kadınların %50,0'sinde OSDT pozitif) ancak sadece AA grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,033^*$). Çalışmaya alınan tüm bireyler arasında kadınların

erkeklere göre anlamlı olarak OSDT pozitifliklerinin daha yüksek olduğu görüldü (%67,9, $p=0,009^*$).

Çalışmaya katılanların tümü ve gruplar bazında bakıldığında yaş olarak normal dağılım gösterdiği bulundu. AA, vitiligo, kontrol gruplarında ve çalışmaya tüm katılanlar yaş ile OSDT pozitifliği açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,78$, $p=0,42$, $p=0,59$, $p=0,21$). Yaşın büyük ya da küçük olması OSDT +/-liğine etkisi saptanmadı.

Çalışmaya alınan tüm kişilerde ve gruplar içinde OSDT pozitifliği ile anti-Tg, anti-TPO varlığı ile bu antikordardan biri ya da her ikisinin mevcudiyeti ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 3). Ayrıca AA, vitiligo, kontrol grubuna ve tüm kişilerde eşlik eden ek otoimmün hastalık ile OSDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,736$, $p=0,564$, $p=0,647$ ve $p=0,139$).

AA'nın AA ve alopesi universalis tipleri arasında ve vitiligonun fokal, akrofasiyal, yaygın ve universal tipleri arasında OSDT pozitifliği açısından anlamlı fark tespit edilmedi (AA'da $p=0,544$, V'da $p=0,553$).

AA'lı grupta OSDT pozitifliği ile çekme testi pozitifliği arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p=1,000$).

OSDT pozitifliği açısından hastalık sürelerine bakıldığında AA'lı hasta grubunda OSDT pozitif olan grupta hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu (OSDT + lilerde: 3 ay (1-336), OSDT lilerde: 1 ay (1-240), $p=0,019^*$), vitiligolu hasta grubunda ise fark olmadığı tespit edildi ($p=0,19$).

Tek değişkenli analizlerde $p<0,25$ olan risk faktörleri çoklu lojistik regresyon analizine alındı. Lojistik regresyon analizine göre cinsiyetin kadın olması OSDT pozitif olma riskini 2,742 kat artırdığı ($p=0,015$), AA'lı olmanın ise OSDT pozitif olma riskini 2,927 kat artırdığı ($p=0,005$) tespit edildi (Tablo 4).

Tartışma

Kronik ürtikerin etiyolojisinde birden fazla faktör mevcut olabilir. Ancak hastaların %80-90'ında hiçbir etiyolojik neden saptanamaz. Etiyolojik neden saptanamayan bu grup KiÜ olarak sınıflandırılır¹. Yapılan çalışmalarda KiÜ grubundaki hastaların ~%40-50'sinde histamin salınımına yol açan otoantikorlar olduğu gösterilmiştir. Böylece eskiden kronik idiyopatik ürtiker olarak bilinen bu hasta grubu günümüzde KiÜ ve KOÜ olarak iki alt grupta incelenmeye başlanmıştır¹⁻⁴.

Tablo 1. Gruplarda tiroid otoantikor yüksekliği

		Tiroid otoantikorlarında yükseklik		Toplam	p
		Yok	Var		
Grup	Alopesi areata	43	8	51	0,023*
		%	%84,3	%15,7	
	Vitiligo	37	16	53	
		%	%69,8	%30,2	
	Kontrol grubu	46	5	51	
		%	%90,2	%9,8	
Toplam		126	29	155	

Tablo 2. Gruplar içinde ve çalışmadaki tüm bireylerde otolog serum deri testi pozitifliği

		OSDT			p
		Negatif	Pozitif		
Grup	Alopesi areata	51	18	33	0,07
		%	%100,00	%35,3	
	Vitiligo	53	19	34	
		%	%100,0	%35,8	
	Kontrol grubu	51	28	23	
		%	%100,0	%54,9	
Toplam		155	65	90	
		%	%100,0	%41,9	%58,1

OSDT: Otolog serum deri testi

KİÜ'lülerde otoreaktivite ve otoimmünite arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar mevcuttur. Sabroe ve ark.⁵ tarafından KİÜ hastalarında fonksiyonel otoantikörleri bulunan hasta grubunda bulunmayanlara göre otoimmün hastalıklar (tiroid hastalığı, vitiligo, insulin bağımlı diyabetes mellitus, romatoid artrit ve penisiyöz anemi) daha yüksek oranda saptanmıştır. Özellikle OSDT pozitif kronik ürtiker hastalarının otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı, romatoid artrit, Graves hastalığı ve tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğunu ve romatoid faktör, antitiroid ve antinükleer antikörler gibi otoimmün belirteçlerin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur⁶. KİÜ'lü hasta

grubunda bazofil histamin salınım aktivitesi pozitif olanlarda HLA-DR4 (HLA-DRB1*04) ve HLA-DQ8 (HLA-DQB1*0302) alellerinin daha yüksek oranda bulunması arasında güçlü bir ilişkinin bulunması da otoimmün patogenezi desteklemektedir⁷.

KİÜ hastalarında otoantikörler birkaç temel yöntem ile saptanabilmektedir. İn vivo olarak OSDT, in vitro olarak bazofil histamin salınımı testi, Western blot analizi ve ELİSA (enzime bağımlı immünoabsorban test) kullanılan yöntemlerdir. Bazofil histamin salınımı ölçümleri KOÜ'li hastalarda fonksiyonel antikörlerin tespit edilmesi için "altın standart" testtir. Ancak standardizasyon güçlüğü ve zaman alması nedeni ile bugün daha çok

Tablo 3. Tiroid otoantikörleri ile otolog serum deri testi pozitifliği arasındaki ilişki

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

OSDT: Otolog serum deri testi, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz

Tablo 4. Lojistik regresyon analizine göre otolog serum deri testi pozitifliğini etkileyen faktörler

Değişken	Odds oranı	%95 güven sınırı	p
Alopesi areata/Kontrol	2,927	1,234-6,941	0,015*
Vitiligo/Kontrol	2,125	0,914-4,941	0,080
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	2,742	1,354-5,554	0,005*
Anti-Tg (var/yok)	4,053	0,775-21,198	0,097
Ek otoimmün hastalık (var/yok)	0,813	0,270-2,445	0,712

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin

araştırma amaçlı kullanılmaktadır. ELISA ya da Western Blot yöntemleri ile serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikorlar ölçülebilmektedir. Bazı otoimmün bağ doku hastalıklarında ve diğer kronik ürtiker tiplerinde de bu antikorlar var olduğu için bu testlerin özgüllüğü oldukça düşük olduğu düşünülmektedir. Günümüzde in vitro testler yalnızca birkaç laboratuvar tarafından uygulanmakta olup birçok klinikte mevcut değildir⁸. OSDT in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren, uygulaması kolay ve ucuz olan in vivo test yöntemidir⁹. Hasta serumunun enjeksiyonundan otuz dakika sonra değerlendirildiğinde normal salınım enjeksiyonuna göre 1,5 mm ve daha fazla oluşan pembe renkli kabartı pozitif kabul edildiğinde testin %70 duyarlılığının, %80 özgüllüğünün olduğu gösterilmiştir⁹. Pozitif OSDT fonksiyonel otoantikorların (FcεRI ve anti-IgE) veya histamin salgılatıcı faktörlerin serumdaki varlığını gösterir¹⁰. KİÜ'lü hastalarda farklı çalışmalarda OSDT pozitifliği %4,1-82,1 oranında bildirilmektedir^{6,11}. Bu farklı değerler hasta seçimi, hastalık şiddeti, metodoloji ve duyarlılık değerlendirilmesi veya test edilen popülasyondaki otoimmün ürtikerin gerçek prevalans oranlarının bilinmemesinden dolayı oluşmaktadır⁶.

Genel görüş KİÜ olmayan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde OSDT'nin negatif olduğu yönündeyken son çalışmalarda bu antikorların idiyopatik olmayan ürtiker hastalarında, diğer bazı hastalıklarda ve sağlıklı popülasyonda da bulunabileceği bildirilmiştir. Literatürde sağlıklı kontrollerde %0 ile %55,55 arasında geniş bir aralıkta OSDT pozitifliği gösterilmiştir¹². Guttman-Yassky ve ark.¹³ yapmış oldukları çalışmada OSDT pozitifliğini; KİÜ'lü hastalarda %53,1, mevsimsel alerjik rinitli hastalarda %29,8 ve sağlıklı kontrollerde %40,5 olarak saptamışlardır ve KİÜ hastaları sağlıklı popülasyonla kıyaslanmış, OSDT'nin sensitivite ve spesivitesi sırasıyla %55 ve %31 bulunmuştur. Taşkapan ve ark.'nın¹⁰ yaptığı çalışmada ise OSDT pozitifliği KİÜ'lülerde %52,5, nonalerjik astım ve rinitli hastalarda %20, alerjik rinit ve alerjik bronjiyal astımlılarda %17,5, sağlıklı kontrollerde ise %55,5 oranında bulunmuştur. Taşkapan ve ark.¹⁰ %55,55 ile sağlıklı popülasyondaki en yüksek OSDT pozitiflik oranını saptamışlardır. Bu verilerin anlamı belirsizdir⁶. Yapılan diğer çalışmalarda OSDT'nin sadece KİÜ hastalarında değil NSAII'a karşı intoleransı olanlarda ve çoklu ilaç alerji sendromu olanlarda da pozitif sonuç verebildiği gösterilmiştir^{14,15}. Bu testin otoantikor varlığını göstermedeki sensitivitesi ve spesifitesini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir¹.

Bazı çalışmalarda KOÜ'lü hastalarda otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişkiyi gösterilmiştir. Otoantikoru olan kronik ürtikerlilerde tiroid otoantikorları otoantikor saptanamayan kronik ürtikerlilere göre daha yüksek saptanmıştır¹⁶⁻¹⁸. OSDT pozitif olan kronik ürtikerlilerde; daha yüksek otoimmün hastalık varlığı ve diğer otoimmün hastalıklara ait otoantikorlarla birlikteliği gösterilmiştir⁶.

Bu ilişkilerden yola çıkarak yapmış olduğumuz çalışmamızda; etiyojisinde otoimmünitenin olduğu ve otoantikorların gösterildiği AA, vitiligo hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda OSDT pozitifliği sırasıyla %64,7, %64,2 ve %45,1 olarak tespit edildi (Tablo 2). Kontrol grubu alopesi ve vitiligo grubuna göre belirgin derecede daha düşük OSDT pozitifliğine sahip olmasına rağmen OSDT pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak 3 grupta OSDT pozitifliğinin yüksek bulunması otoimmün ürtiker dışındaki hastalıklarda veya sağlıklı kontrollerde OSDT pozitifliğinin olmadığı ya da nadir olduğu yönündeki yayınlarla uyumlu değildir. Bu sonuç son zamanlarda yapılan ve bazı çalışmalarda sağlıklı kontrollerde %40,5-55,55 oranında bulunan yüksek OSDT pozitifliği ile uyumlu

bulunmuştur^{10,12,13}. Çalışmamızdaki gruplarda gördüğümüz bu yüksek oranlar OSDT'nin KOÜ tanısındaki yeri konusunda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Önceki çalışmalarda OSDT cevabına göre hastalar arasında cinsiyet, yaş, kişisel ya da ailesel atopi öyküsü, başlangıç yaşı arasında ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, bir çalışmada pozitif OSDT'nin prevalansının kadınlarda erkeklere göre (%76 ve %35) anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁶. Taşkapan ve ark.'nın¹⁰ yapmış olduğu bir diğer çalışmada da OSDT pozitifliği kadınlarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise OSDT pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm gruplarda kadınlarda OSDT pozitiflik sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu ancak sadece AA grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan tüm kişilerde kadınların anlamlı olarak OSDT pozitifliklerinin daha yüksek olması; kadınlarda daha sık otoimmün hastalık görülmesine bağlı olabilir. Bu da OSDT'nin otoimmüniteyle ilişkisini gösteriyor olabilir.

Önceki çalışmalarda OSDT pozitifliği ile yaş arasında bir ilişki bildirilmemiştir⁶. Ancak Taşkapan ve ark.¹⁰ yapmış oldukları çalışmada tüm gruplarda OSDT pozitifliğine en fazla 18-30 yaş aralığında rastlandığını bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yaş ile OSDT pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bazı çalışmalarda OSDT pozitifliği ile otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişki gösterilmişken, bazılarında gösterilememiştir⁶. Sabroe ve ark.⁵ tarafından KİÜ hastalarında fonksiyonel otoantikorları bulunan hasta grubunda bulunmayanlara göre otoimmün hastalıklar (tiroid hastalığı, vitiligo, insülin bağımlı diyabetes mellitus, romatoid artrit ve penisiyöz anemi) daha yüksek oranda saptanmıştır. Bakos ve ark.¹⁶ yapmış oldukları çalışmada, ürtikerli hastalar OSDT pozitifliğine göre otoimmün olan ve olmayan olarak 2 alt gruba ayrılmış ve otoimmün ürtikerli grupta anti-TPO antikorları anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu sonuç otoimmün tiroidit ve otoimmün ürtiker arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Kikuchi ve ark.¹⁷ kronik ürtikerli hastalarda yaptıkları çalışmada; bazofil histamin salınım testi pozitif olan grupta olmayan gruba göre antitiroid antikorlarını anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. O'Donnell ve ark.'nın¹⁸ yapmış olduğu çalışmada ise otoimmün etiyojiji destekler nitelikte otoimmün tiroid hastalığını ve anormal tiroid fonksiyonlarını OSDT'si pozitif olan hastalarda daha yüksek tespit etmiştir. Diğer taraftan Kılıç ve ark.'nın¹⁹ çocuk hastalarda OSDT baz alınarak ayırdığı KİÜ ve KOÜ hastalarında yapmış olduğu çalışmada KİÜ'lü grupta, KOÜ grubuna göre antitiroid antikorlarını istatistiksel olarak anlamlılık taşımasada daha yüksek prevalansta saptamıştır (sırasıyla %15, %14,3). Zauli ve ark.²⁰ KİÜ'lülerde antitiroid antikoru pozitif ve negatif olan gruplar arasında OSDT pozitifliğini antitiroid antikor pozitifliği olmayan grupta daha yüksek saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan gruplar içinde ve toplamda OSDT pozitifliği açısından anti-Tg, anti-TPO veya tiroid otoantikorlarından biri ya da her ikisinin mevcudiyeti arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 3).

OSDT pozitifliği saptanan hasta grubunda OSDT negatif saptanan hastalara göre ürtiker lezyonlarının sayısı, ürtiker çapı, ürtiker plağının süresi, hastalık aktivite skoru ve sistemik semptomların anlamlı olarak daha sık görüldüğünü gösterilmiştir. Aynı zamanda OSDT pozitif hastaların konvensiyonel tedavilerden daha az yarar sağlamakta olduğu gösterilmiştir^{6,21}. Çalışmamızda AA'lı hastalarda OSDT pozitifliği açısından hastalık sürelerine bakıldığında OSDT pozitif olan grupta

hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edildi. AA'nın AA ve alopesi universalis tipleri arasında ve alopesinin progresyon göstereceğinin işareti olan çekme testinin pozitifliği arasında OSDT pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Vitiligolu hastalarda OSDT pozitifliğinin hastalık süresi ile ilişki olmadığı ve vitiligonun fokal, akrofasiyal, yaygın ve universal tipleri arasında OSDT pozitifliği arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi. AA'lı grupta hastalık süresi ile OSDT pozitifliği arasındaki ilişkinin nedeni açık değildir.

Lojistik regresyon analizine göre cinsiyetin kadın olması OSDT pozitif olma riskini 2,742 kat artırdığı, AA'lı olmanın ise OSDT pozitif olma riskini 2,927 kat artırdığı tespit edildi (Tablo 4). Buna göre diğer risk faktörlerinin etkisi ortadan kaldırıldığında AA'lı hasta grubunda ve kadınlarda anlamlı olarak yüksek OSDT pozitifliği olduğu görülmektedir. Bu ilişki AA'nın organ spesifik bir otoimmün hastalık olması ve kadın cinsiyetinin otoimmün hastalıklara olan yatkınlığı ile ilişkili olabilir. Ancak bu yüksek OSDT pozitiflik artışının nedeni açık değildir.

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

AA hastalarında otoimmün ilişkiyi destekler şekilde otoimmün tiroidit ya da vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıkların sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Müller 1963 yılında normal popülasyonda tiroid hastalığı insidansı %2, AA hastalarında ise %8'i olarak bildirmiştir. Daha sonraki çalışmalarda da AA'lı hastalarda otoimmün tiroidit insidansı ve tiroid otoantikörleri normal popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur²²⁻²⁷. Ayrıca pernisiyöz anemi, diyabet, lupus eritematozus, miyasteni gravis, liken planus, çölyak hastalığı ve otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS) ile AA arasında ilişki bildirilmiştir²⁸⁻³⁰. Vitiligolu hastalarda da otoimmün hipotezi destekler nitelikte OPS tip 1, OPS tip 2, OPS tip3, OPS tip 4, otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, myastenia gravis, tip 1 diyabetus mellitus (juvenil), romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis sık görülen otoimmün sistemik hastalıklardır³¹⁻³². Özellikle çalışmalarda tiroid hastalığı, otoimmün tiroidit ve tiroid otoantikörlerinin vitiligolu hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir^{31,33-35}. AA'lı toplam 8 hastada (%15,7) tiroid otoantiköründen biri ya da her ikisinde pozitiflik tespit edildi. Ayrıca 1 hastada liken planus, 1 hastada vitiligo ve anti-TPO yüksekliği olan bir hastada ek olarak pernisiyöz anemi mevcuttu. Vitiligoda 16 hastada (%30,2) tiroid otoantiköründen biri ya da her ikisinde pozitiflik tespit edildi. Ayrıca 1 hastada liken planus, 1 hastada AA ve her iki tiroid otoantikörü yüksek olan 1 hastada ek olarak idiyopatik trombositopenik purpura mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubunda ise toplam 5 (%9,8) kontrolde tiroid otoantikörlerinde yükseklik tespit edildi. Tiroid otoantikör yüksekliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 1). Çalışmamızda saptanan AA ve vitiligo hastalarındaki anlamlı derecede yüksek tiroid otoantikör varlığı literatürlerdeki çalışmalarla uyumluydu. Ayrıca çalışmamızın bulguları arasında alopesi areata hastalarda hastalık başlangıç lokalizasyonu en sıklıkla saçlı deri (%56,8) olarak saptanmış olup bu literatürlerde bildirilen ilk etkilenen bölgenin %60 oranında saçlı deri olması ile uyumlu bulunmuştur²⁸. AA'dan etkilenen bireylerde

aile hikayesi %4 ile %42 arasında değişmekte olup bu durum genetik komponenti destekleyen bir kanıttır^{36,37}. Bizim çalışmamızda da AA'lı hastalarda %17,6, sağlıklı kontrollerde %5,9 oranında ailede AA öyküsü saptanmış olup bu anlamlı olarak yüksek değerlendirilmiştir. Vitiligolu hastaların %6,25 ile %38'inde pozitif aile hikayesinin olduğu bildirilmiştir^{33,38}. Ülkemizde yapılan bir çalışmada vitiligo hastalarının %30,98'inde aile öyküsü bildirilmiştir³⁹. Bizim çalışmamızda da vitiligolu hastaların %17'sinde pozitif aile öyküsü tespit edilmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sonuç

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

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. **Yazarlık Katkıları:** Münevver Güven, Aysel Gürler, Fatma Gülrü Erdoğan, Özge Gündüz, **Konsept:** Münevver Güven, Aysel Gürler, Fatma Gülrü Erdoğan, **Dizayn:** Münevver Güven, Aysel Gürler, Fatma Gülrü Erdoğan, **Veri Toplama veya İşleme:** Münevver Güven, **Analiz veya Yorumlama:** Münevver Güven, Aysel Gürler, Fatma Gülrü Erdoğan, Özge Gündüz, **Literatür Arama:** Münevver Güven, **Yazan:** Münevver Güven, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Najib U, Sheikh J: The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:1-10.
2. Khan DA: Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:439-46.
3. Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:363-8.
4. Kaplan AP: Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment, *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.
5. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεpsilonRI or anti-IgE autoantibodies, *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
6. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE: EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
7. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al: Human leucocyte antigen class II associations in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-8.
8. Sabroe RA, Greaves MW: Chronic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154:813-19.
9. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW: Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
10. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:754-8.
11. Mete N, Gülbahar O, Sin A, Kokuludağ A, Sebik F: Kronik idiyopatik ürtikerde otolog serum testi. *Ege Tıp Dergisi* 2003;42:25-9.
12. Taskapan O, Kutlu A. Autologous serum skin test: is the paradigm falling? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:956-7.

13. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E: The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:35-9.
14. Asero R, Tedeschi A, Lorini M: Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:468-72.
15. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Caldironi G, Barocci F: Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:195-200.
16. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613-5.
17. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP: Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:218.
18. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW: Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005;153:331-5.
19. Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-42.
20. Zauli D, Giorgi GD, Tovoli F: Sensitivity of autologous serum skin test for chronic autoimmune urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:958-9.
21. Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA, Amiri A, Ghaffarpasand F, Ehsaei MJ: Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med J* 2011;104:111-5.
22. Hordinsky M, Ericson M: Autoimmunity: Alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:73-8.
23. Kasumagic-Halilovic E: Thyroid Autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16:123-5.
24. Thomas EA, Kadyan RS: Alopecia areata and autoimmunity: a clinical study. *Indian J Dermatol* 2008;53:70-4.
25. Kurtev A, Iliev E: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005;44:457-61.
26. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M: History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:581-91.
27. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A: Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005;5:11.
28. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott D, McMicheal A: Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007;46:121-31.
29. Betterle C, Zanchetta R: Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003;74:9-33.
30. Obermayer-Straub P, Manns MP: Autoimmune polyglandular syndromes. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:293-315.
31. Poojary SA: Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:356-61.
32. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH: Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:865-76.
33. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:167-81.
34. Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, Okten A, Alpaz K: Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol* 2011;50:175-9.
35. Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A: Vitiligo tip ve progresyonunda tiroid hormonlarının rolü. *TÜRKDERM* 2003;37:269-73.
36. Gilhar A, Kalish RS: Alopecia areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006;5:64-9.
37. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R: Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Dermatol* 2002;27:405-9.
38. Ortonne JP: Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburg, Mosby, 2008;913-20.
39. Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Arıca M: Van ve çevresinde vitiligo hastalığı. *T Klin Dermatol* 1999;9:22-6.