الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

التحري عن أضداد البيروكسيداز الدرقية(Anti-TPO) لدى مرضى الحاصة البقعية

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. اينانا ناظم الغزالي

بإشراف:
م.د. فيحاء أبو فخر

رئيس القسم:
م.د. أحمد السحار

2025م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذة الدكتورة فيحاء أبو فخر صاحبة الفضل الكبير والتي لم تبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكانت سـنداً وعوناً طيلة فترة اختصـاصـي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في الطب المخبري، وكلّيّة الطب في جامعة دمشق.

إهداء

إلى أبي..أمي....

إلى إخوتي (سومر ،سارة ،إيمار)

إلى أصدقاء الدرب ...

إلى سوريتي وطني الحبيب...

إلى كل من ساندني ...

كل الحب لكم جميعا

إلى نفسي التي تعلم تماما مدى الجهد و التعب حتى أصبحتُ فخورة بالمرأة التي عليها الان...

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

<u>الجزء الأول: الدراسة النظرية:</u>

الفصل الأول: الحاصة البقعية.....(8)

- **أولاً: مقدمة.....(8)**
- **ثانياً: الوبائيات.....(9)**
- **ثالثاً: الفيزيولوجيا المرضية.....(10)**
- **رابعاً: التشريح المرضي.....(14)**
- **خامساً: الأنواع.....(15)**
- **سادساً: التشخيص.....(19)**
- **سابعاً: التدبير.....(21)**
- **ثامناً: الإنذار.....(24)**
- **تاسعاً: المضاعفات.....(25)**

الفصل الثاني: المناعة الذاتية في الحاصة البقعية.....(26)

- **أولاً: المناعة الذاتية.....(26)**
- **ثانياً: المناعة الذاتية في الحاصة البقعية.....(31)**

الفصل الثالث: الغدة الدرقية.....(39)

- **أولاً: لمحة تشريحية.....(39)**
- **ثانياً: لمحة فيزيولوجية.....(42)**
- **ثالثاً: اضطرابات الغدة الدرقية.....(45)**

الفصل الرابع: المناعة الذاتية الدرقية.....(51)

- **أولاً: اضطرابات الدرق المناعية الذاتية.....(51)**
- **ثانياً: العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقية وبصيلات الشعر.....(62)**
- **ثالثاً: أضداد البيروكسيداز الدرقي Anti-TPO.....(63)**

<u>الجزء الثاني: الدراسة العملية:</u>

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(68)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(76)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(98)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(100)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والمقترحات والتوصيات.....(110)

- **المراجع.....(111)**

▪ **الملاحق**.....**(120)**

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	الحاصة البقعية	(9)
الشكل (2)	دورة نمو الشعر	(11)
الشكل (3)	الآلية الإمراضية للحاصة البقعية	(12)
الشكل (4)	العوامل المحفزة للحاصة البقعية	(14)
الشكل (5)	التشريح المرضي للحاصة البقعية	(15)
الشكل (6)	أنواع الحاصة البقعية	(16)
الشكل (7)	الحاصة البقعية والكلية والشاملة	(16)
الشكل (8)	الحاصة الثعبانية	(17)
الشكل (9)	الحاصة الثعبانية المقلوبة	(17)
الشكل (10)	الحاصة الكلية	(18)
الشكل (11)	الحاصة الشاملة	(18)
الشكل (12)	إصابة الأظافر في الحاصة البقعية	(19)
الشكل (13)	التقييم بالتنظير للحاصة البقعية	(20)
الشكل (14)	التشخيص التفريقي للحاصة البقعية	(21)
الشكل (15)	تدبير الحاصة البقعية	(22)
الشكل (16)	التحمل المحيطي للخلايا التائية	(27)
الشكل (17)	دور الخلايا التائية CD8+NKG2D+ في الحاصة البقعية	(33)
الشكل (18)	دور السيتوكينات في الحاصة البقعية	(37)
الشكل (19)	التشريح العياني للدرق	(40)
الشكل (20)	التشريح المجهري للدرق	(41)

الشكل (21)	تنظيم إفراز الهرمونات الدرقية	(43)
الشكل (22)	مراحل صنع الهرمون الدرقي	(44)
الشكل (23)	تأثيرات الكالسيتونين	(45)
الشكل (24)	عقيدات الغدة الدرقية	(46)
الشكل (25)	السلعة الدرقية	(47)
الشكل (26)	سرطانات الغدة الدرقية	(48)
الشكل (27)	الكيسات الدرقية اللسانية	(49)
الشكل (28)	الفدامة	(50)
الشكل (29)	الآلية الإمراضية لداء غريفز	(52)
الشكل (30)	الأعراض السريرية لداء غريفز	(54)
الشكل (31)	الوذمة المخاطية لداء غريفز	(55)
الشكل (32)	الآلية الإمراضية لداء هاشيموتو	(58)
الشكل (33)	المظاهر السريرية لداء هاشيموتو	(60)
الشكل (34)	وظيفة البيروكسيداز الدرقي	(63)
الشكل (35)	خطوات تقنية ELISA	(66)
الشكل (36)	الشكل العياري والكونترول للكيت	(71)
الشكل (37)	جهاز Mindray CL-1000i	(72)
الشكل (38)	محتويات كاشف Anti-TPO	(75)

قائمة المخططات البيانية

الرقم	المخطط البياني	الصفحة
المخطط البياني (1)	توزع العينة حسب الجنس	(78)
المخطط البياني (2)	توزع العينة حسب العمر	(79)
المخطط البياني (3)	توزع العينة حسب السكن	(81)
المخطط البياني (4)	توزع العينة حسب نمط الحاصة	(82)
المخطط البياني (5)	توزع العينة حسب مدة الإصابة	(83)
المخطط البياني (6)	توزع العينة حسب عدد البقع بالحاصة البقعية	(84)
المخطط البياني (7)	توزع العينة حسب مساحة البقع بالحاصة البقعية	(85)
المخطط البياني (8)	توزع العينة حسب المنطقة المصابة في مجموعة الحاصة	(86)
المخطط البياني (9)	توزع العينة حسب السوابق في مجموعة الحاصة	(88)
المخطط البياني (10)	توزع العينة حسب نسبة ارتفاع أضداد TPO	(91)
المخطط البياني (11)	العلاقة بين قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة مع مدة الإصابة	(96)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	توزع العينة حسب الجنس	(77)
الجدول (2)	توزع العينة حسب العمر	(79)
الجدول (3)	توزع العينة حسب السكن	(80)
الجدول (4)	توزع العينة حسب نمط الحاصة	(82)
الجدول (5)	توزع العينة حسب مساحة البقع بالحاصة البقعية	(85)
الجدول (6)	توزع العينة حسب المنطقة المصابة في مجموعة الحاصة	(86)
الجدول (7)	توزع العينة حسب السوابق في مجموعة الحاصة	(87)
الجدول (8)	توزع العينة حسب قيم أضداد TPO	(89)
الجدول (9)	توزع العينة حسب نسبة ارتفاع أضداد TPO	(90)
الجدول (10)	العوامل المؤثرة بارتفاع أضداد TPO في مجموعة الحاصة	(92)
الجدول (11)	علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة مع الجنس	(94)
الجدول (12)	علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة مع نمط الحاصة	(95)
الجدول (13)	علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة مع سوابق العلاج	(97)

قائمة الاختصارات

JAK	Janus kinase
T3	triiodothyronine
T4	Thyroxine
TSH	Thyroid–stimulating hormone
TRH	Thyrotropin–Releasing Hormone
TPO	thyroid peroxidase
anti–TPO	Anti–thyroid peroxidase

-الملخص-

خلفية البحث: لا تزال علاقة أضداد البيروكسيداز الدرقية (Anti-TPO) مع الحاصة البقعية مثاراً للجدل بين الدراسات العالمية.

هدف البحث: يهدف البحث للتحري عن أضداد البيروكسيداز الدرقية (Anti-TPO) لدى مرضى الحاصة البقعية عند السوريين.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حالة شاهد شملت 70مريضاً من المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق المصابين بالحاصة البقعية على مدى عام 2024، وشملت 30 شخصاً في مجموعة الشاهد. تم إجراء اختبار Anti-TPO من عينة الدم الوريدي. تم جمع البيانات وتحليلها إحصائياً.

النتائج: كان متوسط أضداد TPO في مجموعة الحاصة 64,23 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الشاهد 1,19 وحدة دولية / لتر بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين (P Value = 0.857). كانت نسبة الأجسام المضادة للغدة الدرقية مرتفعة لدى 12,9% من مجموعة الحاصة و 3,3% من الشواهد بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين (P Value = 0.145). شملت عوامل الخطر لارتفاع أضداد TPO في مجموعة الحاصة كلاً من الجنس المؤنث (P Value = 0.025)، ونمط الحاصة الشاملة (P Value = 0.0457) وعمر الحاصة الأكثر من سنتين (P Value = 0.0222).

الاستنتاجات: لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة نسبة أضداد TPO المرتفعة بين مجموعة الحاصة البقعية ومجموعة الشواهد، ووجدت دراستنا أن عوامل خطر لارتفاع أضداد TPO في مجموعة الحاصة تشمل كلاً من الجنس المؤنث، ونمط الحاصة الشاملة، وعمر الحاصة الأكثر من سنتين.

الكلمات المفتاحية: أضداد البيروكسيداز الدرقية (TPO)، الحاصة البقعية.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

الحاصّــة البقعيّة هي أحد أمراض المناعة الذاتيّة التي تتميز بتســاقط الشــعر بســبب الاســتجابات الالتهابيّة التي تستهدف بصيلات الشعر، تتباين نسبة الحدوث باختلاف الدراسات والمنطقة الجغرافية حيث تتراوح نسبة الحدوث العالمي بين 0,57% و 3,8% [1,2].

إضافة إلى ذلك تشير بعض دراسات الأطفال أنّ نسبة انتشاره لدى الأطفال تبلغ (10% الى 50%)خاصة من لديهم تاريخ عائلي للإصابة بالحاصّة البقعيّة مما يشير إلى الأساس الوراثي لتطوير المرض[3,4]

لا يمكن التنبؤ ببداية و تطور الحاصّة البقعيّة، حيث تشير التقديرات إلى أنّ إعادة نمو الشعر التلقائي تحدث لدى 80% من المرضى في غضون عام واحد بعد حدوث أول حالة حاصّة بقعيّة، و الإنتكاس أو التطوّر للحاصّة البقعيّة الشاملة أو الكاملة يمكن أن يحدث في أي مرحلة[1,2,5,6]

نظرا لارتفاع نسبة المرضى الذين يتماثلون للشفاء تم وصف الحاصّة البقعيّة على أنّها عابرة وقصيرة المدى، ورغم ذلك يمكن أن يكون للمرض أيضا مرحلة مزمنة ،والتي قد تتقدم الى مراحل أكثر تطوراً وتتميز بالانتشار الواسع لتساقط الشعر[7,8].

بالرغم من أنّ السبب الدقيق لداء الحاصّة البقعيّة غير مفهوم جيدا ،تم تأكيد الوراثة والمناعة كأهمّ مساهمين في المرض، حيث تتسلّل الخلايا التائية المساعدة والتائية السامة والقاتلة الطبيعية والخلايا التغصنية البلازمية لتحيط بالجزء السفلي من بصيلات الشعر خلال مرحلة النمو فتسبب انهيار مناعة بصيلات الشعر [7,9].

وتشارك +CD8 في وقت مبكر من المرض ويعتقد أنه نوع الخلية الرئيسي الذي يسبّب الحاصّة[9,10,11] .

Th1،Th17، NK و +CD8 ذاتية التفاعل تنتج INFY الذي يدمّر بصيلات الشعر ويسبب تعطيل دورة نمو الشعرة وتثبيط نموها[14, 13, 12, 9,10].

الانترفيرونات من النوع الأول والجاذبات الكيمائية مثل CXCL10 والسيتوكينات مثل (TNFالفا ،IL12،IL23) متورطة أيضا في الحفاظ على التسلل المناعي ومظاهر المرض[15,16,17] .

رغم هذه الاضطرابات المناعيّة الذاتيّة فإنّ بصيلة الشعر لا تتدمر، وبالتالي يحدث تساقط الشعر دون تندب [9,12,13].

يؤدي تساقط الشعر المفاجئ وتشوهه المرافق له إلى ظهور العبء النفسي والاقتصادي على المصابين بالحاصّة البقعيّة ويزيد من خطر ضعف الصحة النفسيّة وتدني احترام الذات [2].

تم دعم مسبّبات المناعة الذاتيّة للحاصّة عبر إجراء الدراسات الوبائيّة للعلاقة بين الحاصّة البقعية والعديد من الأمراض المناعية الذاتيّة الأخرى مثل (البهاق، الصدفية، الذئبة الحمامية، فقر الدم الخبيث، التهاب الدرق المناعي الذاتي)[18].

هرمونات الدرق مطلوبة للنمو الفيزيولوجي والمحافظة على نمو جريبات الاشعار، وهذا يقترح أنّ فقدان الاشعار قد يكون علامة من علامات اضطرابات الدرق، ولكن لا تزال هذه النظريات قيد الدراسة [19].

أظهرت الدراسات ترافق التهاب الدرق المناعي الذاتي مع مرض الحاصّة البقعيّة، وكانت نسبة الارتباط هي الأعلى و التي أظهرت ان حدوث التهاب الدرق المناعي الذاتي هو الأكثر ترافقا مع الحاصة بنسبة 10% يليه البهاق بنسبة 2.7% والتهاب المفاصل الرثياني بنسبة(0,9%) [20].

.كما أظهرت الدراسات أنّ الحاصّة البقعيّة تكون أشد إذا تم إثبات وجود خلل في الوظيفة الدرقية بما في ذلك القصور تحت السريري أو إيجابية أضداد الدرق مع قيم هرمونات طبيعية[21] .

مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي هو الشكل الأكثر شيوعاً من اختلال الغدة الدرقية مسببا عدة أشكال من التهاب الدرقية تتراوح بين هاشيموتو (قصور الغدة الدرقية)، وغريفز(فرط نشاط الغدة الدرقية) ويتميز مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي بأضداد الدرق وخصوصاً (Anti Tpo _Anti TG) [22,23].

(TPO) هو أنزيم يشارك في تخليق هرمون الغدة الدرقيّة ،وهو بروتين سكري دموي مرتبط بالغشاء ويتم التعبير عنه فقط في الخلايا الدرقيّة ،وهو أحد أهم مستضدات الغدة الدرقية. حيث تقوم أضداد TPO بتنشيط المتممة في التهاب الدرق المناعي الذاتي ، ويعتقد أنها متورطة بشكل كبير في خلل الغدة الدرقيّة، ويعد تحديد مستوى أضداد TPOهو الاختبار الأكثر حساسيّة للكشف عن أمراض الغدة الدرقية المناعيّة الذاتيّة ،حيث لوحظت مستويات عالية لأضداد TPO في التهاب الغدة الدرقية هاشيماتو بنسبة 90% من الحالات يليها مرض غريفز بنسب 60–80% من الحالات، إضافة الى ذلك في مرضى قصور الغدة الدرقية تحت السريري ترتبط أضداد TPO

بزيادة خطر قصور الغدة الدرقية السريري ، وهؤلاء المرضى قد يكونون أكثر عرضة للإصابة بامراض المناعة الذاتيّة الأخرى. إن تواتر وجود أضداد TPO في مرض الغدة الدرقية غير المناعي أو الأشخاص الأصحاء هو (10_12%)[24,25,26]

2.الدراسات المرجعيّة:

هناك العديد من الدراسات الّتي تطرقت لدراسة الحاصّة البقعيّة وعلاقتها مع أضداد البيروكسيداز الدرقية منها:

دراسة **<Bin Saif et al>**[27] في السعوديّة وهي دراسة حالة شاهدعام 2016 وشملت 50 مصاباً بالحاصّة البقعيّة الكاملة والشاملة و 50 مصاباً بالحاصة البقعيّة الموضعيّة و50 من الأصحاء . كانت الأجسام المضادة للدرقيّة إيجابيّة لدى 40% من المصابين بالحاصة البقعيّة الكاملة والشاملة و 14% من المصابين بالحاصّة البقعيّة الموضعيّة و4% من الاصحاء مع فروقات مهمّة إحصائيّاً عند مقارنة الحاصّة الشديدة والحاصّة الخفيفة، وعند مقارنة الحاصّة الشديدة والشواهد، ولم تجد فرقاً هاماً إحصائيّاً عند مقارنة الحاصّة الخفيفة والشواهد.

دراسة **<Younis et al>**[28] في العراق وهي دراسة مقطعيّة مستعرضة عام 2022، وشملت 100 مريض حاصّة بقعيّة و 100 شاهد. كانت نسبة ارتفاع أضداد TPO في مجموعة الشاهد 2٪ وفي مجموعة الحاصّة 8٪ مع فرق هام إحصائيّاً بين المجموعتين. وجدت هذه الدراسة ارتباطاً قويّاً بين أضداد البيروكسيداز الدرقيّة الإيجابيّة وداء الحاصّة البقعيّة.

دراسة **<de Almeida et al>**[29] في البرازيل وهي دراسة مقطعيّة مستعرضة عام 2023، وشملت 89 مريض مصاب بالحاصّة البقعيّة. وكانت النتيجة أن 1:4 لديهم مرض درقي وكانت أضداد البيروكسيداز الدرقيّة مرتفعة بنسبة 42.7% لدى مرضى الحاصة البقعيّة

دراسة **<Kurtipek et al>**[30] في تركيا وهي دراسة مقطعيّة مستعرضة عام 2015 لدى 92 مريض حاصّة بقعيّة. كانت نسبة ارتفاع أضداد البيروكسيداز الدرقية 14,1%، وكان ارتفاعها أكثر لدى النساء لكن بدون فرق هام إحصائيّاً.

خلاصة الدراسات المرجعيّة: جميع هذه الدراسات أفادت بوجود ارتفاع في أضداد البيروكسيداز الدرقيّة (Anti-TPO) لدى الأشخاص المصابين بالحاصّة البقعيّة مقارنة بمجموعة الشاهد.

3. مشكلة البحث:

يوجد ارتباط عالي بين التهابات الدرق المناعيّة الذاتيّة ومرض الحاصّة البقعيّة حيث أظهرت الدراسات أنّها تتراوح بين (8% _28%) حسب الجمهرة السكانيّة ونمط الحاصّة ونوع المرض الدرقي [31].

وصفت الدراسات علاقة هامّة بين الحاصّة والتهاب الدرق المناعي الذاتي بوجود عالي لأضداد الدرق بنسبة 25,7% مقارنة بمجموعة الشاهد3.3% [32].

4.هدف البحث:

تهدف الدراسة الى:

- التحري عن تواجد أضداد البيروكسيداز الدرقية (Anti-TPO) لدى مرضى الحاصة البقعية ومقارنتها مع تواجدها لدى الأصحاء.
- دراسة علاقة أضداد البيروكسيداز الدرقية(Anti-TPO) مع نمط الحاصة البقعية.
- دراسة علاقة اضداد البيروكسيداز الدرقية(Anti-TPO) مع العمر والجنس ومدة الإصابة والمنطقة الجغرافية

5.أهمية البحث:

إنّ (Anti TPO) هو الاختبار الأكثر حساسيّة لأمراض الدرق المناعيّة الذاتيّة، و لذلك هو يعتبر عامل اختطار للتنبؤ المبكّر بالإصابة الدرقيّة السريريّة [24].

ونتيجة ارتباط التهاب الدرق المناعي الذاتي مع الحاصّة البقعيّة فإنّ معايرة أضداد (Anti-TPO) عند هؤلاء المرضى تمكّننا من متابعتهم لتقييم الوظيفة الدرقيّة، و بالتالي التشخيص المبكّر والمعالجة المبكّرة ولا سيّما أنّ أعراض اضطرابات الدرق السريريّة هي أعراض غير نوعيّة.

6 مبررات البحث:

يتطرق البحث إلى دراسة نسبة انتشار أضداد البيروكسيداز الدرقيّة (Anti–TPO) عند مرضى الحاصّة البقعيّة والتي هي الأكثر حساسيّة لتشخيص أمراض الغدة الدرقية المناعيّة الذاتيّة، حيث اقترحت الدراسات أنّ (95%_80)من مرض التهاب الغدة الدرقيّة المزمن لديهم أضداد البيروكسيداز الدرقيّة وبالتالي يمكن استخدامها كعلامة مستقّلة ،حيث أنّ أضداد البيروكسيداز الدرقية حتى بدون أي اضطراب في الغدة الدرقية يشير الى خطر محتمل لتطوير خلل الغدة الدرقية المناعي الذاتي[33].

إضافة الى النسب العالية لارتباط الحاصة البقعية بالتهاب الدرق المناعي الذاتي (28%–8%)[31]

لذلك نجد أن التحري عن هذه الأضداد لدى مرضى الحاصة البقعية يعطي فكرة عن احتمال انتشار اضطرابات الدرق لديهم، كما اكدت الدراسات دور العامل الجغرافي في اختلاف هذه النسبة.(29،30) لذلك كان من المهم معرفة انتشار هذه الأضداد لدى مرضى الحاصة البقعية في سورية كونه لايوجد دراسة سابقة وكون الدراسات التي تحلل العلاقة بين الحاصة البقعية والتهاب الدرق المناعي الذاتي وفقا لنمط الحاصة البقعية، (بقعية ،كاملة ،شاملة)لايزال محدودا عالميا.

7.محددات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها: صغر العينة المدروسة، والتكلفة الاقتصادية العالية نسبيا والدراسة وحيدة المركز في مشفى الجلدية والامراض الزهرية الجامعي بدمشق 2024

8.حدود البحث:

- الحد الزماني: عام 2024 فقط
- الحد المكاني: المرضى المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق

9.منهج البحث وأدواته:

- ملئ استمارة لمرضى الحاصة البقعية بكافة انواعها تتضمن البيانات الشخصية والخصائص السريرية والأعراض الغدية المرافقة، وذلك بعد موافقة المرضى الطوعية على المشاركة بالبحث وأخذ الموافقة المستنيرة.
- أخذ عينة دم وريدي بطريق صحيحة.
- إجراء اختبار قياس Anti-TPO
- جمع البيانات والمعطيات وإجراء العمليات الإحصائية المناسبة للحصول على المعلومات

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن الحاصة البقعية
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن المناعة الذاتية والحاصة البقعية
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن الغدة الدرقية من حيث التشريح والفيزيولوجيا والاضطرابات الشائعة
- ❖ الفصل الرابع: يتحدث عن المناعة الذاتية والغدة الدرقية

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة النتائج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

الحاصة البقعية

أولاً: مقدمة Introduction:

الحاصّة البقعيّة Alopecia areata هي اضطراب مناعي ذاتي مزمن، يُصيب بصيلات الشعر والأظافر، وأحيانًا الظهارة الصبغية الشبكية.(34) تستهدف هذه الحالة المناعية بصيلات الشعر في طور النمو، وتؤدي إلى تساقط الشعر دون إلحاق ضرر دائم بالبصيلات.

عادةً ما تظهر الحاصّة البقعيّة على شكل بقع موضعيّة من تساقط الشعر على فروة الرأس، وتتطور على مدى بضعة أسابيع. تتضمن الأعراض التقليدية للحاصّة البقعيّة تساقطًا للشعر معزولًا، مفاجئًا، غير متندب، ومتقطع patchy في فروة الرأس أو أي منطقة ذات نمو شعر (35) .على الرغم من نموّ الشعر التلقائي عند العديد من الأفراد في غضون عام واحد، فإنّ الحاصّة البقعيّة هي حالة مزمنة تتميز بنوبات متكررة من تساقط الشعر تتطلب كلاً من الدعم النفسي والعلاج الطبّي. تتوفر خيارات علاجية مختلفة، مثل الستيروئيدات والعلاج المناعي ومثبطات جانوس كيناز Janus kinase (JAK) والمحاليل الموضعيّة، للمساعدة في تدبير مدى ومدة تساقط الشعر.



الشكل (1) الحاصة البقعية (34)

ثانياً: الوبائيات Epidemiology:

يُقدر خطر الإصابة بالحاصّة البقعيّة مدى الحياة لدى عامّة السكان بنسبة 2٪، مع انتشار يبلغ حوالي 1 من كل 1000.(36). تشير البيانات إلى عدم وجود أي ميل جنسي واضح، إضافة إلى ذلك إنّ الحاصّة البقعيّة تحدث بشكل أكثر شيوعًا بين المرضى الآسيويين والسود واللاتينيين. تؤثر الحاصّة البقعيّة على الأطفال والبالغين، ويزداد معدّل الإصابة مع تقدم العمر. متوسط العمر عند بدء الإصابة هو32عامًا للذكور و36 عامًا للإناث.(37)

تكشف الدراسات أن الحالات الجلدية والجهازية المرتبطة بالحاصّة البقعيّة تشمل البهاق vitiligo، والذئبة الحماميّة lupus erythematosus، والصداف psoriasis، والتهاب الجلد التأتبي atopic dermatitis، وأمراض الغدة الدرقيّة thyroid disease، والتهاب الأنف التحسسي allergic rhinitis.(38)

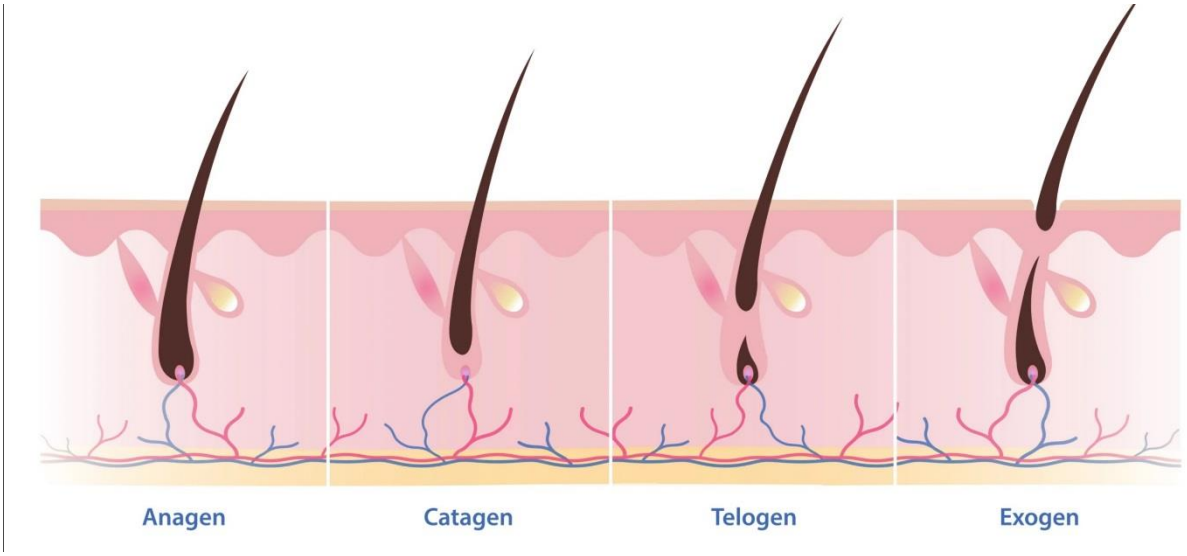
يزداد خطر الإصابة بالحاصّة البقعيّة لدى المرضى المصابين بالتثلث الصبغي 21 (متلازمة داون Down syndrome) ومتلازمة المناعة الذاتيّة متعددة الغدد polyglandular autoimmune syndrome من النوع 1.(39)

ثالثاً: الفيزولوجيا المرضية Pathophysiology

3-1- دورة نمو الشعر:

تتكون دورة نمو الشعر من ثلاث مراحل: مرحلة النمو anagen، ومرحلة التراجع catagen، ومرحلة التوقف عن النمو telogen. خلال مرحلة النمو anagen يبدأ النمو الفعال للشعر، بينما تتضمن مرحلة التراجع catagen تقرّن keratinization الطرف القريب من جذع الشعرة. بعد ذلك تتساقط بصيلات الشعر ويخضع الطرف القريب المتبقي لعملية الموت الخلوي المبرمج Exogen. أما مرحلة التوقف عن النمو telogen فهي الفترة الفاصلة بين تراجع البصيلة القديمة وبداية مرحلة النمو التالية.

خلال مرحلة النمو، تحدث ست مراحل لنمو الشعر، حيث تمثل المرحلة السادسة بصيلات الشعر مكتملة النمو، بينما لدى المصابين بالحاصّة البقعيّة تتوقف بصيلات الشعر في المرحلتين الثالثة أو الرابعة، فتعود مبكرًا إلى مرحلة التراجع catagen أو مرحلة التوقف عن النمو telogen، مما يؤدي إلى تساقط الشعر المفاجئ وضعف نموه.(34)



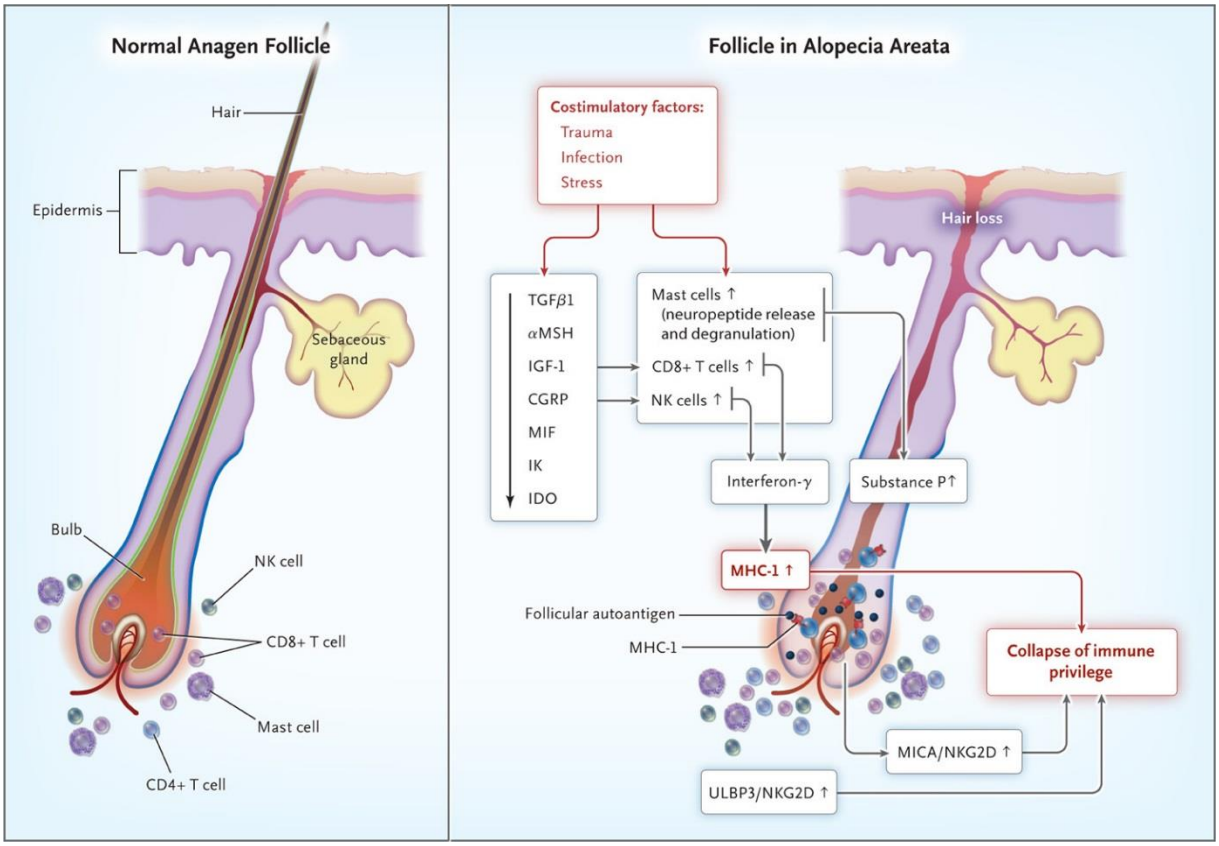
الشكل (2) دورة نمو الشعر (34)

3-2- الآلية المناعية Immunology:

تُظهر أعضاء حيوية مُحددة في الجسم، بما في ذلك العينان والجهاز العصبي المركزي والخصيتان والجنين والمشيمة إضافة إلى بصيلات الشعر خاصية الامتياز المناعي immune privilege ، والذي يمنع الاستجابات المناعيّة الذاتيّة ضد المستضدات الذاتيّة المعبّر عنها في ظل الظروف الفيزيولوجية. يُعدّ فقدان الامتياز المناعي داخل بصيلات الشعر وما يترتب عليه من خلل في التنظيم المناعي عاملًا أساسيًا في تطوّر داء الحاصّة البقعيّة.(36)

تشير الأدلة الحالية إلى أنّ سبب هذه الحالة هو المناعة الذاتيّة، مع مساهمة جينية كبيرة، ويتأثر أيضًا بعوامل بيئية غير معروفة. تشمل المحفزات المُبلّغ عنها الإجهاد العاطفي أو البدني، واللقاحات، والالتهابات الفيروسية، والأدوية. تُسبّب هذه المحفزات فقدان الامتياز المناعي عن طريق تثبيط إنتاج اثنين من السيتوكينات المضادة للالتهابات: عامل النمو المُحوّل بيتا transforming growth factor-β (TGF-β) وهرمون تحفيز الخلايا الصباغية ألفا α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH). بالإضافة إلى ذلك فإنها تحفز التعبير عن تسلسل عديد الببتيد المرتبط بالفئة الأولى من معقد التوافق النسيجي الرئيسي major histocompatibility complex class I (MHC-I) على بصيلات الشعر. بعد ذلك يتم تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer (NK)، مما يؤدي إلى إفراز الإنترفيرون غاما interferon-γ (IFN-γ) والإنترلوكين-15 interleukin-15 (IL-15).(34)

يحفز الإنترفيرون غاما التعبير عن بروتينات معقد التوافق النسيجي MHC–I على خلايا بصيلات الشعر، كاشفًا عن مستضدات كانت مخفية سابقًا للخلايا التائية. والجدير بالذكر أن الإنترلوكين–15 يثبط الخلايا التائية المنظمة regulatory T cells. ينشط الإنترفيرون غاما والإنترلوكين–15 الخلايا المناعية المستهدفة عبر محول إشارة JAK ومنشط مسار إشارات النسخ (JAK–STAT). ونتيجة لذلك تستهدف الخلايا الالتهابية بصيلات الشعر التي تمر بتمايز قشري مبكر أو بصيلات الشعر في طور النمو، مما يدفعها قبل الأوان إلى طور التراجع catagen أو طور التوقف عن النمو telogen .(34)



الشكل (3) الآلية الإمراضية للحاصة البقعية (34)

3–3– العوامل المحفزة Trigger Factors:

3–3–1– العوامل الوراثية والعائلية:

- **الجينات:** حددت الدراسات جينات محددة مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالحاصّة البقعيّة.

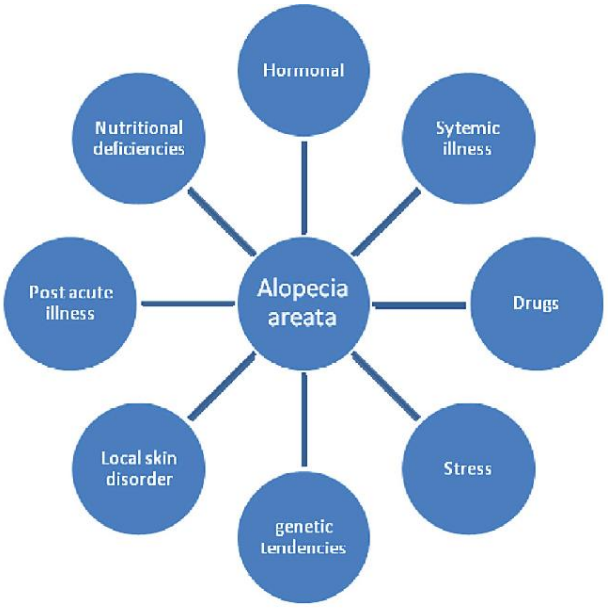
- **التاريخ العائلي:** الأفراد الذين لديهم فرد من العائلة مصاب بالحاصّة البقعيّة هم أكثر عرضة للإصابة بهذه الحالة.

3-3-2- أمراض المناعة الذاتية:

- الأشخاص المصابون بأمراض مناعيّة ذاتيّة أخرى، مثل الصداف، وأمراض الغدة الدرقية، والبهاق، والتهاب المفاصل الرثياني، هم أكثر عرضة للإصابة بالحاصّة البقعيّة.

3-3-3- المحفزات البيئية المحتملة:

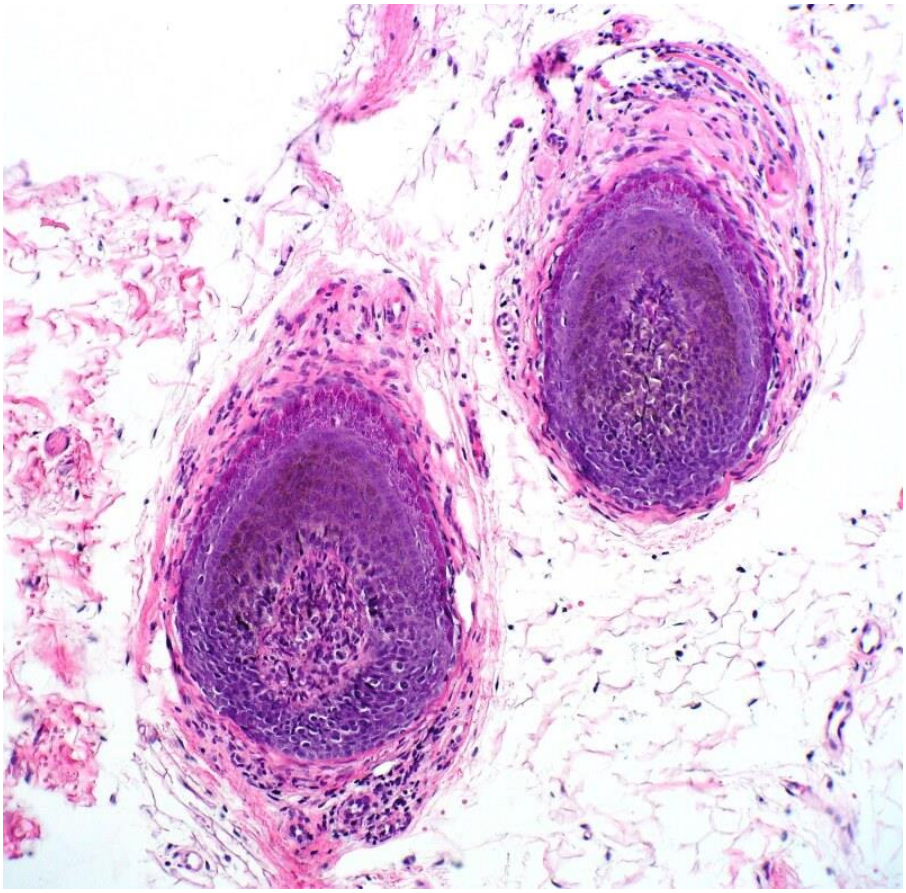
- **التوتر:** قد يؤدي التوتر العاطفي أو أحداث الحياة المجهدة إلى تساقط الشعر لدى الأفراد المهيئين بالفعل للإصابة بالحاصّة البقعيّة.
- **المرض:** قد تُسبّب بعض الأمراض، بما في ذلك العدوى الفيروسيّة، تساقط الشعر.
- **الإصابة الجسديّة:** قد تُسبب الرضوض الجسدية لفروة الرأس أو الجسم أحيانًا الحاصّة البقعيّة.
- **سوء التغذية:** قد يلعب نقص بعض العناصر الغذائية مثل الحديد أو فيتامين د أو الزنك دورًا في الحاصّة البقعيّة.
- **الأدوية:** قد تُسبب بعض الأدوية خاصةً المستخدمة في علاج السرطان أو أمراض المناعة الذاتية الأخرى الحاصة البقعية.
- **التغيّرات الهرمونيّة:** قد تُساهم التغيرات الهرمونية مثل التغيرات التي تحدث أثناء الحمل أو انقطاع الطمث في تطور الحاصة البقعيّة.
- **التدخين:** تشير الدراسات إلى وجود صلة محتملة بين التدخين وزيادة خطر الإصابة بالحاصّة البقعيّة.
- **جودة النوم:** قد تؤثر اضطرابات النوم على وظائف المناعة، وقد تُساهم في الحاصّة البقعيّة.(34)



الشكل (4) العوامل المحفزة للحاصة البقعية (34)

رابعاً: التشريح المرضي Histopathology

تكشف الدراسات النسيجية في مناطق تساقط الشعر الحاد الفعّال عن نمط مميز يشبه سرب النحل bee–swarm pattern يتميز بارتشاحات لمفاوية كثيفة تحيط بالمنطقة البصلية لبصيلات الشعر في طور النمو.(34) يتكون الارتشاح اللمفاوي من خلايا CD8+ T داخل الظهارة الجريبية وخلايا CD4+ T حول بصيلات الشعر.(40) تكشف الخزعات المأخوذة من المناطق المصابة بالحاصة المزمنة عن تصغير الجريبات follicular miniaturization.



الشكل (5) التشريح المرضي للحاصة البقعية (40)

خامساً: الأنواع Types:

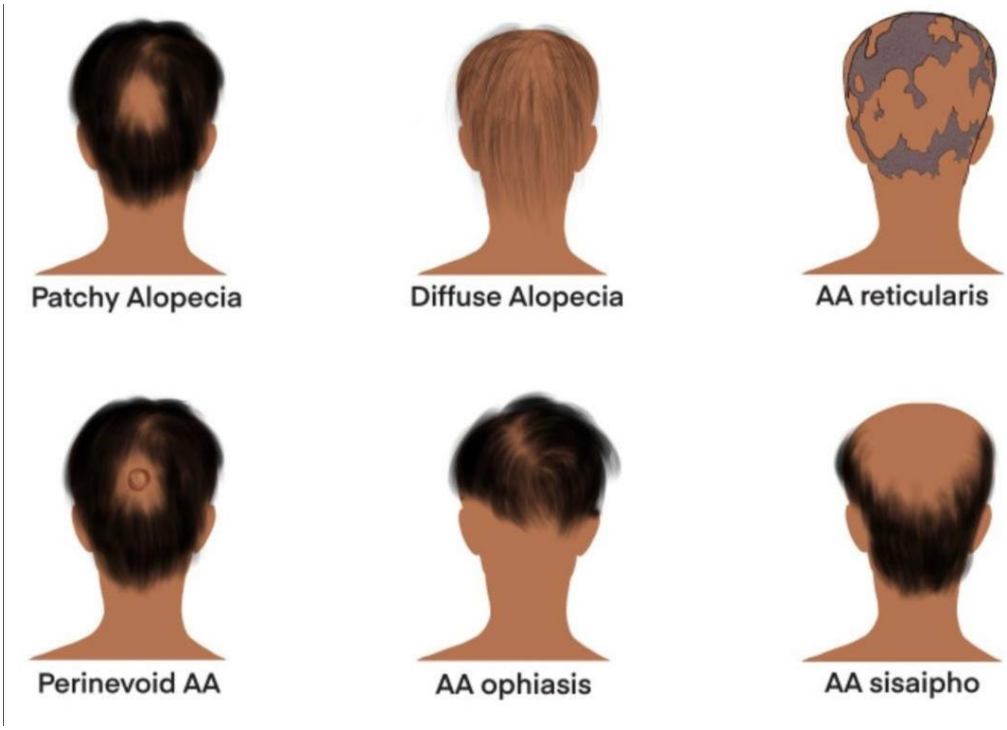
الأنماط المختلفة لداء الحاصّة البقعيّة هي:

الحاصّة الثعبانية Ophiasis pattern: تساقط الشعر يصيب المنطقة القفوية.

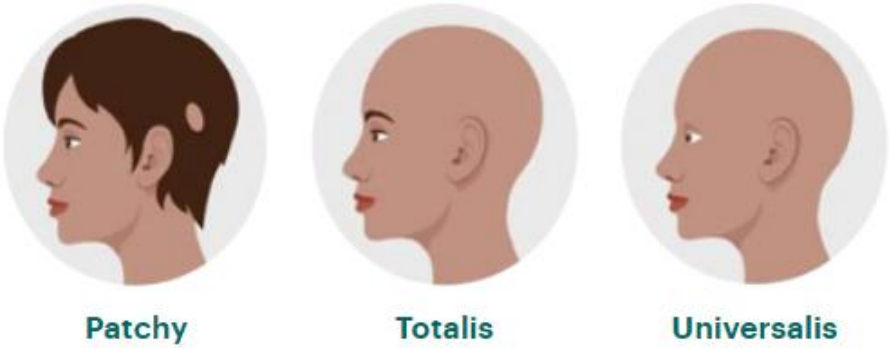
الحاصّة المقلوبة Sisaipho pattern (أو الحاصة الثعبانية المقلوبة ophiasis inversus pattern): تساقط الشعر يشمل فروة الرأس الأمامية والصدغية والجدارية، ولكنه لا يصيب المنطقة القفوية.

النمط المنتشر Diffuse pattern: تساقط الشعر السريع التدريجي والمنتشر، يليه نمو جديد خلال عدة أشهر.(34)

تعاني مجموعة فرعية من المرضى من تساقط الشعر بالكامل في فروة الرأس، وهو ما يُعرف بالحاصّة الكلية alopecia totalis، أو تساقط الشعر بالكامل في جميع أنحاء الجسم، بما في ذلك الرموش والحواجب، وهو ما يُعرف بالحاصة الشاملة alopecia universalis.



الشكل (6) أنواع الحاصة البقعية (34)



الشكل (7) الحاصة البقعية والكلية والشاملة (34)



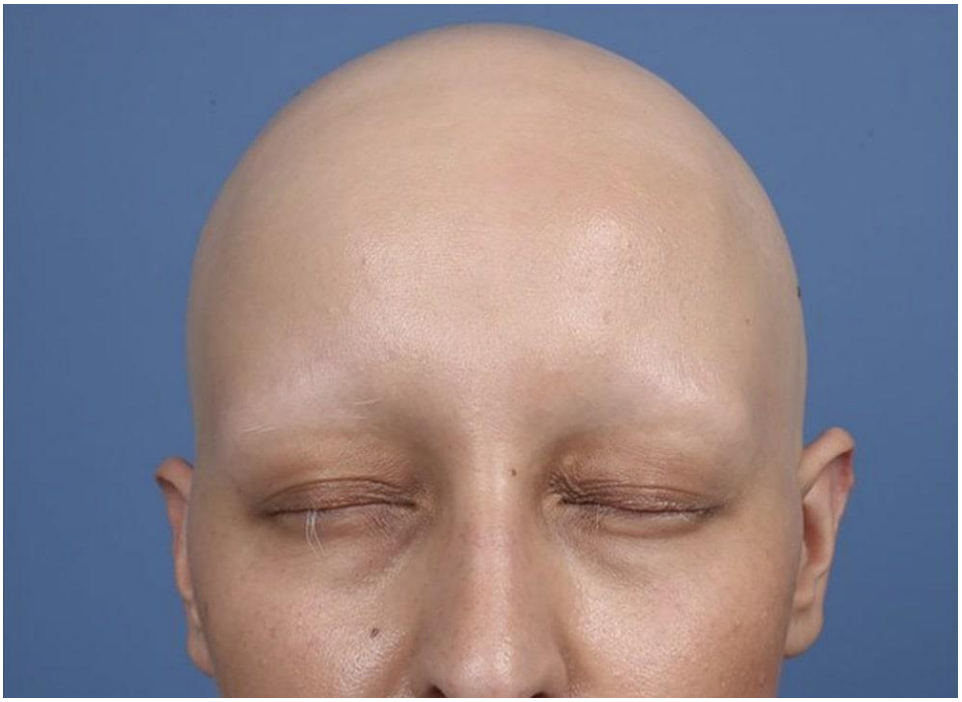
الشكل (8) الحاصة الثعبانية (34)



الشكل (9) الحاصة الثعبانية المقلوبة (34)



الشكل (10) الحاصة الكلية (34)



الشكل (11) الحاصة الشاملة (34)

سادساً: التشخيص Diagnosis:

6-1- القصة المرضية والفحص السريري History and Physical Examination

عادةً ما تظهر الحاصّة البقعيّة على شكل بقع موضعيّة من تساقط الشعر على فروة الرأس، تتطور على مدار بضعة أسابيع. ومع ذلك يمكن أن تؤثر هذه الحالة أيضًا على مناطق أخرى، مثل اللحية والحاجبين والرموش والأطراف. خلال فترة المرض الفعّال غالبًا ما تُلاحظ شعيرات تشبه علامات التعجب exclamation-mark hairs، تتميز بطرف قريب أضيق من الطرف البعيد، وتتوضع في محيط منطقة الإصابة، وهي علامة مميزة لدى مرضى الحاصّة البقعيّة.(34)

يعاني ما يقرب من 10% إلى 15% من مرضى الحاصّة البقعيّة من إصابة الأظافر، والتي تتميز بتنقرات دقيقة في الأظافر fine nail pitting، والظفر المثلم trachyonychia، وهشاشة الظفر onychorrhexis، والبقع الحمراء red spotting، وانحلال الظفر onycholysis، وتساقط الظفر onychomadesis.

غالبًا ما ينجو الشعر الأبيض مما يُعطي المرضى في البداية مظهر الشيب السريع. بالإضافة إلى ذلك يُعاني الأفراد المصابون بالحاصّة البقعيّة من خطر متزايد للإصابة بحالات مثل انفصال الشبكية، وانسداد الوريد الشبكي، واعتلال الشبكية.(41)



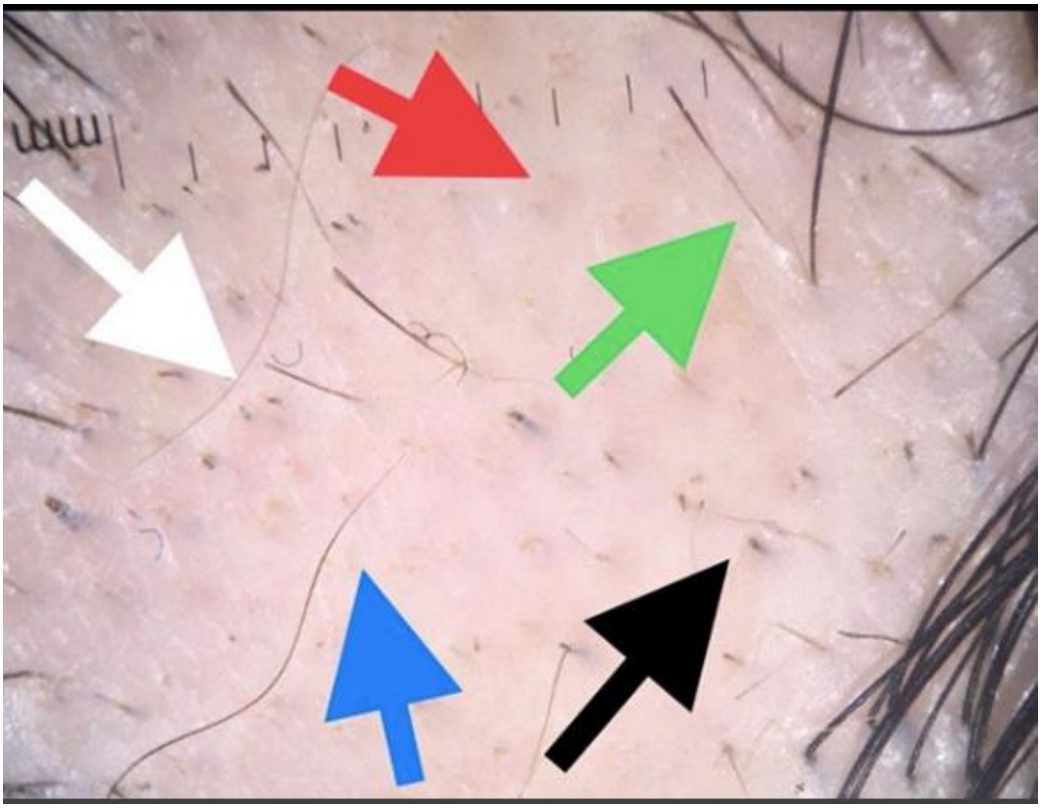
الشكل (12) إصابة الأظافر في الحاصة البقعية (34)

6-2- التقييم Evaluation:

عادةً ما تُشخَّص الحاصّة البقعية سريريّاً، بالاعتماد على التاريخ الطبي للمريض والفحص السريري. ينبغي أن تُثير بقع الحاصّة سريعة النمو على الجلد والتي غالبًا ما تكون مصحوبة باحمرار طفيف شكًا سريريًا. يُعد فحص الجلد بالمنظار أداة تشخيصية تكميلية قيّمة لتأكيد التشخيص.(42)

يُشير الشعر المتكسر Broken hairs، والنقاط الصفراء yellow dots، والنقاط السوداء black dots، والشعر بشكل إشارة التعجّب exclamation point hairs، والشعر الزغابي vellus hairs القصير إلى إعادة نموّ مبكرة.(43) يشير غياب بصيلات الشعر إلى ثعلبة مندبة cicatricial. يُمكن إجراء اختبار نتف الشعر hair pull test لتأكيد تساقط الشعر الفعّال. بالإضافة إلى ذلك قد يكشف فحص الأظافر عن نتائج تدعم التشخيص.

قد تكون خزعة الجلد من محيط بقعة تساقط الشعر الفعال مفيدة إذا ظلّ التشخيص غير مؤكد.(34) وعلى الرغم من أن الحاصّة البقعيّة مرتبطة بأمراض المناعة الذاتيّة الأخرى، إلا أن الأدلة الحالية لا توصي بالفحص الروتيني ما لم يشير التاريخ السريري للمريض إلى وجودها.(36)



الشكل (13) التقييم بالتنظير للحاصة البقعية (42)

6-3- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis:

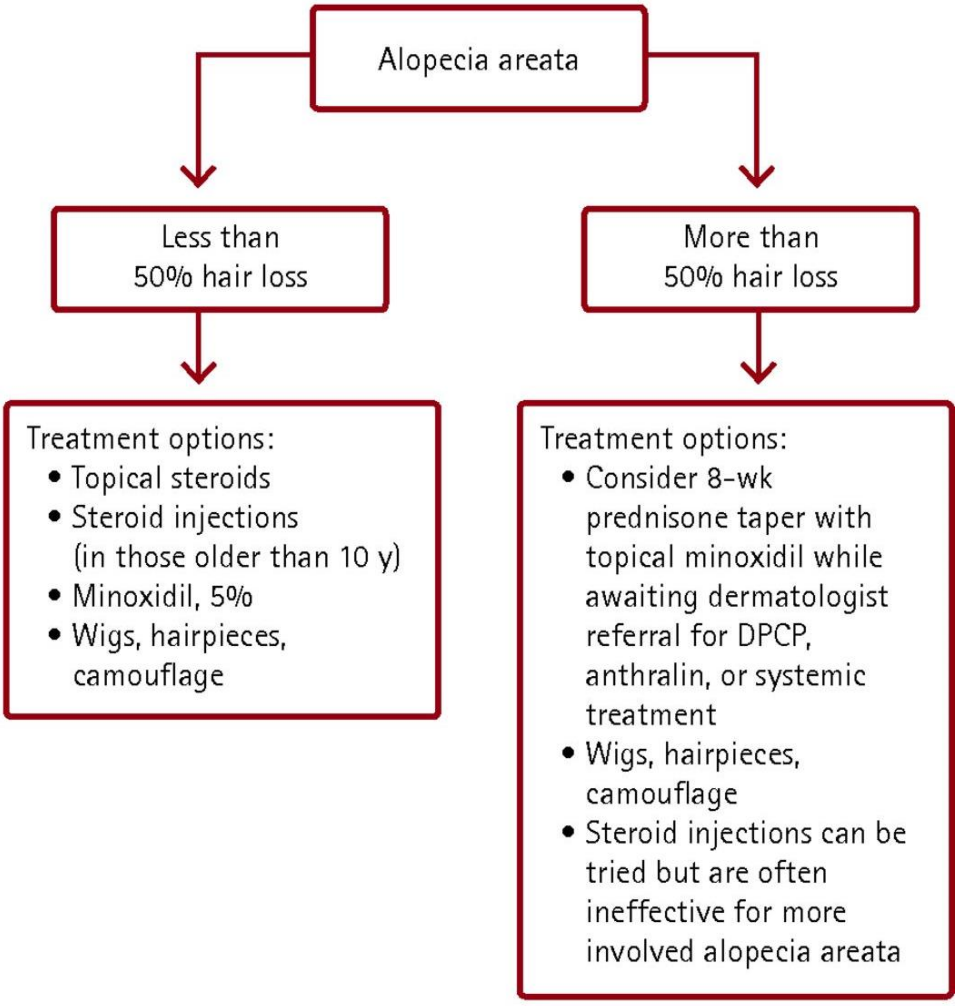
تشمل الحالات الطبية التي قد يُخطئ تشخيصها على أنها داء الحاصّة البقعية: الحاصّة الأندروجينية androgenetic alopecia، وحاصّة الشد traction alopecia، وهوس نتف الشعر trichotillomania، وسعفة الرأس tinea capitis، والسفلس الثانوي secondary syphilis، وعدم تنسج الجلد aplasia cutis، والحاصة المثلثيّة الصدغيّة temporal triangular alopecia

Tinea capitis
Trichotillomania
Cicatricial alopecia
Androgenetic alopecia
Telogen effluvium
Secondary syphilis
SLE
Congenital triangular alopecia
Pressure alopecia
Traction alopecia

الشكل (14) التشخيص التفريقي للحاصة البقعية (34)

سابعاً: التدبير Management:

يشهد حوالي 50% من المرضى نمواً طبيعيّاً للشعر خلال عام واحد دون أي تدخل، وقد يقرر بعض المرضى عدم استخدام العلاج. بالنسبة لمن يختارون العلاج غالبًا ما تكون الستيروئيدات داخل الآفة والموضعية هي العلاج الأولي لداء الحاصّة البقعيّة.



الشكل (15) تدبير الحاصة البقعية (34)

7-1- حقن الستيروئيدات داخل الآفة Intralesional Corticosteroids

يُحفز أسيتونيد التريامسينولون Triamcinolone acetonide بتركيزات تتراوح من 5 إلى 10 ملغ/مل إعادة نمو الشعر موضعيّاً لدى 60% إلى 67% من المرضى، ويُعطى كل 4 إلى 6 أسابيع على فروة الرأس.(34) يستخدم الأطباء عادةً تركيزات أسيتونيد تريامسينولون من 2.5 إلى 5 ملغ/مل لعلاج الحاجبين والذقن لدى المرضى، ويمكن توقع نمو شعر جديد في غضون 6 إلى 8 أسابيع. يُكرر الأطباء الحقن حتى يتم تحقيق نمو كامل للشعر، ويُنصح بإيقاف العلاج إذا لم يُلاحظ أي تحسن خلال 6 أشهر.تشمل الآثار الجانبيّة الموضعيّة المحتملة للستيروئيدات ضمور الجلد الموضعي، والألم، وتوسع الشعيرات الدموية، ونقص التصبغ. أما الآثار الجانبيّة

الجهازيّة مثل تثبيط الغدة الكظرية أو متلازمة كوشينغ Cushing فهي نادرة. ومع ذلك قد يؤدي استخدام الستيروئيدات داخل الآفة على الوجه إلى نقص تصبغ ملحوظ لدى الأشخاص ذوي البشرة الداكنة.

7-2- الستيروئيدات الموضعية

يُعد كريم أو لوشن أو مرهم ديبروبيونات البيتاميثازون Betamethasone dipropionate 0.05% ستيروئيد موضعي قوي يُستخدم لعلاج داء الحاصّة البقعيّة. عادةً ما يستخدم أخصائيو الرعاية الصحيّة الستيروئيدات الموضعيّة للأطفال والمرضى الذين لا يتحملون الحقن المتكرر. يُطبق المرضى البيتاميثازون على المنطقة المصابة يوميّاً، مع امتداد سنتيمتر واحد خارج حدود المنطقة المصابة. يُوقف الأطباء استخدام الستيروئيدات الموضعية إذا لم تتحسن الأعراض خلال 3 أشهر.

7-3- العلاج المناعي ومثبطات JAK Immunotherapy and JAK Inhibitors

يمكن للمرضى الذين يعانون من مرض واسع الانتشار يشمل تساقط أكثر من 50% من الشعر في فروة الرأس استخدام بدائل علاجيّة مثل العلاج المناعي الموضعي topical immunotherapy أو مثبطات JAK الفموية لتقليل الحاجة إلى الحقن المتعددة للستيروئيدات داخل الآفة. علاوة على ذلك كشفت دراسة عن فعالية أعلى للعلاج المناعي الموضعي مقارنةً بالستيروئيدات داخل الآفة لدى المرضى الذين يعانون من بقع تساقط شعر تتجاوز مساحتها 50 سم².(44)

يعتمد الاختيار بين العلاج المناعي الموضعي ومثبطات JAK على تفضيل المريض وتوافر العلاج. تُعدّ مثبطات JAK أسهل في الاستخدام، ولكنها تحمل خطر الآثار الجانبيّة الجهازيّة. من ناحية أخرى يتطلب العلاج المناعي الموضعي تطبيقاً دقيقاً، وقد يُسبّب عدم راحة وآثاراً جانبيّة جلدية.

7-4- علاجات إضافية

تتوفر علاجات إضافيّة متنوعة للمرضى الذين يعانون من حالات مرضية مقاومة للعلاج أو الذين لا يستطيعون تلقي علاجات الخط الأول، بما في ذلك المينوكسيديل minoxidil الموضعي أو الفموي، والميثوتريكسات methotrexate، والأزاثيوبرين azathioprine، والسيكلوسبورين cyclosporine، والبلازما الغنية بالصفائح الدموية platelet-rich plasma،(45) والأنثرالين anthralin الموضعي،(46) وليزر الإكسيمر excimer laser،(47) والعلاج الكيميائي الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية من النمط A ultraviolet A photochemotherapy (PUVA).(34)

قد تُعزز الستيروئيدات الجهازيّة نمو الشعر، إلا أن آثارها الجانبيّة تحد من استخدامها. ومع ذلك قد يجد المرضى الذين يعانون من تساقط الشعر السريع والواسع النطاق أن الستيروئيدات الفموية مفيدة. علاوة على ذلك يحدث النكس خلال عام واحد لدى حوالي ثلث المرضى المستجيبين للعلاج، مع تزايد احتمالية النكس بمرور الوقت.(48)

ثامناً: الإنذار Prognosis

يحتفظ المصابون بالحاصّة البقعيّة بإمكانيّة نمو الشعر مجدداً، حيث يتعافى ما بين 34% و50% ممن يعانون من تساقط الشعر المتقطع تلقائياً في غضون عام واحد. ومع ذلك يُصاب معظم المرضى بنكس المرض، ويتعافى أقل من 10% بشكل دائم(34) .يُصاب حوالي 10% من المرضى المصابين بالحاصّة المتقطعة بالحاصّة الكليّة أو الحاصّة الشاملة.

تلعب العوامل الإنذاريّة دوراً حاسماً في توقع إنذار المرض، وتشمل مدى تساقط الشعر والعمر عند التشخيص. يشير التشخيص في مرحلة الطفولة ونمط الانتشار الثعباني إلى إنذار سيئ (36). علاوة على ذلك قد يشير التاريخ العائلي للإصابة بالحاصّة البقعيّة، أو المرض الشديد، أو استمرار المرض لأكثر من عام، أو ضمور الأظافر، أو الحساسية المفرطة، أو أمراض المناعة الذاتيّة المرافقة، إلى إنذار سيئ.(49)

تاسعاً: المضاعفات Complications

تشمل بعض المضاعفات المحتملة للحاصّة البقعيّة ما يلي:

- تساقط الشعر الدائم، وتشوّهات الأظافر، وأذية الجلد.
- نمط وملمس ومعدل نموّ الشعر غير المتوقع.
- زيادة خطر الإصابة بأمراض جلديّة وجهازيّة متزامنة مثل أمراض الغدة الدرقيّة، والبهاق، والصداف، والذئبة الحماميّة، والتهاب الجلد التأتبي.
- ضمور الجلد، نقص تصبغ الجلد، الإنتانات، التهاب الجلد، والتخثر بسبب الآثار الجانبيّة للأدوية.
- ارتفاع خطر الإصابة بأمراض الشبكية، مثل انفصال الشبكيّة، وانسداد الأوعية الدمويّة الشبكيّة، واعتلال الشبكيّة، بمقدار ثلاثة أضعاف.(41)

الفصل الثاني

المناعة الذاتية في الحاصة البقعية

أولاً: المناعة الذاتية Autoimmunity:

1-1- مقدمة Introduction

يشير مصطلح المناعة الذاتيّة Autoimmunity إلى خلل يدفع الجهاز المناعي إلى مهاجمة خلايا الجسم. تتعدد أسباب أمراض المناعة الذاتيّة، حيث تلعب العوامل الوراثيّة والهرمونيّة والبيئيّة دورًا فيها. (50)

يتكوّن الجهاز المناعي من ذراعين: الجهاز المناعي الفطري innate immune system، والجهاز المناعي التكيفي adaptive immune system. الجهاز المناعي الفطري غير متخصص في بناء استجابة نوعيّة للعوامل الممرضة، ولا يمكنه بناء ذاكرة مناعيّة، وهو خط الدفاع الأوّل، ويشمل الجلد واللعاب والدموع والفلورا والعديد من البروتينات بما في ذلك المتممة complement والليزوزيمات وكريات الدم البيضاء. بينما يستطيع الجهاز المناعي التكيفي تكوين استجابات مناعية محددة ضد العوامل الممرضة التي واجهها سابقاً بفضل قدرته على بناء الذاكرة المناعيّة. يستخدم الجهاز المناعي التكيفي الخلايا اللمفاوية البائيّة والتائيّة، والغلوبولينات المناعيّة، والسيتوكينات، لتوليد استجابة شديدة التخصص، تزداد كفاءتها في مهاجمة العوامل الممرضة مع كل تعرض لاحق لها.(51)

للحماية من العوامل الممرضة المختلفة، تخضع مستقبلات الخلايا اللمفاوية لعمليات إعادة ترتيب جينيّة gene rearrangement واسعة النطاق والعديد من الطفرات الجسديّة somatic mutation لتكوين مجموعة من المستقبلات التي تتعرف على العديد من المستضدات. عند التعرف على المستضد يرسل الجهاز المناعي التكيفي رسالة إما برد الفعل المناعي immunity تجاه هذا المستضد أو بتحمل tolerance هذا المستضد. يشير التحمّل إلى العمليّة التي تُمنع فيها المستضدات الذاتيّة self-antigens الموجودة بشكل طبيعي في الجسم من تكوين استجابة مناعيّة، بينما تُكوّن المستضدات غير الذاتيّة non-self-antigens الاستجابة المناسبة. عندما تفشل

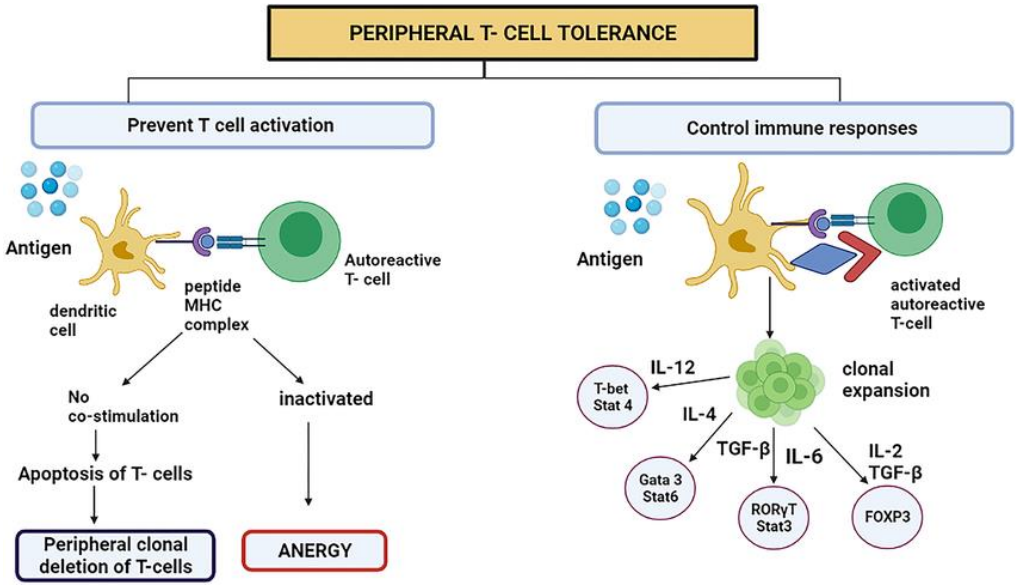
عملية التحمّل تحدث المناعة الذاتيّة. يُعد كل من التحمّل المركزي central tolerance والمحيطي peripheral tolerance حاسمين في منع المناعة الذاتيّة.(52)

1-2- التحمل المركزي Central Tolerance

تقع المناطق المركزيّة لنضج الخلايا التائيّة في الغدة الصعترية thymus وتقع المناطق المركزية لنضج الخلايا البائيّة في نقي العظم bone marrow. لذلك تُسمى آليات التحمل الموجودة في هذه المناطق بالتحمّل المركزي.

1-3- التحمل المحيطي Peripheral Tolerance:

بعد مغادرة الخلايا اللمفاوية التائيّة والبائيّة للغدة الصعترية ونقي العظم، تدخل إلى الأعضاء والأنسجة المناعيّة المحيطية مثل الطحال والعقد اللمفاوية. في هذه المناطق تمنع آليات التحمل المحيطي نشوء المناعة الذاتية عندما تجتاز الخلايا اللمفاوية ذاتية التفاعل جميع آليات التحمّل المركزيّة،و هناك أنواع عديدة من التحمل المحيطي.(53)



الشكل (16) التحمل المحيطي للخلايا التائية [54]

1-4- الفحوصات Testing:

1-4-1- مقدمة:

يتطلب تشخيص أمراض المناعة الذاتيّة اتباع نهج متعدد الخطوات، إذ إن العديد من الفحوصات المخبريّة لا تقتصر على مرض محدد. يُعدّ إجراء تعداد دم كامل complete blood count (CBC) وفحص شامل للاستقلاب comprehensive metabolic panel (CMP) جزءاً أوليّاً من الفحص. كما يُمكن استخدام الدراسات المناعيّة، وتحليل السيتوكينات، وتحديد مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA). ترتبط أمراض المناعة الذاتية بالالتهاب، ومن أهم مؤشرات الالتهاب التي يتم تقييمها: معدل تثفل كريات الدم الحمراء erythrocyte sedimentation rate (ESR)، والبروتين الارتكاسي C (CRP) ، والفيريتين ferritin. وفي حالات أقل شيوعًا يتم أيضًا قياس مستويات السيرولوبلازمين ceruloplasmin، والفيبرينوجين fibrinogen، والهابتوغلوبين haptoglobin، والألبومين albumin لتقييم الحالة الالتهابية. تُساعد مؤشرات الالتهاب في مراقبة فعالية المرض حتى لو لم تكن خاصة بمرض مناعي ذاتي مُحدد.(55)

1-4-2- بعض الأضداد الشائعة:

العامل الرثياني: يُعد العامل الرثياني جسم مضاد ذاتي يهاجم منطقة Fc من الغلوبولين المناعي IgG، وهو أحد الجزيئات الموجودة في العديد من أمراض المناعة الذاتيّة، ويرتبط بالتهاب المفاصل الرثياني، والذئبة الحمامية الجهازية، ومتلازمة شوغرن، والتليف الخلالي.(55)

الأجسام المضادة للنواة (ANA): موجودة في الذئبة الحماميّة الجهازية، متلازمة شوغرن، تصلب الجلد، التهاب العضلات، التهاب الجلد والعضلات، التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، التهاب الكبد المناعي الذاتي، مرض جريفز، ارتفاع ضغط الدم الرئوي الأولي، التهاب الأقنية الصفراوية المناعي الذاتي الأولي.

مضادات الحمض النووي ثنائي السلسلة (dsDNA): موجودة في الذئبة الحماميّة الجهازية.

مضادات الخلايا المتعادلة السيتوبلازمية (ANCA): موجودة في حبيبوم فاغنر، متلازمة شيرغ–ستراوس، التهاب الأوعية الدموية المجهري.

مضادات الكارديوليبين (aCL)/مضادات الفوسفوليبيد (aPL): موجودة في متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد.

1-4-3- قياس التدفق الخلوي:

قياس التدفق الخلوي هو تقنية مخبرية يمكن استخدامها لدراسة مجموعات خلوية معينة بناءً على وجود أو غياب علامات مختلفة على سطح الخلية. يُستخدم هذا التحليل لتحديد كمية الخلايا اللمفاوية التائيّة CD4+ لدى مرضى فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، والذي يُستخدم لقياس شدة العدوى.(55)

1-4-4- تحديد نمط مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA):

تفحص دراسات تحديد نمط مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) الفئتين الأولى والثانية من معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) المرتبطة بأمراض المناعة الذاتيّة المختلفة. ومن التقنيات المستخدمة لتحليل أنواع معينة من جزيئات مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) الرحلان الكهربائي، وتفاعل البوليميراز المتسلسل PCR، واختبار الإليزا (ELISA).

HLA-B27: التهاب الفقار اللاصق

HLA-DR1، HLA-DR4: التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب متعدد المفاصل

HLA-DR3، HLA-DR2: الذئبة الحمامية الجهازية

HLA-DRB1: التهاب المفاصل الرثياني

HLA-DQ2، HLA-DQ8: الداء الزلاقي (56)

1-5- الأهمية السريرية Clinical Significance:

في عام ٢٠٠٩ أُبلغ ما يُقدر بـ ٧.٦٪ إلى ٩.٥٪ من سكان الولايات المتحدة عن مرض مناعي ذاتي شائع واحد من أصل ٢٩ مرضًا (57). ومن المحتمل أن يكون معدل الانتشار أعلى اليوم. علاوة على ذلك تُصيب أمراض المناعة الذاتية الإناث بشكل أكبر مقارنةً بالذكور.(58) يمكن أن يكون لأمراض المناعة الذاتية تأثيرات جهازيّة وتأثيرات موضعيّة.

تشمل أمراض المناعة الذاتيّة الشائعة ما يلي:

الذئبة الحمامية الجهازيّة: طفح جلدي وجني، طفح جلدي قرصي، حساسية للضوء، تقرّحات الفم، التهاب المفاصل، اضطراب الكلى، اضطرابات دمويّة، اضطرابات عصبيّة، اضطرابات مناعيّة، وإيجابية الأجسام المضادة للنواة.(59)

متلازمة شوغرن: جفاف الملتحمة وجفاف الفم مع احتمال ظهور أعراض مختلفة في الكلى والرئتين والجلد والجهاز العصبي.(60)

تصلّب الجلد: ترسب مفرط للكولاجين في الجلد والأعضاء الداخلية، يمكن أن يظهر بشكلين موضعي وجهازي.(61)

الساركوئيد: أورام حبيبيّة غير متجبّنة في أعضاء الجسم، تظهر غالبًا في الرئتين على شكل تضخم عقد لمفية هرمي ثنائي، ولكن يمكن أن يكون لها أيضًا مظاهر في العين، والجلد، والقلب، والجهاز الهضمي، والجهاز العصبي، والغدد الصماء.(62)

التهاب المفاصل الرثياني: التهاب زليليّ متماثل ويبوسة صباحية لأكثر من 30 دقيقة، ومظاهر مختلفة خارج المفصل، بما في ذلك العقيدات الرثيانية، والداء النشواني، والتهاب الأوعية الدموية الجهازي.(60)

الداء الزلاقي: ضمور زغابي في العفج وما يرتبط به من إسهال كريه الرائحة وسوء امتصاص عند تناول الأطعمة التي تحتوي على الغلوتين.(63)

السكري من النوع الأول: تؤدي الأجسام المضادة الذاتية لخلايا جزر البنكرياس إلى نقص إنتاج الأنسولين، مما يؤدي إلى ارتفاع سكر الدم، والبوال، والعطش.(60)

داء كرون: مرض التهابي معوي يتميز بآفات متقطعة في السبيل الهضمي يمكن أن تؤثر على الجهاز الهضمي بأكمله، مع احتمالية الإصابة بالنواسير، والحمامى العقدة erythema nodosum، وتقيّح الجلد الغرغريني pyoderma gangrenosum.(64)

الفقاعاني الفقاعي Bullous pemphigoid: مرض يسبب نفاطات تحت البشرة ناتج عن مهاجمة الأجسام المضادة الذاتيّة للجسيم الواصل النصفي. يرتبط بفقاعات على الجذع، والفخذ، والثنيات، بالإضافة إلى الشرى، والحكة، والأكزيما.(65)

التهاب الفقار اللاصق: ألم في المفصل العجزي الحرقفي، وآلام أسفل الظهر، والتهاب المفاصل المحيطي، والتهاب الأصابع .(66)

فرفرية هينوخ–شونلاين Henoch–Schonlein Purpura: التهاب الأوعية الدموية المصاحب للطفح الجلدي الفرفري، وآلام المفاصل، ونزيف الجهاز الهضمي، وآلام البطن، والتهاب الكلية.(60)

التصلب المتعدد: يؤدي إزالة الميالين الناتجة عن التهاب مزمن في الجهاز العصبي المركزي إلى متلازمات النخاع الشوكي، والتهاب العصب البصري، ومتلازمات جذع الدماغ والمخيخ، وضعف الإدراك.(67)

ثانياً: المناعة الذاتية في الحاصة البقعية:

2-1- مقدمة:

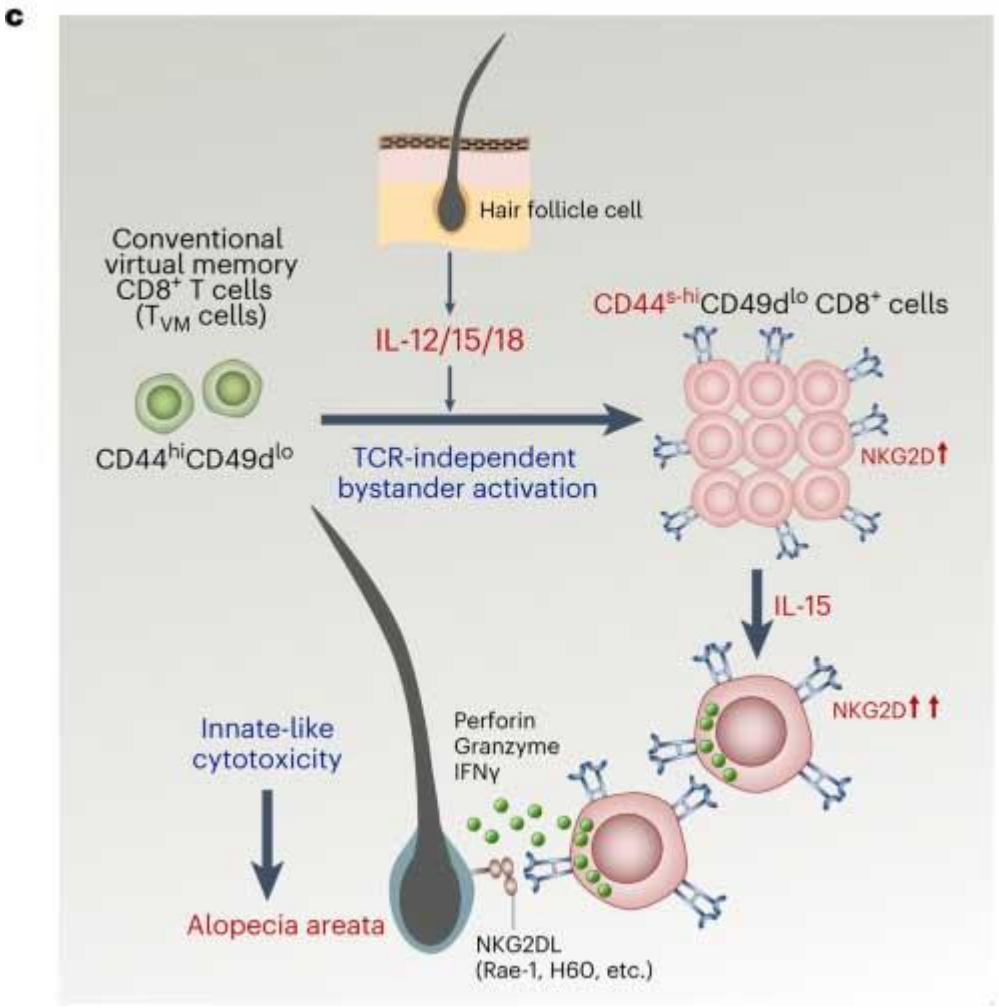
يمكن أن تُسبّب الاستجابات المناعيّة الذاتية تساقط الشعر مباشرةً. وعندما يُهاجم الجهاز المناعي بصيلات الشعر يُمكن أن يُعطل دورة نمو الشعر الطبيعية، مما يؤدي إلى ترقق الشعر أو تساقطه. يُعد هذا الخلل المناعي عاملاً رئيسياً في حالات الحاصّة البقعيّة.(68)

2-2- الخلايا T والحاصة البقعية:

الحاصّة البقعيّة مرض مناعي ذاتي شائع ينتج عن أذية بصيلات الشعر بواسطة المناعة الذاتيّة. لم تُحدد بعد المسارات المناعية اللازمة لتنشيط الخلايا التائية ذاتية التفاعل في الحاصّة البقعيّة، مما يحد من التطوير السريري للعلاجات الموجهة. أشارت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) إلى ارتباط مستقبل NKG2D في التسبب بالمرض. وجدت الدراسات أن الخلايا التائيّة السامّة CD8+NKG2D+ ضرورية وكافية لتحفيز الحاصّة البقعيّة في نماذج الفئران.(68)

كشف التنميط النسخي الشامل Global transcriptional profiling لجلد الحاصّة البقعيّة عن تعبير جيني يشير إلى ارتشاح الخلايا التائيّة السامّة، وإطلاق إنترفيرون غاما (IFN-γ)، وزيادة تنظيم السيتوكينات (γc) المعروفة بتعزيز تنشيط وبقاء الخلايا التائيّة CD8+NKG2D+ المنتجة للإنترفيرون غاما. يؤدي حصار مستقبلات الإنترلوكين غاما، أو الإنترلوكين-2 (IL-2)، أو الإنترلوكين-15-بيتا (IL-15Rβ) بوساطة الأجسام المضادة إلى منع تطوّر المرض، حيث يقلل من تراكم الخلايا التائيّة CD8+NKG2D+ في الجلد.

تؤثر كينازات البروتين تيروزين من عائلة جانوس كيناز (JAK) على مستقبلات السيتوكين IFN-γ وγc، وأدى إعطاء مثبطات هذه الأنزيمات جهازيّاً إلى منع تطوّر الحاصّة البقعيّة، كما أدى الاستخدام الموضعي لها لتعزيز نمو الشعر.(68)



الشكل (17) دور الخلايا التائية NKG2D+CD8+ في الحاصة البقعية [68]

2-3- السيتوكينات والحاصة البقعية:

الانترفيرون غاما IFN-γ:

الانترفيرون غاما IFN-γ هو السيتوكين الرئيسي المعروف بتعبيره غير الطبيعي في داء الحاصّة البقعيّة من خلال الاستجابة بوساطة CD4+ Th1. يُنتج الانترفيرون غاما IFN-γ بواسطة الخلايا المُقدمة للمستضد حول الجريبات أو ضمن الجريبات، ومن بين العديد من التأثيرات فإنه يحرم خلايا الحليمة الجلدية من قدرتها على الحفاظ على نمو الشعر في طور النمو، كما هو موضح في الدراسات البشرية. وقد تبين أن مستويات الانترفيرون

غاما IFN–γ في المصل أعلى بشكل ملحوظ لدى مرضى الحاصّة الكلية أو الحاصّة الشاملة مقارنةً بمجموعة الشواهد، ولكن لم يُعثر على فرق كبير في مستويات IFN–γ بين مرضى الحاصة البقعيّة الموضعيّة وأولئك الذين يعانون من أشكال أكثر انتشاراً. بالإضافة إلى ذلك تُظهر التجارب التي أجراها Deeths وآخرون على داء الحاصّة البقعيّة أنّ الخلايا التائيّة لدى المرضى الذين يعانون من مرض واسع الانتشار لديها خلل جوهري في إنتاج الانترفيرون غاما IFN–γ، مما قد يشير إلى حالة من التحمّل الجزئي في جلد هؤلاء المرضى. على الرغم مما سبق فإنّ ارتفاع مستويات الانترفيرون غاما في مصل مرضى الحاصّة البقعيّة قد يعكس حالة الالتهاب، وخاصةً في الحالات الشديدة من المرض، وقد يكون قياس الانترفيرون غاما في مصل المرضى مفيدًا في التمييز بين من يُحتمل إصابتهم بالحاصّة الشاملة وبين المرض الموضعي، أو يمكن أن يكون مفيداً كمؤشر تنبؤي. ويُقترح إجراء الدراسات المستقبليّة لتقييم مستويات الانترفيرون غاما لدى المرضى الذين يعانون من تراجع تلقائي أو ترقي تدريجي للمرض.(69)

المونوكين المُحفَّز بواسطة إنترفيرون–جاما MIG:

المونوكين المُحفَّز بواسطة إنترفيرون–جاما MIG (monokine induced by IFN–γ) هو سيتوكين يرتفع تركيزه في داء الحاصّة البقعيّة، ويرتبط مستواه بنشاط المرض، حيث يزداد في الآفات المتوسعة والعكس صحيح، مما يجعله مؤشراً مفيدًا لمراقبة حالة المرض والاستجابة للعلاج (69).

بروتين الإنترفيرون القابل للتحريض–10 IP–10:

يوجد سيتوكين يؤدي إلى جذب الخلايا وحيدة النواة وهو بروتين الإنترفيرون القابل للتحريض–10 IP–10 (interferon inducible protein–10)، والذي يحفزه أيضًا إنترفيرون–γ. يعتبر التحفيز الناتج عن IP–10 أقل تعبيرًا بكثير مقارنةً بـ MIG ولكنه مستمر مما يفسر استمرار استجابة Th1 في الحاصّة البقعيّة، ويؤدي إلى إدامة جذب الخلايا اللمفاوية(69).

الإنترلوكينات Interleukins:

أظهرت الدراسات أن IL−1 هو محفّز قوي جداً لتساقط الشعر ومثبط كبير لنمو الشعر البشري في المختبر. أظهر Hoffman وآخرون أنه خلال دورة الشعر المستحثة، يزداد IL−1α وIL−1β بشكل كبير مع بداية مرحلة التراجع catagen، بينما يبلغان ذروتهما خلال مرحلة التوقف عن النمو telogen ويرتبطان بزيادة التعبير عن مستقبل IL−1 من النوع الأول الذي ينقل الإشارة. بالإضافة إلى ذلك ووفقًا لدراسات أجراها Groves وآخرون فإن الفئران المعدلة وراثيًا التي تُفرط في التعبير عن IL−1a تُعاني من تساقط شعر متقطع يُشبه الحاصّة البقعيّة.(69)

في مناطق فروة الرأس البشرية المُصابة بالحاصّة البقعيّة، يُكتشف التعبير المفرط عن IL−1β، خاصةً في المراحل المبكرة من المرض، بينما تُحدد قابلية الإصابة بالمرض وشدته من خلال تعدد أشكال مُضاد مستقبلات IL−1 وIL−1a. من حيث الشدة السريرية يُصادف تعبير أكثر تقدماً للمرض لدى المرضى الذين لديهم كميات غير كافية من مُضاد مستقبلات IL−1، وهو المُضاد الطبيعي لـ IL−1، بينما وُجدت زيادة في تواتر الأليل 2 من جين مُضاد مستقبلات IL−1 لدى المرضى الذين يُعانون من الحاصّة البقعيّة. أظهرت تجارب Philpott وآخرون على بصيلات الشعر المُزروعة أن تأثير IL1−α وIL1−β على الشعر قد يُمنع بإضافة مُضاد مستقبلات IL−1. كما قد يكون تعدد أشكال جين IL−1 مسؤولاً عن الإفراط في إطلاق IL−1، مما يؤدي إلى مرضٍ سريعٍ وأكثر تقدمًا. أظهر Galbraith وآخرون أن المرضى المصابين بأشكالٍ حادةٍ من داء الحاصّة البقعيّة لديهم زيادةٌ في تواتر النمط الجيني IL−1β 1,2. ترتفع مستويات IL−1α وIL−4 في مصل الدم بشكل ملحوظ لدى مرضى الحاصّة البقعيّة الموضعيّة، بينما ترتفع مستويات IL−2 وIFN−γ بشكل رئيسي في حالات المرض الشاملة، مما قد يعني أن تطور المرض إلى الشكل الشامل قد يكون ناتجًا عن سيتوكينات Th1. ويُعتقد أيضًا أن اختلال التوازن في إنتاج السيتوكينات، مع وجود فائض نسبي من الأنواع المعززة للالتهابات وTh1، مقابل السيتوكينات المضادة للالتهابات مثل IL−4 وIL−10، قد يكون له دور في استمرار آفات الحاصّة البقعيّة، كما هو موضح في خزعات فروة الرأس البشرية [17]. ثبت أن مستويات mRNA لـ IL−10 في حالة الاستقرار تزداد بعد العلاج الناجح مما يجعل IL−10 مثبطاً مهمّاً لإنتاج سايتوكينات Th1.(69)

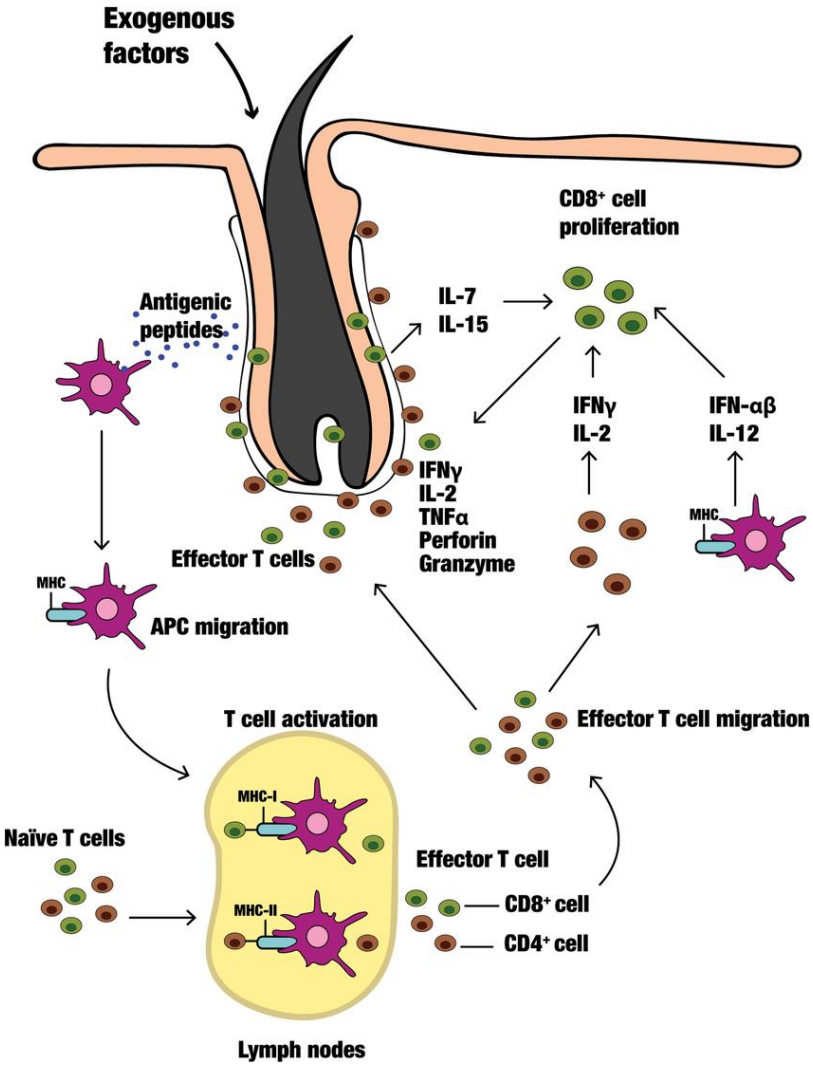
عامل نخر الورم ألفا (TNF−α):

من المعروف أن عامل نخر الورم ألفا (TNF−α) يلعب دورًا رئيسيّاً في التسبب في داء الحاصّة البقعيّة. يُصنع هذا العامل في الخلايا الكيراتينية البشروية epidermal keratinocytes مع العديد من السيتوكينات الأخرى، ويُعرف بأنه مثبط قوي للتكاثر. أظهرت الدراسات المخبرية أن عامل نخر الورم ألفا (TNF−α) إلى جانب IL−1α و IL1−β يُسبب فجوات في خلايا المصفوفة داخل بصيلة الجريب وانخفاضًا في حجمها، بالإضافة إلى اختلال تنظيم الخلايا الصباغية الجريبية، والتمايز غير الطبيعي وتقرن خلايا ما قبل القشرة وغلاف الجذر الداخلي. ترتبط مستويات عامل نخر الورم ألفا (TNF−α) في الجلد ارتباطاً إيجابيّاً بمستويات هرمون ACTH في البلازما ومستويات التعبير عن مستقبلات ACTH الجلدية تحت التوتر النفسي المتكرر لدى البشر، مما قد يُشير إلى وجود آليّة مرضيّة فيزيولوجية تكمن وراء الدور المعروف للعوامل المُسببة للضغط النفسي في داء الحاصّة البقعيّة.(69)

عامل تنشيط الخلايا البائية (BAFF):

وُجد أن مصل مرضى الحاصّة البقعيّة وخاصّةً المرضى الذين يعانون من آفات متعددة، يحتوي على مستويات عالية جدًا من BAFF، وهو عامل تنشيط الخلايا البائيّة (B−cell activator factor) الذي ينتمي إلى عائلة TNF.

يُعتقد أن إنتاج BAFF يُحفَّز بواسطة IFN−γ المعروف بزيادته لدى مرضى الحاصّة البقعيّة كما ذُكر سابقًا. أظهرت التجارب أن BAFF قد يُنشِّط أيضًا الخلايا التائيّة، وبالتالي يُعزز استجابة Th1، مما يؤدي إلى إنتاج IFN−γ واستمرار نشاط المرض.(69)



الشكل (18) دور السيتوكينات في الحاصة البقعية [69]

2-4- الأجسام المضادة والحاصة البقعية:

حددت الدراسات أجسامًا مضادة ترتبط ببنى مختلفة من بصيلات الشعر (70)، وتشمل بنى الشعر التي ترتبط معها الأضداد:

تريكوهيالين Trichohyalin: بروتين موجود في بصيلات الشعر النامية. (71)

الخلايا الكيراتينية في طور النمو Anagen–phase keratinocytes: أظهرت الأبحاث أن هذه الخلايا التي تشارك في نمو الشعر مستهدفة من قبل الأجسام المضادة في الحاصّة البقعيّة، وخاصةً لدى مرضى الحاصة الشاملة.(72)

الخلايا الميلانينية: هي الخلايا المسؤولة عن تصبّغ الشعر، والتي وُجد أنها أيضًا هدف في بعض حالات الحاصّة البقعيّة.(73)

على الرغم من وجود الأجسام المضادة في الحاصّة البقعيّة، إلا أن بعض الباحثين يشيرون إلى إمكانية وجودها أيضًا لدى الأفراد الأصحاء بمستويات أقل، كما يشير الباحثون إلى أنه لم يتم تحديد مستضد ذاتي نوعي للحاصّة البقعيّة.

يمكن أن يكون وجود هذه الأجسام المضادة ومستوياتها مؤشراً مفيداً في تشخيص وفهم نشاط الحاصّة البقعيّة.

رغم أنّ الأجسام المضادة عامل مهم في الحاصّة البقعيّة، إلا أن الحاصّة البقعيّة من المرجح أن تكون حالة معقدة مع عوامل أخرى مساهمة، بما في ذلك العوامل الوراثيّة والعوامل البيئيّة واضطرابات أخرى في الجهاز المناعي.

الفصل الثالث

الغدة الدرقية

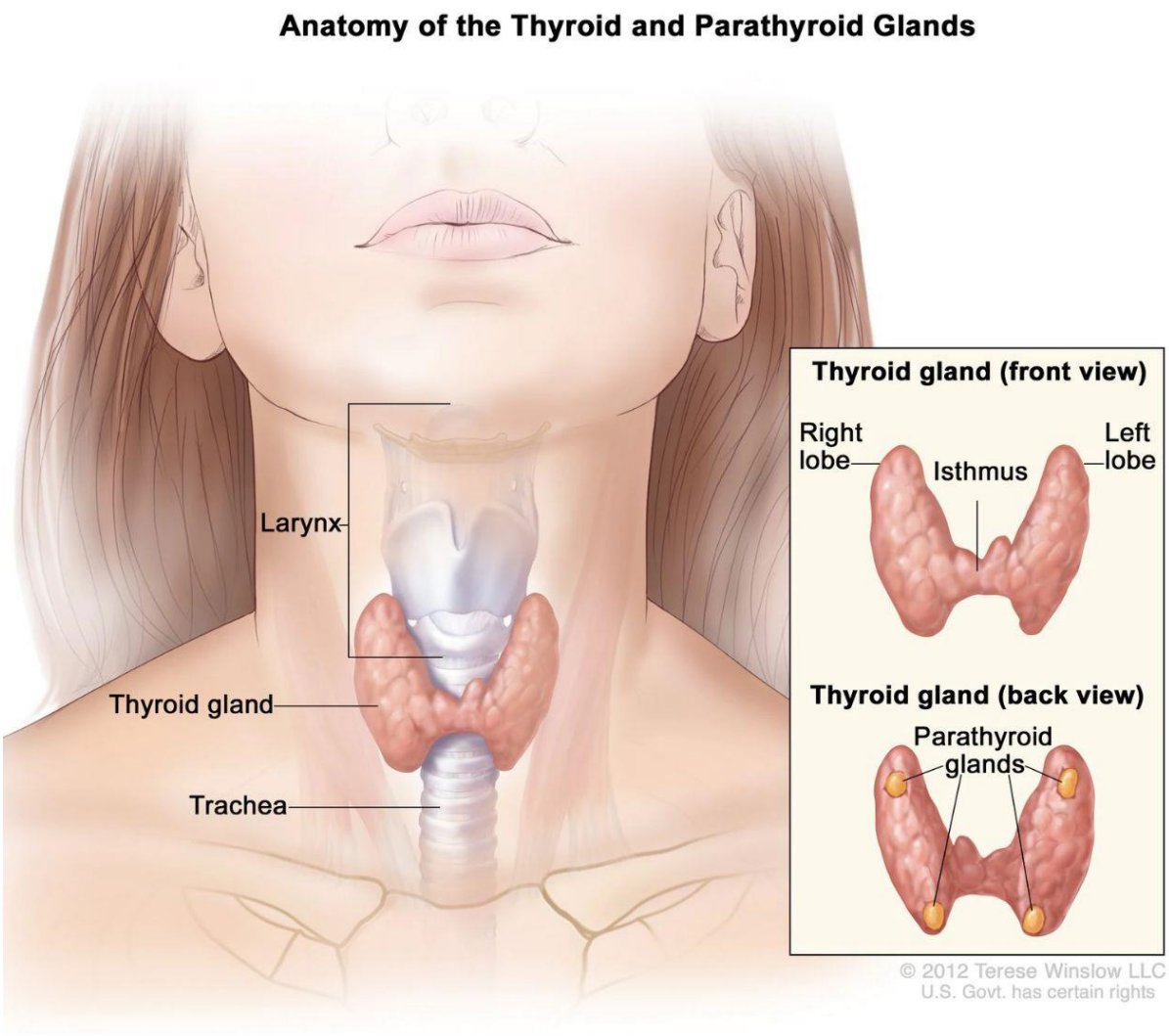
أولاً: لمحة تشريحية (Anatomy):

1-1- التشريح العياني (Gross Anatomy):

تظهر الغدة الدرقيّة عند البالغ بنية اللون وقاسية القوام، حيث تتوضع خلف العضلات الشريطية (strap muscles) للعنق (وهي القصية الدرقية والقصية اللامية). تزن الغدة الدرقيّة الطبيعية حوالي 20 غ، ولكن وزن الغدة يتفاوت حسب وزن الجسم والوارد من اليود. (74)

يتوضع الفصّان الدرقيان قرب الغضروف الدرقي، ويلتحمان على الخط الناصف في منطقة البرزخ (isthmus) التي تتوضع في الحالات النموذجيّة تحت الغضروف الحلقي مباشرة. يشاهد الفص الهرمي الذي يمثل النهاية السفلية للقناة الدرقيّة اللسانيّة في حوالي 50% من الأشخاص الذين يخضعون للتداخلات الجراحية على الغدة الدرقية. يمتد الفصان الدرقيان حتى منتصف الغضروف الدرقي في الأعلى حيث يتوضعان قرب غمد السباتي والعضلتين القترائيتين في الوحشي. تتوضع العضلات الشريطية (القصية اللامية، القصية الدرقية، والبطن الأمامي للعضلة الكتفية اللامية) في الأمام حيث تتعصب بالعروة الرقبية (ansa cervicales) (أو العروة تحت اللسانية). (74)

تكون الغدة الدرقيّة محتواة في لفافة ملتصقة بشكل ضعيف بسطح الغدة تشتق من إنشطار اللفافة الرقبية العميقة (deep cervical fascia) إلى انقسامين أمامي وخلفي. أما المحفظة الحقيقية للغدة فهي تتألف من طبقة رقيقة ملتصقة بسطح الغدة بشدة بحيث ترسل حجباً تنغمد في نسيج الغدة مشكلة فصيصات كاذبة (pseudolobules). تتكثف محفظة الغدة في الرباط الخلفي المعلق أو رباط Berry قرب الغضروف الحلقي والحلقات الرغامية العلوية. (74)



الشكل (19) التشريح العياني للدرق[74]

1-2- التشريح المجهري (Microscopic Anatomy):

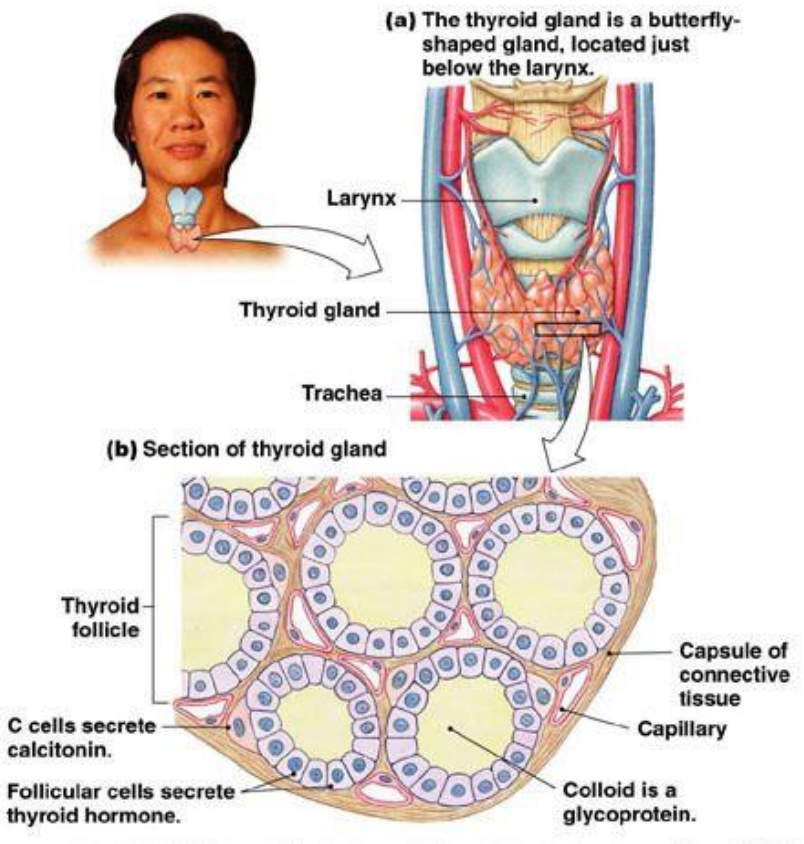
تحتوي الغدة على 20-30 مليون جريب، تسمى الجريبات الدرقيّة والتي تحاط بظهارة بسيطة مكونة من نوعين من الخلايا بشكل أساسي: الخلايا الجريبية، والخلايا المجاورة للجريب.

الخلايا الجريبية: هي خلايا تتراوح في شكلها بين بسيطة وعمودية وتشابه في تركيبها الخلوي الخلايا التي تنتج وتفرز وتمتص البروتينات؛ ففي الجانب القاعدي منها تحتوي شبكة هيولية باطنة خشنة، والجانب القمي منها

يحتوي على جهاز غولجي وبعض الحبيبات الإفرازية والجسيمات الحالة والجسيمات البالعة، ونواة دائرية تقريباً موجودة في منتصف الخلية، وتكون المتقدرات مبعثرة في الهيولى.

الخلايا المجاورة للجريب: وتكون أكبر حجماً من سابقتها، وقد تكون موجودة بين الخلايا الجريبية أو في تجمعات خاصة بها، تمتاز بشبكة هيولية باطنة خشنة صغيرة ومتقدرات طويلة وجهاز غولجي كبير، كما تتميز بوجود الحبيبات الإفرازية التي تحتوي الهرمون؛ فهذه الخلايا مسؤولة عن إفراز هرمون الكالسيتونين.

أما عن الأجربة بشكل عام: فهي تختلف كثيراً في حجمها وفي شكل الخلايا حولها؛ فقد تتراوح من صغيرة إلى كبيرة، وخلاياها قد تكون حرشفية، مكعبة أو عمودية (تعتبر الغدة قاصرة النشاط عندما تكون معظم خلاياها ذات الشكل الحرشفي) داخل هذه الجراب يوجد سائل هلامي مكون من بروتين سكري (الغلوبولين الدرقي) ويسمى بالغرواني أو المادة الغروية. تُحاط هذه الأجربة بشبكة كثيفة من الأوعية الدموية والأوعية اللمفية لتسمح بتبادل كبير للمواد بين الدم والجراب. (75)



الشكل (20) التشريح المجهري للدرق[75]

ثانياً: لمحة فيزيولوجية (Physiology):

2-1- مقدمة (Introduction):

تتألف الوحدة الوظيفية للغدة الدرقية من جريبات غدية كروية الشكل تدعى «الجريبات الدرقية»، يتألف الجريب من طبقة واحدة من الخلايا تدعى «الخلايا الجريبية»، تحيط بفراغ الجريب الذي يمتلئ بمحلول غرواني هو الغلوبولين الدرقي، وتوجد خلايا أخرى تدعى «الخلايا المجاورة للجريبات».

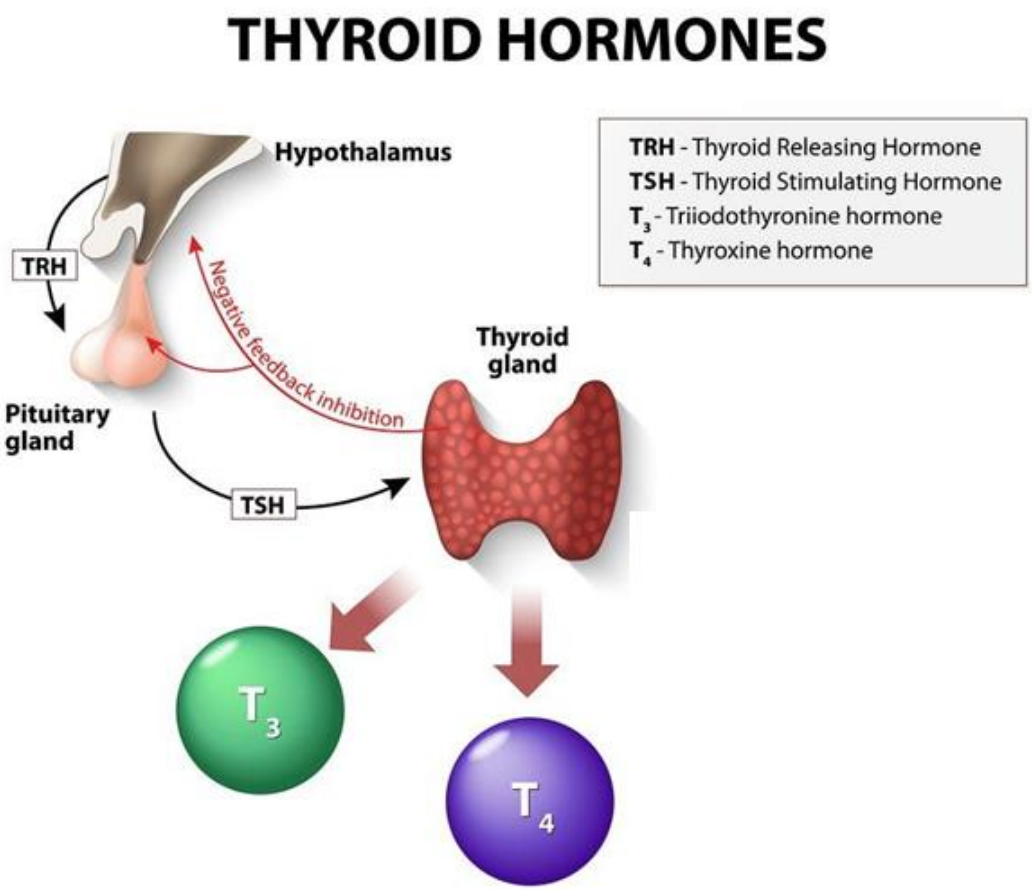
تفرز الغدة الدرقية ثلاث هرمونات، وهي هرموني الدرق «ثلاثي يود الثيرونين T3 والثيروكسين T4» الحاوي على اليود، والهرمون الببتيدي الذي يسمى الكالسيتونين. (76)

2-2- الهرمونات الدرقية:

الشكل الرئيسي لهرمون الغدة الدرقية في الدم هو الثيروكسين (T4)، ويملك عمر نصفي أطول من T3 لدى البشر، تكون نسبة T4 إلى T3 في الدم نحو 1:14. يتحول T4 إلى T3 النشط (أقوى من T4 بثلاث إلى أربع مرات) داخل الخلايا بواسطة إنزيم 5′-نازعة اليود. يخضع أيضاً لعملية نزع الكربوكسيل ونزع اليود لإنتاج يودوثيرونامين (T1A) وثيرونامين (T0A). تكون جميع النظائر الثلاثة لنازعات اليود عبارة عن إنزيمات تحتوي على السيلينيوم، لذلك يعد السيلينيوم الغذائي ضرورياً لإنتاج T3.(77)

تزيد الهرمونات الدرقية الفعالية الاستقلابية لكل أنسجة الجسم، حيث تزداد سرعة الاستقلاب الأساسي إلى ما يبلغ 60-100% عند زيادة إفراز الهرمونات، كما تزداد سرعة استهلاك الطعام كثيراً لتوليد الطاقة وبالتالي تزداد سرعة تكوين البروتين وسرعة تقويضه، ويزداد نمو الأطفال لدرجة عالية وتستثار العمليات الفكرية للشخص، كما تزداد أنشطة معظم الغدد الصماء. ويزيد استقلاب السكر والدهون مما يسبب النحول في حالة فرط الإفراز والعكس صحيح. (77)

يتم تنظيم إفراز هرموني الغدة الدرقية بواسطة الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) الذي تنتجه الغدة النخامية الأمامية، والذي بدوره يتم تنظيم إفرازه بواسطة الهرمون المطلق لموجهة الغدة الدرقية (TRH) الذي ينتجه الوطاء. (78)



الشكل (21) تنظيم إفراز الهرمونات الدرقية[78]

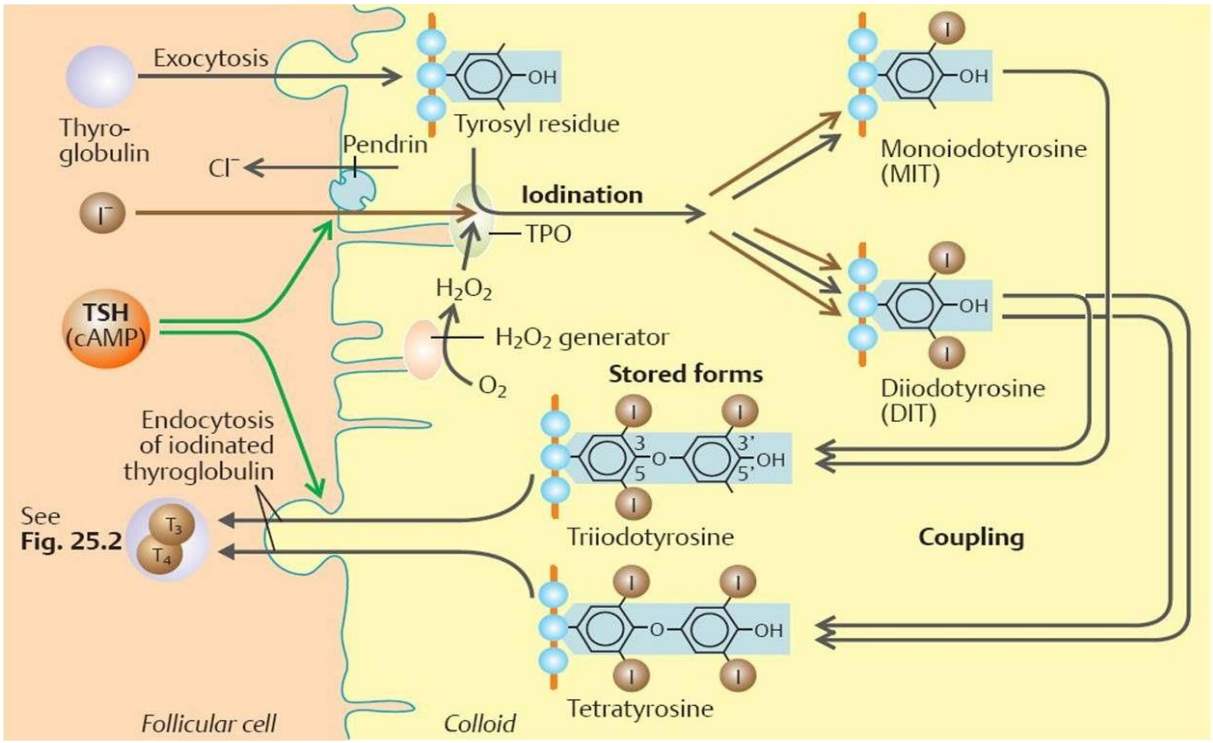
2-3- تصنيع الهرمون الدرقي:

تمر هذه العملية بمراحل متسلسلة: تصنيع الغلوبولين الدرقي، امتصاص اليود من الدم، أكسدة اليود، ثم إضافة اليود إلى سلسة التيروسين في الغلوبولين الدرقي لتنتج الهرمونات T4و T3.

تعتبر عمليّة تصنيع الغلوبولين الدرقي مشابهة لتصنيع أي بروتين في الجسم؛ حيث تبدأ العملية بتصنيع البروتين في الشبكة الهيولية الباطنة الخشنة، ثم إضافة الكربوهيدرات في الشبكة الإندوبلازمية وفي جهاز غولجي، ثم النقل للجانب القمي من الخلية، حيث يتم إفرازه إلى داخل المادة الغروانية. (79)

يتم امتصاص اليود من الدم عن طريق البروتين الناقل للصوديوم/اليود (Na/I symporter)؛ حيث يأخذ الصوديوم مترافقاً مع اليود إلى داخل الخلية، وهنا فإن مقدار امتصاص الغدة يعتمد على تركيز اليود وليس على الصوديوم، وبالتالي فإن تركيز اليود عندما يكون قليلاً ستقوم الغدة بزيادة أخذها لليود من الدم (مترافقاً مع الصوديوم) ليكون اليود هو المحدد لمقدار الامتصاص وليس الصوديوم.

تتم أكسدة اليود بواسطة أنزيم البيروكسيد الدرقي ثم يُنقل بوساطة ناقل الشوارد المسمى Pendrin (80). في المرحلة الأخيرة تتم إضافة اليود إلى سلسلة التيروسين في الغلوبولين الدرقي، وهذه العملية تحفز بوساطة البيروكسيد الدرقي لينتج أحادي يودوتيروزين (T1) وثنائي يودوتيروزين (T2)، ليشكل اجتماعهما معاً ثلاثي يودوثيرونين (T3) والثيروكسين (T4)، واللذين يصبحان جزءاً من الغلوبولين الدرقي. (79)



الشكل (22) مراحل صنع الهرمون الدرقي[79]

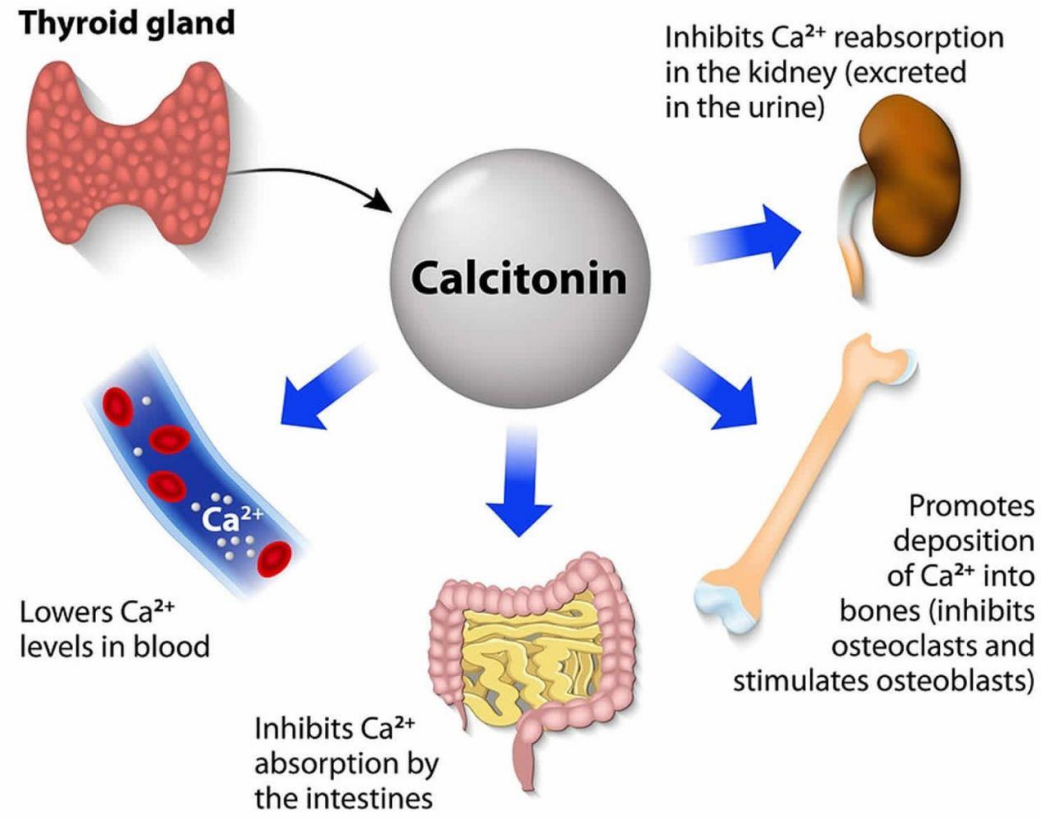
2-4- الكالسيتونين:

يلعب الكالسيتونين دوراً في توازن الكالسيوم داخل الجسم؛ حيث ينشط الكالسيتونين في حالة زيادة مستوى الكالسيوم، وهو يعاكس بهذا عمل هرمون جارات الدرق، ويعمل على تقليل الكالسيوم بثلاث طرق هي:

– ترسيب الكالسيوم داخل العظام، وذلك بتثبيط عمل الخلايا كاسرة العظم.

– تثبيط امتصاص الكالسيوم في الأمعاء.

– تثبيط إعادة امتصاص الكالسيوم في الكلية متيحاً بذلك طرح الكالسيوم مع البول. (81)



الشكل (23) تأثيرات الكالسيتونين[81]

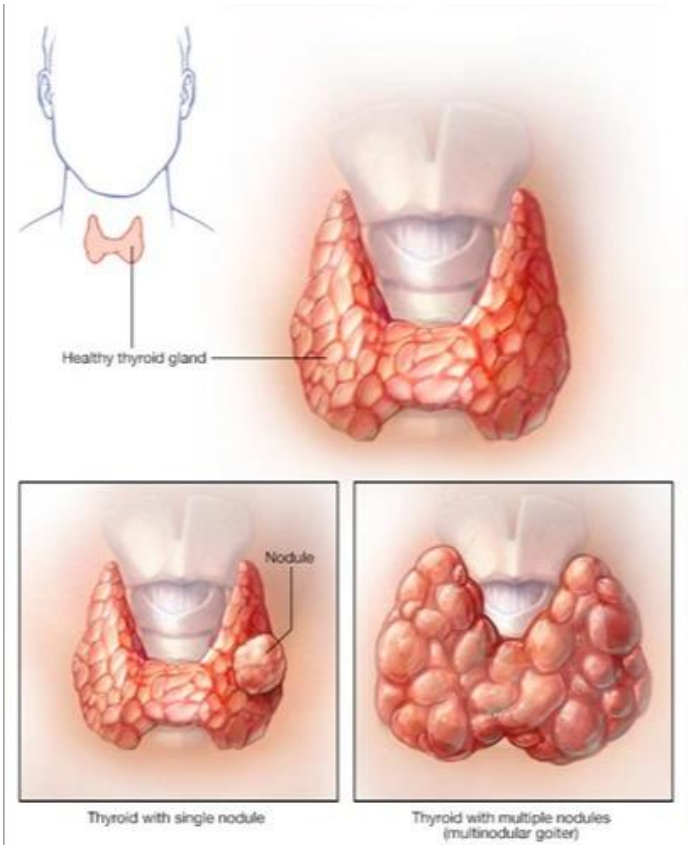
ثالثاً: اضطرابات الغدة الدرقية:

3-1- العقيدات Nodules:

غالبًا ما توجد عقيدات الغدة الدرقيّة بنسبة تتراوح بين 4 و7% (82). لا تسبب غالبية العقيدات أي أعراض، ويكون إفراز هرمون الغدة الدرقيّة طبيعيّاً، وهي غير سرطانية.(83) تشمل الحالات غير السرطانية الأكياس البسيطة، والعقيدات الغروانية، وأورام الغدة الدرقيّة. تحدث العقيدات الخبيثة فقط في حوالي 5٪ من العقيدات،

وتشمل السرطانات الجريبية والحليمية والنخاعية والنقائل من مواقع أخرى.(84) تعتبر العقيدات أشيع عند الإناث، وأولئك الذين يتعرضون للإشعاع، وأولئك الذين يعانون من نقص اليود.(82)

تحدد اختبارات وظائف الغدة الدرقيّة ما إذا كانت العقيدة تفرز هرمونات الغدة الدرقيّة مما يسبب فرط نشاط الغدة الدرقيّة.(83) عندما تكون اختبارات وظائف الغدة الدرقية طبيعية، غالبًا ما يتم استخدام الموجات فوق الصوتية لفحص العقيدة، وتوفير معلومات مثل ما إذا كانت العقيدة مملوءة بالسوائل أو كتلة صلبة، وما إذا كان المظهر يوحي بسرطان حميد أو خبيث.(82) يمكن بعد ذلك إجراء خزعة بالإبرة، وتخضع العينة لفحص الخلايا، حيث يتم فحص الخلايا لتحديد ما إذا كانت الخلايا طبيعية أو سرطانية.(84)

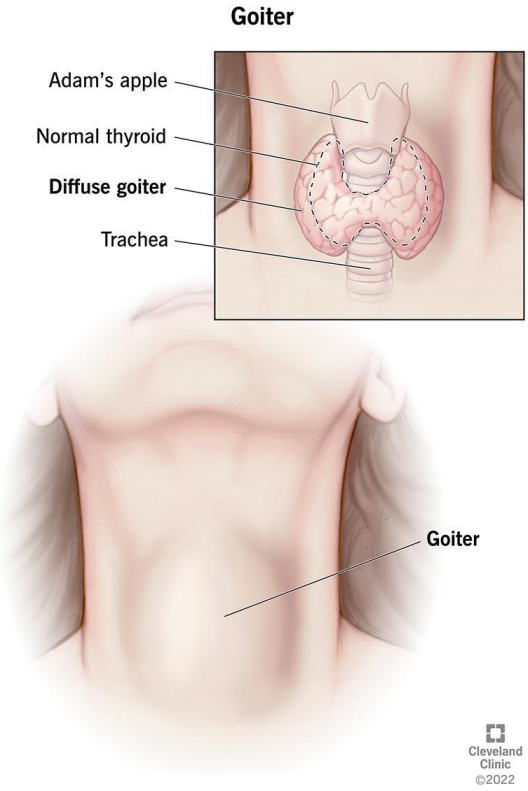


الشكل (24) عقيدات الغدة الدرقية[84]

3-2- تضخم الغدة الدرقية Goitre:

يُطلق على تضخم الغدة الدرقيّة اسم السلعة الدرقيّة Goitre. يوجد تضخم الغدة الدرقيّة لدى حوالي 5% من الناس، وينتج عن عدد كبير من الأسباب، بما في ذلك نقص اليود، وأمراض المناعة الذاتية (مثل داء غريفز

والتهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو Hashimoto)، والإنتان، والالتهاب، والأمراض الارتشاحيّة مثل الساركوئيد، والداء النشواني. في بعض الأحيان لا يمكن العثور على سبب واضح وهي حالة تُسمّى تضخم الغدة الدرقيّة البسيط simple goitre.(84)



الشكل (25) السلعة الدرقية[84]

3-3- الالتهاب thyroiditis:

قد يُسبب التهاب الغدة الدرقيّة thyroiditis أعراض فرط نشاط الغدة الدرقيّة أو قصورها. يوجد نوعان من التهاب الغدة الدرقيّة يترافقان في البداية مع فرط نشاط الغدة الدرقيّة ثم يتبعهما أحيانًا فترة من قصور الغدة الدرقيّة، وهما التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو Hashimoto's thyroiditis والتهاب الغدة الدرقيّة بعد الولادة postpartum thyroiditis. هناك اضطرابات أخرى تُسبب التهاب الغدة الدرقيّة، وتشمل: التهاب الغدة الدرقيّة تحت الحاد subacute thyroiditis، والتهاب الغدة الدرقية الحاد acute thyroiditis، والتهاب الغدة الدرقيّة الصامت silent thyroiditis، والتهاب الغدة الدرقيّة لريدل Riedel's thyroiditis، والإصابات الرضيّة.(85)

3-4- السرطان Cancer:

يُعد الورم الغدي الحميد benign adenoma أكثر الأورام شيوعًا في الغدة الدرقيّة، وعادةً ما يظهر على شكل كتلة غير مؤلمة في الرقبة. غالبًا ما تكون سرطانات الغدة الدرقية من نمط الكارسينوما carcinomas، مع أن السرطان يمكن أن يصيب أي نسيج تتكون منه الغدة الدرقيّة، بما في ذلك سرطان الخلايا C والأورام اللمفاوية. كما أن النقائل من مواقع أخرى إلى الغدة الدرقيّة تعتبر نادرة. يُمثل التعرض الإشعاعي للرأس والرقبة عامل خطر للإصابة بسرطان الغدة الدرقيّة، وهو أكثر شيوعًا لدى النساء منه لدى الرجال، بنسبة إصابة تبلغ حوالي 2:1.(85)

WHO classification scheme of thyroid neoplasms, 5th edition (2022)

Developmental abnormalities

1. Thyroglossal duct cyst
2. Other congenital thyroid abnormalities

Follicular cell–derived neoplasms

1. Benign tumors
   a. Thyroid follicular nodular disease
   b. Follicular adenoma
   c. Follicular adenoma with papillary architecture
   d. Oncocytic adenoma of the thyroid
2. Low-risk neoplasms
   a. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
   b. Thyroid tumors of uncertain malignant potential
   c. Hyalinizing trabecular tumor
3. Malignant neoplasms
   a. Follicular thyroid carcinoma
   b. Invasive encapsulated follicular variant papillary carcinoma
   c. Papillary thyroid carcinoma
   d. Oncocytic carcinoma of the thyroid
   e. Follicular-derived carcinomas, high-grade
      i. Differentiated high-grade thyroid carcinoma
      ii. Poorly differentiated thyroid carcinoma
   f. Anaplastic follicular cell–derived thyroid carcinoma

Thyroid C-cell–derived carcinoma

1. Medullary thyroid carcinoma

Mixed medullary and follicular cell–derived carcinomas

Salivary gland–type carcinomas of the thyroid

1. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid
2. Secretory carcinoma of salivary gland type

Thyroid tumors of uncertain histogenesis

1. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
2. Cribriform morular thyroid carcinoma

Thymic tumors within the thyroid

1. Thymoma family
2. Spindle epithelial tumor with thymus-like elements
3. Thymic carcinoma family

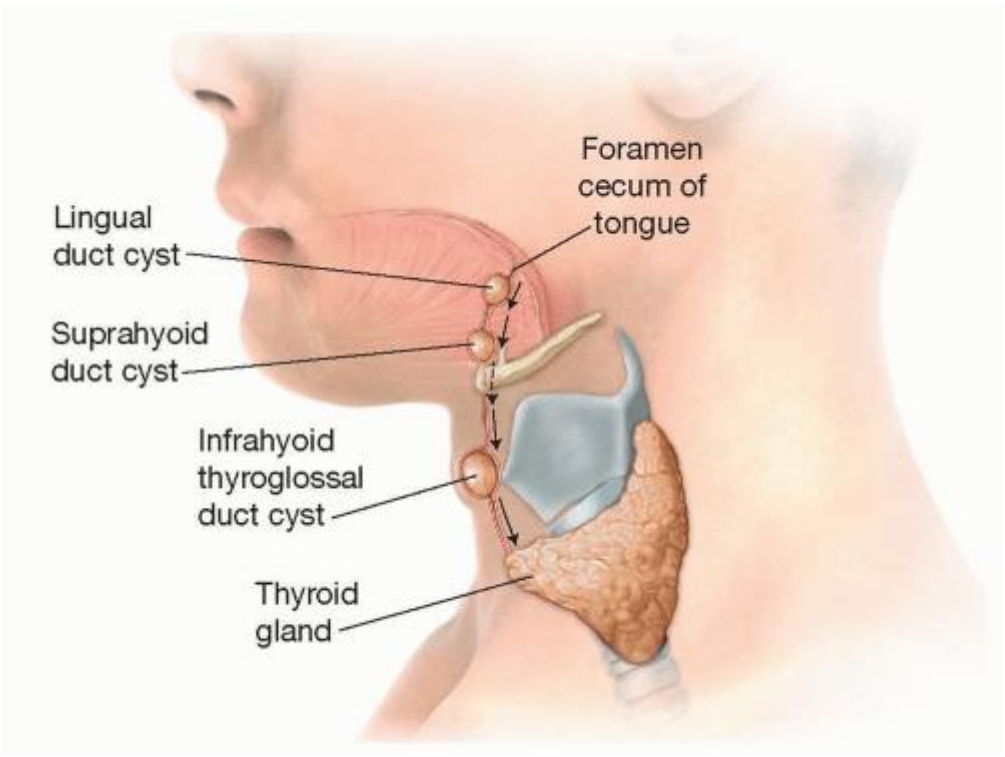
Embryonal thyroid neoplasms

1. Thyroblastoma

الشكل (26) سرطانات الغدة الدرقية[85]

3-5- الآفات الخلقية Congenital:

تُعدّ القناة الدرقيّة اللسانيّة thyroglossal duct أشيع العيوب الخلقيّة. قد تبقى القناة الجيبية sinus tract كبقايا من التطور الأنبوبي للغدة الدرقيّة. قد تُمحى أجزاء من هذه القناة، تاركةً أجزاءً صغيرةً تُشكّل أكياساً درقيّة لسانية thyroglossal cysts.(86)

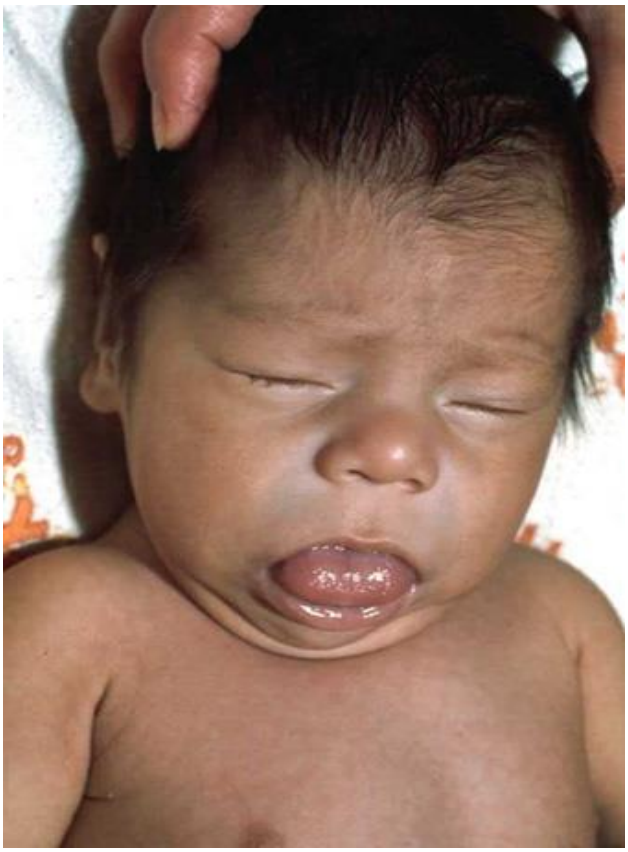


الشكل (27) الكيسات الدرقية اللسانية[86]

يتعرض حديثو الولادة الخُدّج لخطر قصور الغدة الدرقيّة لأن غددهم الدرقيّة غير مكتملة النمو بما يكفي لتلبية احتياجاتهم بعد الولادة.(87) للكشف عن قصور الغدة الدرقيّة لدى حديثي الولادة، ولمنع تشوهات النمو والتطور في مراحل لاحقة من الحياة، تُطبّق العديد من البلدان برامج فحص حديثي الولادة.(88)

قد يُعاني الأطفال المصابون بنقص هرمون الغدة الدرقية (قصور الغدة الدرقية الخلقي congenital hypothyroidism) من اضطرابات في النمو والتطور، بالإضافة إلى اضطرابات في نمو الدماغ، تُعرف باسم

الفدامة cretinism. يُعالَج الأطفال المصابون بقصور الغدة الدرقية الخلقي بشكل إضافي باستخدام ليفوثيروكسين levothyroxine، مما يُسهّل النمو والتطور الطبيعي.(89)



الشكل (28) الفدامة[89].

الفصل الرابع

المناعة الذاتية الدرقية

أولاً: اضطرابات الدرق المناعية الذاتية Autoimmune thyroid disorder:

اضطرابات الغدة الدرقيّة المناعيّة الذاتيّة هي مجموعة من الحالات التي يهاجم فيها الجهاز المناعي في الجسم الغدة الدرقيّة، مما يؤدي إلى فرط نشاطها أو قصور نشاطها. الشكلان الأكثر شيوعًا هما داء غريفز Graves' disease الذي يسبب فرط نشاط الغدة الدرقيّة، والتهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو Hashimoto's thyroiditis الذي يسبب قصور نشاط الغدة الدرقيّة. يُعتقد أن هذه الاضطرابات ناتجة عن مزيج من الاستعداد الوراثي والمحفزات البيئية.(90)

1-1- داء غريفز Graves' disease:

1-1-1- مقدمة:

سُمي داء غريفز (GD) على اسم الطبيب روبرت غريفز Robert Graves الذي وصف هذا الارتباط لأوّل مرة عام ١٨٣٥، ويتميز سريرياً بوجود فرط نشاط الغدة الدرقيّة hyperthyroidism، وتضخم الغدة الدرقيّة المنتشر diffuse goiter، وجحوظ العين ophthalmopathy، واعتلال الجلد dermopathy.(90)

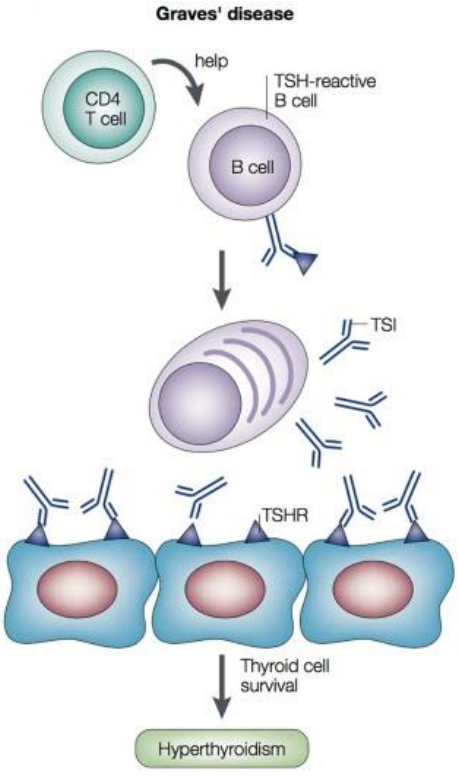
1-1-2- الوبائيات Epidemiology:

يُعد داء غريفز السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الغدة الدرقيّة، حيث يُمثل ما يصل إلى ٨٠٪ من حالات فرط نشاط الغدة الدرقيّة. يتراوح معدل الإصابة السنوي بداء غريفز بين ٢٠ و٢٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص بين السكان القوقازيين، بينما يقل بين الأشخاص ذوي الأصول الأفريقيّة. ويُصيب النساء أكثر بعشر مرات من الرجال. وقد سُجلت ذروة معدل الإصابة بين سن ٤٠ و٦٠ عامًا. ويبلغ معدل حدوث داء غريفز بين التوائم أحادية الزيجوت

٣٨٪. يرتبط التاريخ العائلي لأمراض الغدة الدرقيّة خاصّةً بين الأقارب من جهة الأم بزيادة خطر الإصابة بداء غريفز وظهور المرض في سن مبكرة. (90)

1-1-3- الآلية الإمراضية Pathogenesis:

ينتج داء غريفز عن وجود أجسام مضادة (TRAb) ترتبط بمستقبل TSH وتنشطه، مما يحفز تضخم الجريبات وفرط تنسجها، بالإضافة إلى زيادة تخليق هرمونات الغدة الدرقيّة ونسبة T3 إلى T4. في داء غريفز يوجد عامل بيئي يُحفز استجابة مناعيّة ذاتيّة للغدة الدرقيّة إما عن طريق التشابه الجزيئي molecular mimicry أو عن طريق التفعيل المناعي لمستضدات أخرى bystander activation. قد تعمل خلايا الغدة الدرقيّة التي تعبر عن جزيئات HLA-R كخلايا مُقدمة للمستضد وبالتالي تُنشط الخلايا التائيّة من خلال التعبير عن الجزيئات المُحفزة، ونتيجةً لذلك يحدث إنتاج للسيتوكينات التي تُنشط بدورها الخلايا التائيّة والخلايا البائية لإنتاج أجسام مضادة (TRAb). (90)



الشكل (29) الآلية الإمراضية لداء غريفز[90]

1-1-4- الأعراض السريرية Clinical Manifestations:

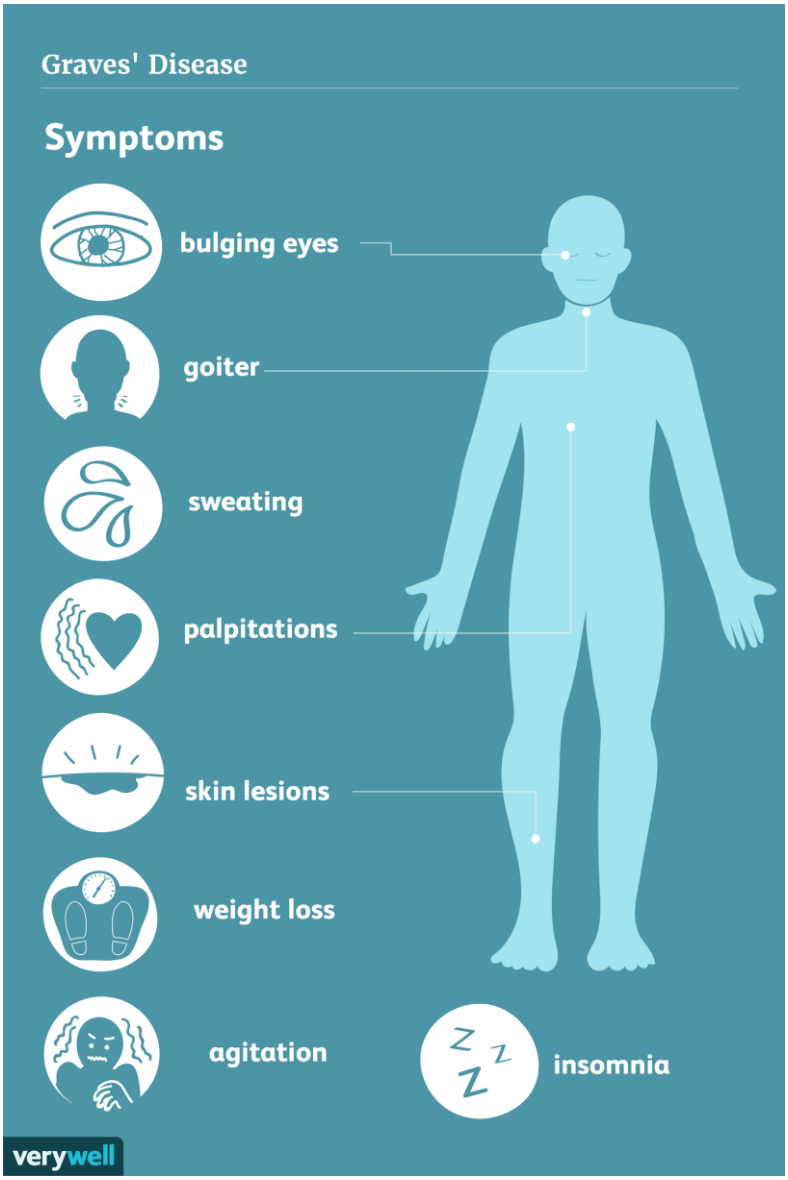
يمكن تصنيف المظاهر السريريّة لداء غريفز إلى مظاهر سريريّة ثانوية لفرط نشاط الغدة الدرقيّة، ومظاهر سريريّة خاصة بداء غريفز. تشمل العلامات والأعراض بداء غريفز ما يلي:

تضخم الغدة الدرقيّة المنتشر diffuse goiter .

اعتلال العين Ophthalmopathy: يعاني ما يقرب من 20-25% من مرضى داء غريفز من اعتلال العين الواضح سريريّاً. يُقدر معدل حدوث اعتلال العين بـ 100,000/16 شخص لدى النساء و100,000/3 لدى الرجال. يظهر قبل ظهور فرط نشاط الغدة الدرقيّة لدى 20% من المرضى، وفي نفس الوقت لدى 40%، وبعد ستة أشهر من التشخيص لدى حوالي 20% .العلامات المميزة هي جحوظ العين proptosis ووذمة حول الحجاج periorbital edema. تشمل الأعراض الرئيسية الشعور بتهيج في العينين، والدماع، وانزعاج أو ألم خلف العين، وتشوش الرؤية، والشفع، وفقدان البصر أحياناً. يعاني معظم المرضى من إصابة عينية خفيفة غير متفاقمة، ولكن في 5-10% من الحالات يُصابون باعتلال عيني حاد مصحوب بضعف بصري كبير قد يؤدي إلى فقدان البصر. تنجم آلية حدوث الداء الدرقي العيني بسبب تراكم الغليكوز أمينوغليكان glycosaminoglycans والذي يحدث بسبب تفاعل متبادل بين مستقبلات TRAb ومستقبلات TSHR الموجودة على الخلايا الليفية الحجاجية، مما يحفز إنتاج الغليكوز أمينوغليكان، وخاصة حمض الهيالورونيك hyaluronic acid. (90)

اعتلال الجلد Dermopathy: يظهر اعتلال الجلد لدى 1-2% من مرضى داء غريفز، وهو أكثر شيوعاً لدى المصابين باعتلال عيني حاد. يتميز هذا الاعتلال بوذمة غير انطباعيّة non–pitting edema مع حطاطات مفرطة التصبغ تقع في المنطقة أمام الظنبوب pretibial . (90)

تعجر الأصابع الدرقي acropachy: هو تضخم ناتج عن تورم الأنسجة الرخوة وتغيرات في السمحاق في أصابع اليدين والقدمين. تُمثل هذه العلامة مظهراً نادراً من أعراض داء غريفز. (90)



الشكل (30) الأعراض السريرية لداء غريفز[90]



الشكل (31) الوذمة المخاطية لداء غريفز[90]

1-1-5- داء غريفز والحاصة البقعية

تعتبر مسببات الحاصّة البقعيّة غير واضحة، ويُعتقد أنها تشبه استجابة الخلايا التائيّة في داء غريفز أو هاشيموتو ولكن بدلاً من إصابة الخلايا الدرقيّة تحدث إصابة لبروتينات بصيلات الشعر. يمكن أن تكون الحاصّة البقعيّة مشوهة ،ويمكن أن تسبب ضغوطاً نفسية للمريض. تكشف خزعة الجلد لهذه الآفات عن التهاب حول الجريبات مع ارتشاح الخلايا اللمفاوية المحيطة بجريبات طور النمو. (91)

وصفت حالة فريدة في عام 2013 لمريضة تم تشخيصها بداء غريفز بسبب وجود أجسام مضادة إيجابيّة لمستقبلات TSH وعانت من الحاصّة البقعيّة، وأدى علاجها بالبروبيل ثيوراسيل والستيروئيدات الموضعيّة إلى اختفاء أعراض الحاصّة البقعيّة .(91)

بشكل عام، قد يصعب علاج الحاصّة البقعيّة المترافقة مع داء غريفز مع نقص عام في العلاجات الفعّالة المستخدمة لعلاج هذه الحالة. كانت إحدى الحالات الصعبة التي وُصفت في عام 2021 هي حالة امرأة تبلغ من العمر 35 عامًا تعاني من الحاصّة البقعيّة الشاملة مع فرط نشاط الغدة الدرقيّة مع وجود أجسام مضادة إيجابية للغدة الدرقيّة والغلوبولين المناعي المحفز للغدة الدرقيّة ومضاد بيروكسيداز (TPO). بدأت هذه المريضة بتناول بريدنيزولون يوميًا بجرعة 40 ملغ، وأسيتونيد فلوسينولون الموضعي، ومينوكسيديل 2%، وكاربيمازول مع استجابة ضئيلة. في النهاية أُضيف هيدروكسي كلوروكين وأزاثيوبرين كعلاج مساعد مع إيقاف الستيروئيدات الفموية بعد أسبوع واحد. بعد شهر واحد تحسن نمو الشعر في منطقة فروة الرأس لدى المريضة. وُصفت حالات مماثلة لهيدروكسي كلوروكين وأزاثيوبرين كعلاج لمرض الحاصّة البقعيّة المترافقة مع داء غريفز. وتشمل عوامل الخط الثاني الأخرى الموصوفة في الأدبيات الطبية مينوكسيديل، والعلاج الضوئي، والسيكلوسبورين، والسلفاسالازين، والميثوتريكسات، والأدوية البيولوجية الجديدة (91)

1-2- التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو Hashimoto's Thyroiditis:

1-2-1- مقدمة Introduction:

تم تشخيص التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو لأول مرة عام 1912 من قبل الجراح هاكارو هاشيموتو Hakaru Hashimoto الذي وصف أربع نساء مصابات بحالة أطلق عليها في البداية اسم السلعة اللمفومية struma lymphomatosa.(90)

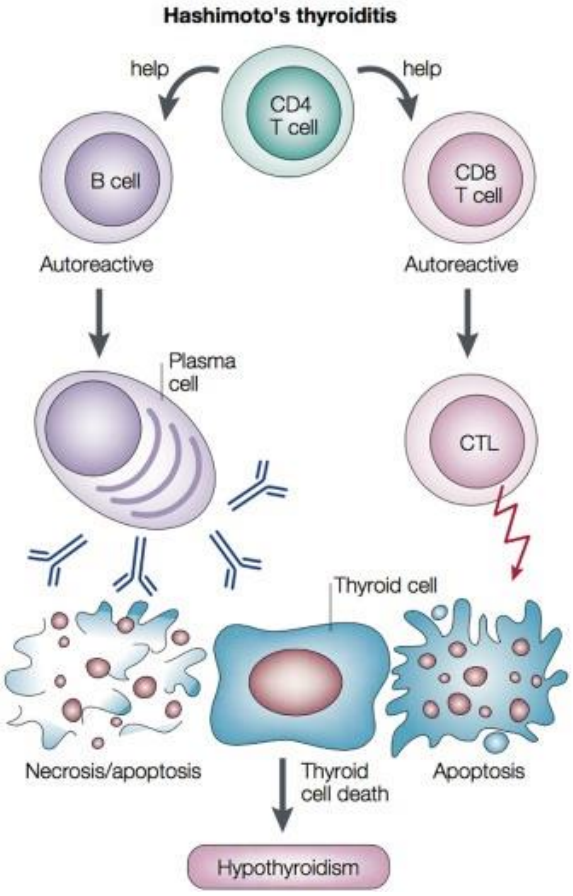
1-2-2- الوبائيات Epidemiology:

يُعدّ التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو السبب الأكثر شيوعاً لقصور الغدة الدرقيّة في المناطق التي تحتوي على كميات كافية من اليود في العالم. يبلغ معدل انتشاره حوالي 1 من كل 1000 شخص، ويزداد مع التقدم في السن، حيث يصيب ما يصل إلى 40% من النساء المسنات,و يُلاحظ قصور الغدة الدرقيّة لدى ما يصل إلى 10% من السكان. يرتفع معدل الإصابة بالتهاب الغدة الدرقيّة في البلدان التي تحتوي على كميات زائدة من اليود في النظام الغذائي بنسبة 1.3% تقريباً مقارنةً بنسبة 1% في البلدان التي تحتوي على كميات كافية من اليود. يصيب هذا

المرض النساء أكثر من الرجال، حيث تبلغ نسبة الإناث إلى الذكور 18:1. خطر تكرار الإصابة بين الأشقاء أكبر من 20 ويبلغ معدل الإصابة ذروته خلال العقد الرابع، ومتوسط عمر الإصابة 35 عامًا. يزداد حدوث المرض في العائلات أحياناً بمفرده وأحياناً مع داء كرون. وعلى الرغم من أن لمفوما الغدة الدرقية حالة نادرة نسبيّاً، إلا أن هناك خطراً متزايداً للإصابة بها لدى مرضى التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو الذين لديهم معدل خطر نسبي 67%. (90)

1-2-3- الآلية المرضية Pathogenesis:

يتميز التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو بفقدان تدريجي لوظيفة الغدة الدرقيّة، أو تضخم الغدة الدرقيّة، أو كليهما بسبب تدمير الغدة الدرقيّة بوساطة المناعة الذاتيّة من خلال موت الخلايا الدرقيّة. تم اقتراح العديد من الآليات لتفسير الآلية المرضيّة لالتهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو. وتشمل هذه الآليات أولاً التشابه الجزيئي حيث يُعتقد أن التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو يحدث بسبب رد فعل مناعي ضد مستضد يشترك في أوجه تشابه بنيوية مع البروتينات الذاتيّة. ثانياً آلية التفعيل المناعي لمستضدات أخرى bystander activation حيث في هذه الحالة يؤدي وصول الفيروس إلى الغدة إلى تنشيط الخلايا اللمفاوية غير النوعيّة داخل الغدة الدرقيّة وبالتالي إطلاق السيتوكينات التي بدورها تنشط الخلايا التائيّة المحليّة الخاصّة بالغدة الدرقيّة وتسبب حدوث رد فعل التهابي ضد مستضدات الغدة الدرقيّة. ثالثاً تعبير خلايا الغدة الدرقيّة عن مستضدات HLA حيث الخلايا الجريبية للغدة الدرقيّة في المرضى المصابين بالتهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو تعبر عن HLA–II. يمكن تحفيز التعبير عن هذه الجزيئات بواسطة IFN–γ وسيتوكينات أخرى من الخلايا التائيّة المنشطة أو عن طريق الفيروس مباشرة. تصبح خلايا الغدة الدرقيّة التي تعبر عن HLA–II بدورها خلايا مقدمة للمستضد. رابعاً الموت الخلوي المبرمج حيث في التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو يحفز إنتاج السيتوكينات (مثل IL–1) من الخلايا المقدمة للمستضد وخلايا Th1 التعبير عن Fas ومستقبل Fas على الخلايا الدرقيّة، مما يتسبب في الموت الخلوي المبرمج لهذه الخلايا.(90)



الشكل (32) الآلية الإمراضية لداء هاشيموتو[90]

1-2-4- المظاهر السريرية Clinical Manifestations:

الشكلان السريريان الرئيسيان لالتهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو هما التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي المتضخم goitrous autoimmune thyroiditis والتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي الضموري atrophic autoimmune thyroiditis. يؤدي انخفاض هرمونات الغدة الدرقيّة إلى تأثير سلبي على معدل الاستقلاب وعلى العديد من أجهزة الجسم. يفسر ترسب الغليكوز أمينوغليكان الثانوي لزيادة صنع حمض الهيالورونيك وانخفاض معدل الاستقلاب معظم المظاهر السريرية لمرضى قصور الغدة الدرقيّة. (90)

عادةً ما تكون علامات وأعراض التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو خفيّة ولا يلاحظها المريض لفترة طويلة. تشمل المظاهر السريرية الأكثر شيوعًا ما يلي:

الجلد: تعتمد المظاهر السريرية في الجلد على درجة قصور الغدة الدرقيّة والمجموعة العرقية. عادةً ما يكون هناك جفاف في الجلد، وزيادة في سماكة الجلد، وعدم تحمّل البرد، وتزرق شبكي livedo reticularis، وفقدان الحواجب بالوحشي (علامة الملكة آن Queen Anne sign). يكون الوجه متوذماً، واللسان سميكاً. يشكو المرضى من تساقط الشعر وهشاشة الأظافر.

الجهاز القلبي الوعائي: المظاهر الأكثر شيوعًا هي بطء القلب متبوعاً بانخفاض النتاج القلبي وانخفاض الجهد الكهربائي في تخطيط القلب الكهربائي.

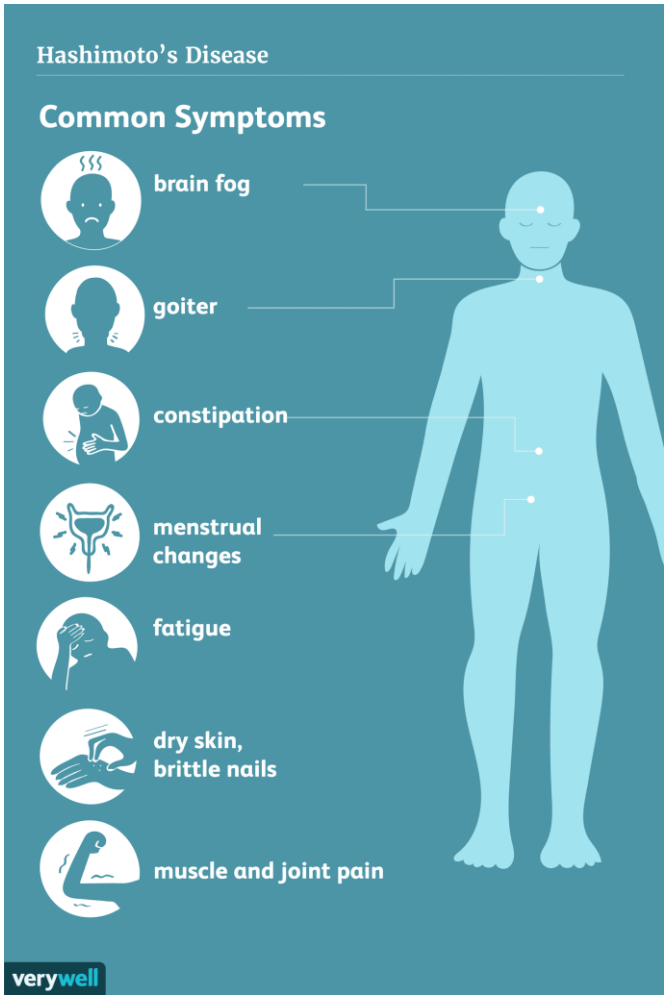
الجهاز العضلي الهيكلي: قد يكون هناك تعب، ومتلازمة نفق الرسغ carpal tunnel syndrome، واعتلال عضلي myopathy، والتهاب المفاصل arthritis. تشمل الأعراض العضليّة ضعف عضلي قريب proximal muscular weakness مصحوبًا بزيادة في كيناز الكرياتين في المصل. تعتبر العلاقة بين التهاب المفاصل وقصور الغدة الدرقيّة معروفة جيدًا. يُعتقد أن السبب هو زيادة في تخليق حمض الهيالورونيك والبروتيوغليكان تعتمد على هرمون TSH. تدعم هذه الملاحظة الاستجابة لتعويض هرمون الغدة الدرقية مع تثبيط TSH المرافق.

الجهاز العصبي النفسي: تشمل المظاهر السريرية النعاس وبطء الكلام، إلى جانب الاكتئاب والقلق. قد يشكو المرضى أيضاً من ضعف الذاكرة. أظهرت دراسات التصوير الوظيفي انخفاضاً في تدفق الدم الدماغي واستقلاب الغلوكوز.

الجهاز الهضمي: الإمساك هو العرض الهضمي الرئيسي الثانوي لاضطرابات الحركة. تشمل الأعراض الأخرى الناتجة عن انخفاض الحركة عسر الهضم والقلس المعدي المريئي. قد يحدث نقص في إنتاج حمض المعدة وسوء الامتصاص.

الجهاز الصمّاوي: يُعدّ قلة الطمث oligomenorrhea وغزارة الطمث menorrhagia أكثر اضطرابات الدورة الشهرية شيوعًا لدى هؤلاء النساء . يُلاحظ انخفاض في تركيزات الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي والتستوستيرون الحرّ لدى الرجال.

مظاهر أخرى: قد يُعاني مرضى قصور الغدة الدرقيّة من نقص صوديوم الدم نتيجةً لتمديد البلازما بسبب انخفاض تصفية الماء الحر. هذه النتيجة إلى جانب تراكم عديدات السكاريد المخاطيّة، وانخفاض معدل الرشح الكبيبي، وانخفاض النتاج القلبي، تُؤدي إلى الوذمة. يتميز قصور الغدة الدرقيّة بقيم دهون غير طبيعية حيث يعاني أكثر من 90% من المرضى من ارتفاع مستويات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL) بسبب انخفاض التصفية الكبدية الثانوي لانخفاض مستقبلات LDL الكبدية .(90)



الشكل (33) المظاهر السريرية لداء هاشيموتو[90]

1-2-5- مرض هاشيموتو والحاصة البقعية

يمكن أن يسبّب التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو تساقط الشعر كعرض من أعراضه. عادةً ما يكون تساقط الشعر منتشراً، أي أنه يُصيب فروة الرأس بأكملها بدلاً من أن يُسبّب بقعًا مفردة. مع أن تساقط الشعر قد يكون مُقلقاً، إلا أنّه غالباً ما يكون غير دائم، ويمكن السيطرة عليه بالعلاج المناسب وتعديل نمط الحياة.(91)

من أبرز آثار قصور الغدة الدرقيّة على المرضى تأثيره على دورة نمو الشعر. يرتبط قصور الغدة الدرقيّة بمجموعة متنوعة من التغيرات المتعلقة بالشعر، ويمكن أن يؤثر على الشعر في أي مكان في الجسم. من أكثر مظاهر تغيّر الشعر شيوعاً في قصور الغدة الدرقيّة الحاصة وحثل الشعر trichodystrophy الذي يسبّب الشعر الجاف والخشن والهش وبطيء النمو الذي يتساقط بسهولة. بالإضافة إلى ذلك تتطور الحاصّة البقعيّة بسبب زيادة كمية الشعر في مرحلة التوقف عن النمو telogen من دورة نمو الشعر. يُعرف هذا باسم تساقط الشعر التيلوجيني telogen effluvium، وقد يؤدي إلى حاصّة منتشرة أو بقعيّة. قد يصاب المرضى أيضًا بالمرط madarosis، وهو شكل محدّد من الحاصّة البقعيّة مع فقدان الثلث الوحشي من شعر الحاجب وتساقط الرموش. (91)

عند بدء علاج قصور الغدة الدرقيّة قد تتفاقم الحاصّة البقعيّة لدى المرضى في البداية مع تساقط المزيد من الشعر مع انتقال البصيلات من مرحلة التوقف عن النمو telogen إلى مرحلة النمو anagen . (91)

تساقط الشعر التيلوجيني telogen effluvium هو نوع من الحاصّة البقعيّة غير المندبة يسبب تساقط الشعر المنتشر، ويحدث بسبب دخول الشعر في مرحلة التوقف عن النمو telogen قبل الأوان. تكون بصيلات فروة الرأس البشريّة النامية حساسة حتى للتقلبات الطفيفة في هرمونات الغدة الدرقيّة. يعتبر T4 وT3 مسؤولان عن زيادة استقلاب طاقة الميتوكوندريا في بصيلات شعر الفروة. وبالتالي في حالة قصور الغدة الدرقيّة يمكن أن تحدث الحاصّة البقعيّة بسبب تساقط الشعر التيلوجيني بالإضافة إلى جفاف الشعر وتقصفه. في دراسة أجراها Deo وآخرون في مجموعة من الإناث المصابات بتساقط الشعر التيلوجيني كان 9.63% من جميع المشاركات مصابات بقصور الغدة الدرقيّة. من بين جميع المشاركات المسجلات، تم تشخيص 6.7% من النساء حديثاً

بقصور الغدة الدرقيّة. وذكرت هذه الدراسة أن تساقط الشعر التيلوجيني يرتبط بكمية هرمون الغدة الدرقيّة في مجرى الدم وليس المناعة الذاتيّة في الغدة الدرقيّة. (91)

ثانياً: العلاقة بين هرمونات الغدة الدرقيّة وبصيلات الشعر:

تتأثر بنية ووظيفة الشعر والجلد بالمستويات المنخفضة أو المرتفعة من هرمونات الغدة الدرقيّة، مثل الهرمون T3 والهرمون T4 المنتج الرئيسي للغدة الدرقية. (95) ومع ذلك فإن الآليّة المحددة التي يؤثر بها تحفيز T3/T4 على بصيلات الشعر البشريّة، وما إذا كانت الزيادة أو النقصان في مستويات T3 و/أو T4 تؤثر بشكل مباشر على تطور الحاصّة البقعيّة لم تُعرف بعد.

تلعب هرمونات الغدة الدرقيّة دورًا حاسمًا في تنظيم عدد كبير من الوظائف الخلوية، بما في ذلك النمو والتمايز والتمثيل الغذائي وتوليد الحرارة.(95)(96) وبالتالي فإن اضطراب إنتاج هرمونات الغدة الدرقيّة من هرموني T3 وT4 يمكن أن يؤثر على العديد من العمليات الأساسيّة، بما في ذلك النمو الصحي للشعر. قد تساهم هرمونات الغدة الدرقيّة في تساقط الشعر عن طريق التدخل في دورة نمو الشعر الطبيعية في الجسم. في حال اضطراب وظيفة الغدة الدرقيّة لا ينمو الشعر بالسرعة الطبيعية، وبالتالي عندما تصل الشعيرات القديمة إلى نهاية دورة نموها، لا تحل الشعيرات الجديدة محلها بشكل كافٍ، وبالتالي تُسبّب اضطرابات الغدة الدرقيّة تساقط الشعر. ونظراً لأن نمو الشعر عملية تستهلك قدراً كبيراً من الطاقة فقد افترض Vidal وآخرون أن هرمونات الغدة الدرقيّة تعزّز وظيفة الميتوكوندريا وتنظّم استقلاب الطاقة في بصيلات الشعر، مما يؤدي إلى زيادة في التعبير عن بعض جينات وبروتينات الميتوكوندريا التي تنظّم استقلاب الطاقة داخل الجريب وحالة الأكسدة والاختزال لبصيلات الشعر البشريّة. أشارت نتائج هذه الدراسات مجتمعة إلى أن هرمونات الغدة الدرقيّة تستهدف بصيلات الشعر مباشرة وتؤثر بشكل كبير على بيولوجيتها. لذلك يمكن أن يحدث تساقط الشعر عندما يتم إنتاج هذه الهرمونات بشكل غير طبيعي. ومع ذلك لم يتم فهم الآليات الجزيئية بشكل كامل بعد. (92)

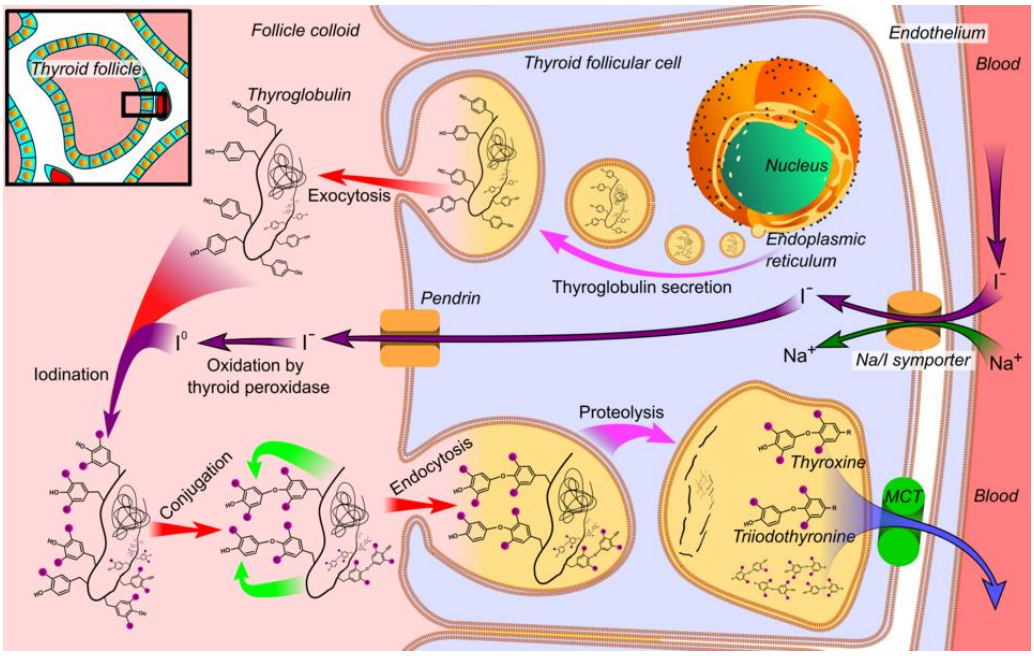
ثالثاً: أضداد البيروكسيداز الدرقي Anti–TPO:

3–1– تعريف وطبيعة الأضداد:

الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية Anti–thyroid peroxidase (anti–TPO) هي أجسام مضادة خاصة بإنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقيّة thyroid peroxidase (TPO). يتم توجيه معظم الأجسام المضادة المنتجة إلى المنطقة الطرفية terminal region لبروتين TPO.(93)

3–2–البنية والوظيفة:

إن إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقيّة (TPO) هو غليكوبروتين وزنه 105 كيلو دالتون. يحفز إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقيّة أكسدة اليود وتفاعلات إضافة اليود إلى تيروزيل الثيروغولبين thyroglobulin tyrosyl iodination في الغدة الدرقيّة.(94)



الشكل (34) وظيفة البيروكسيداز الدرقي [94]

3-3- آليّة تكوين الأضداد:

تُنتَج غالبية الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة بواسطة الخلايا اللمفاوية المرتشحة إلى الغدة الدرقيّة، مع مساهمات ضئيلة من العقد اللمفاوية ونقيّ العظم. تُسبِّب هذه الأجسام أذية خلايا الغدة الدرقيّة عن طريق تنشيط المُتمِّمة والسميّة الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة.(95) ومع ذلك لا يُعتقد أن الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة تُساهم في تدمير الغدة الدرقيّة.(96)

3-4- الدور في أمراض الغدة الدرقية المناعيّة:

تُعد أجسام TPO المضادة أكثر الأجسام المضادة الذاتيّة شيوعاً للغدة الدرقيّة، حيث توجد في حوالي 90% من حالات التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو، و75% من حالات داء غريفز، و10-20% من حالات تضخم الغدة الدرقيّة العقيدي أو سرطان الغدة الدرقيّة. كما قد تظهر مستويات عالية من أجسام TPO المضادة لدى 10-15% من الأفراد الأصحاء. ترتبط مستويات TPO المرتفعة لدى الأفراد المصابين بقصور الغدة الدرقيّة دون السريري (ارتفاع طفيف في هرمون TSH مع مستويات طبيعية من هرمون الغدة الدرقيّة) بزيادة خطر الإصابة بقصور الغدة الدرقيّة الصريح.(93)

تُوجد مستويات عالية من الأجسام المضادة في المصل في التهاب الغدة الدرقيّة المناعي الذاتي المزمن في المرحلة النشطة، وبالتالي يمكن استخدام عيار الأجسام المضادة لتقييم نشاط المرض لدى المرضى الذين طوّروا هذه الأجسام المضادة.(93)

3-5- القيم المرجعيّة:

المستوى الطبيعي: عادةً ما يكون مستوى الأجسام المضادة لـ TPO الطبيعي أقل من 35 وحدة دولية/مل، مع أنّ هذه المستويات قد تختلف قليلاً بين المختبرات.

المستويات المرتفعة: تشير المستويات الأعلى من المستوى الطبيعي غالباً إلى وجود مرض مناعي ذاتي للغدة الدرقيّة.

السياق السريري: من الضروري تفسير نتائج اختبار الأجسام المضادة لـ TPO في سياق اختبارات وظائف الغدة الدرقيّة الأخرى (TSH، T3، T4) والصورة السريرية العامة للمريض.

3-6- طرق القياس والتحليل المختبري:

يعدّ اختبار أضداد TPO أداة قيّمة لتشخيص أمراض الغدة الدرقيّة المناعيّة الذاتيّة.

3-6-1- اختبار داينوتست المضاد لبيروكسيداز الغدة الدرقية" (anti-TPO Dynotest):

يعتبر "اختبار داينوتست المضاد لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة" (anti-TPO Dynotest) اختباراً قديمًا لاختبار المقايسة المناعية الإشعاعيّة التنافسيّة competitive radioimmunoassay، طورته شركة هينينغ Henning في برلين لقياس الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة (anti-TPO) في مصل الدمّ البشري بشكل كمّي. ساعد هذا الاختبار في تشخيص أمراض الغدة الدرقيّة المناعيّة الذاتيّة والتمييز بينها، مثل التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو وداء غريفز، من خلال الكشف عن الأجسام المضادة التي ينتجها الجهاز المناعي ضد إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقيّة. وقد استُبدلت هذه الطريقة بشكل كبير بأساليب اختبار مناعية أكثر حساسيةً وتحديداً للمستضد، مثل اختبار الإليزا (ELISA) للاستخدام السريري الروتيني.

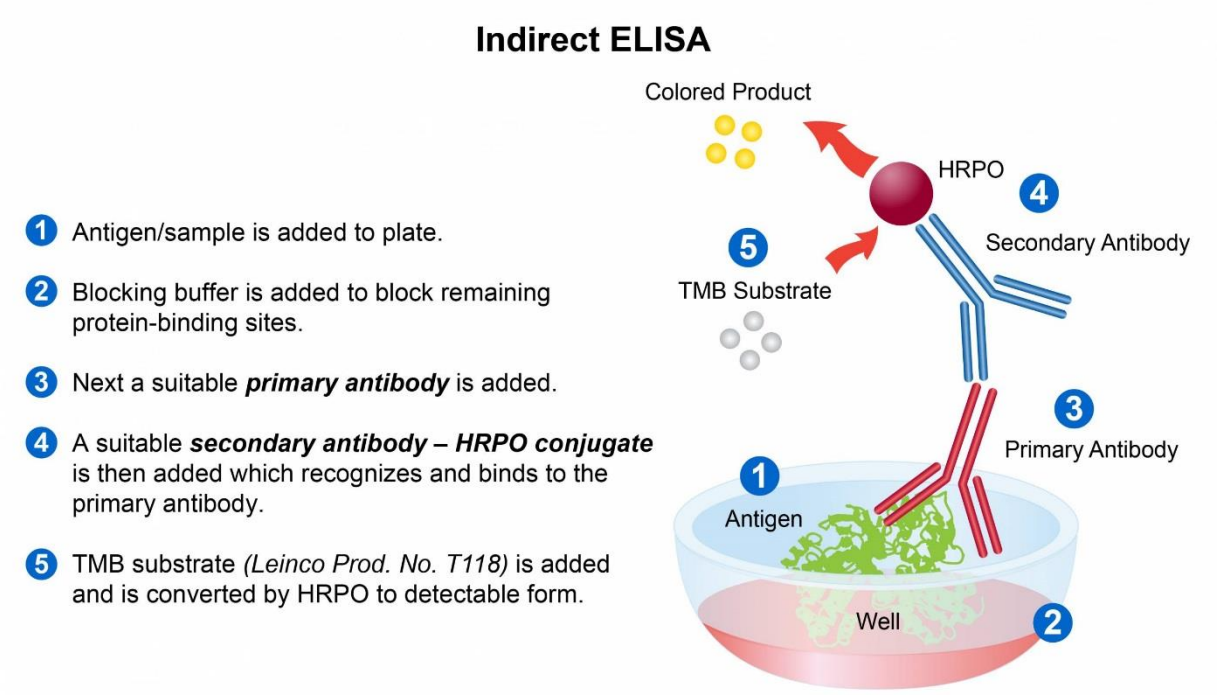
يستخدم هذا الاختبار تقنية الأنبوب المغلف coated tube technique حيث يتم ربط الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة بسطح صلب. تقوم هذه الأجسام المضادة المرتبطة بالسطح الصلب بمنافسة الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة المأخوذة من عينة دم المريض على الارتباط ببيروكسيداز الغدة الدرقيّة الموسوم شعاعياً radiolabeled thyroid peroxidase. بعد الغسيل يتم إزالة الأضداد غير المرتبطة بالسطح الصلب ثم تُقاس كمية النشاط الإشعاعي الصادر. يشير انخفاض كمية النشاط الإشعاعي الصادر إلى ارتفاع تركيز الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة في عينة المريض.(96)

3-6-1- تقنية ELISA:

تعتبر تقنية ELISA تقنية تحليلية تُستخدم للكشف عن الأجسام المضادة وقياسها.

الجسم المضاد للميكروسوم الدرقي Anti-Thyroid Microsome Antibody (ATMA) هو نوع من الأجسام المضادة الذاتيّة يستهدف ميكروسومات الغدة الدرقيّة.

تُربط مستضدات الميكروسوم الدرقي (الهدف) بسطح صلب. يُضاف مصل أو بلازما المريض إلى هذا السطح الصلب. في حال وجود الأضداد ترتبط مع مستضدات الميكروسوم الدرقي المرتبط بالسطح الصلب. يُضاف جسم مضاد ثانوي مرتبط بإنزيم ليرتبط بأضداد الميكروسوم الدرقي. تُضاف ركيزة عديمة اللون، يحوّلها الإنزيم المضاف إلى منتج ملون. يتم القياس الكمي للون الناتج بجهاز مطياف ضوئي حيث تشير شدّة اللون المقاسة إلى تركيز أعلى للأضداد في العينة.(97)



الشكل (35) خطوات تقنية ELISA[97]

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة حالة شاهد case–control study

حجم الجمهرة:

تمّت الدراسة على 70 من المرضى و 30 من الاصحاء

مجموعة الدراسة:

المرضى المراجعون لمشفى الجلديّة والامراض الزهريّة بدمشق المصابين بالحاصّة البقعيّة .

مكان الدراسة:

مخبر مشفى المواساة الجامعي بدمشق – كلية الطّب البشريّ– جامعة دمشق.

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدّراسة على مدى عام 2024.

أهداف الدراسة:

تهدف الدراسة الى:

- التحري عن تواجد أضداد البيروكسيداز الدرقيّة (Anti–TPO) لدى مرضى الحاصّة البقعيّة ومقارنتها مع تواجدها لدى الاصحاء
- دراسة علاقة أضداد البيروكسيداز الدرقيّة(Anti–TPO) مع نمط الحاصّة البقعيّة
- دراسة علاقة أضداد البيروكسيداز الدرقيّة(Anti–TPO) مع العمر و الجنس ومدّة الإصابة والمنطقة الجغرافيّة

معايير الاشتمال في الدراسة:

- ✓ مرضى الحاصّة البقعيّة بكافّة الأعمار ومن الجنسين
- ✓ مرضى الحاصّة البقعيّة بكافّة أنماطها

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ☒ المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي للغدة الدرقيّة
- ☒ المرضى الذين يستخدمون أدوية درقيّة
- ☒ المرضى الخاضعين لجراحة على الغدة الدرقيّة

طريقة الدراسة:

- ملئ استمارة لمرضى الحاصّة البقعيّة بكافّة أنواعها تتضمن البيانات الشخصيّة والخصائص السريريّة والأعراض الغديّة المرافقة وذلك بعد موافقة المرضى الطوعية على المشاركة بالبحث وأخذ الموافقة المستنيرة.
- أخذ عينة دم وريدي بطريق صحيحة.
- إجراء اختبار قياس Anti-TPO
- جمع البيانات والمعطيات وإجراء العمليات الإحصائيّة المناسبة للحصول على المعلومات

أدوات البحث:

- **المعدات المستخدمة:**

أنابيب سحب الدم وجمع العينات _سيرنكات_قطن_إيتانول

- **الكواشف المستخدمة:**

1. لقياس تركيز أضداد إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقيّة(Anti-TPO) في مصل الدم تم استخدام عدة كواشف جاهزة تعتمد على تقنية المقايسة المناعيّة بالتألّق الكيميائي

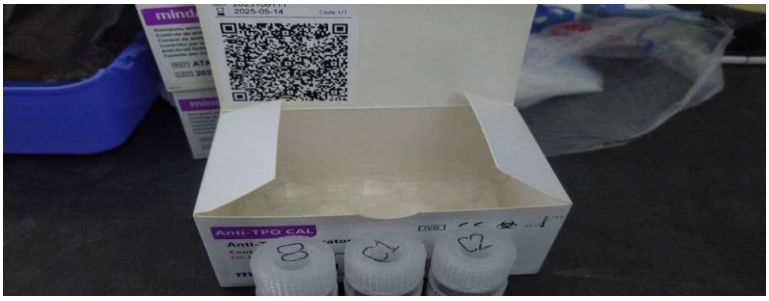
(Chemiluminescence Immunoassay-CLIA)من إنتاج شركة Mindray

2. لضبط وتحليل النتائج كميّاً،تمّ استخدام العياري لل (Anti–TPO) من إنتاج شركة Mindray،وتتكون من ثلاثة مستويات معياريّة بتركيزات محدّدة ومعروفة ،مخزّنة في ثلاث أنابيب منفصلة (حجم كل منها 2,0 مل) على النحو التالي:

- العياري C0(منخفض/قاعدي):يمثل المستوى الأساسي أو الصفري
- العياري C1(متوسط)
- العياري C2(مرتفع)

3. لضمان دقّة(Precision) و صحة (Accuracy) النتائج اليوميّة ومراقبة أداء الجهاز ،تمّ استخدام مواد التحكم من مستويين يستخدمان بشكل روتيني :

- عيّنة الكونترول المنخفض:(Control L) لمستوى منخفض لل Anti–TPO
- عيّنة الكونترول المرتفع:(Control H) لمستوى مرتفع لل Anti –TPO





الشكل (36) العياري والكونترول للكيت

الأجهزة المستخدمة:

- ❖ جهاز Mindray CL-1000i الذي يعمل بطريقة المقايسة المناعيّة بالتألّق الكيميائي Chemiluminescence Immunoassay Analyzer(CLIA). (الشكل 37)
- ❖ جهاز طرد مركزي (Centrifuge) مخصّص للأنابيب، إنتاج شركة AMS Alliance، إيطاليا
- ❖ مجمّدة بدرجة 20 C-،إنتاج شركة LABFREEZ ،تستخدم لحفظ العينات البيولوجيّة والكواشف المخبريّة لفترات طويلة



الشكل (37) جهاز Mindray CL-1000i

الإعتبارات الأخلاقية (الموافقة المستنيرة)

يعتمد البحث على ضرورة سريّة البيانات التي تمّ الحصول عليها، مع التأكيد على أخذ الموافقة من المرضى على المشاركة بالدراسة.

تفاصيل العمل و الطرق المخبرية

تمّ التأكّد من معايير الإدخال والاستبعاد للمرضى، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة تم سحب عينة الدم الوريدي (4 مل) على أنبوب جاف بطريقة صحيحة، ثم تثقّل العينة بسرعة 3000 دورة ولمدة 5 دقائق، ثم تمّ أخذ المصل ووضعه في أنبوب خاص مغلق بشكل جيد، وتم حفظ العينات في المجمّدة بدرجة C 20−

ثم أجريت المعايرة على الجهاز وفق التالي:

- إخراج العينات التي تحتوي على محلول المعايرة من الثلاجة بدرجة 20C− وتركها لمدة 30 دقيقة على الأقل في درجة حرارة الغرفة قبل الاستخدام
- خلط المحتويات بلطف من 10 الى 15 مرة،وتجنّب رجها بشدة لمنع تكون الفقاعات
- إجراء المعايرة على الجهاز
- تشغيل الجهاز والتأكد أن جهاز Mindray CL1000i يعمل بشكل طبيعي
- إدخال معلومات قيم التركيز الخاصة بالدفعة (Lot−speific values) الموجودة على بطاقة المعايرة (Calibration Card) المرافقة للكواشف في برنامج الجهاز.
- تحميل العينات ووضعها في الأماكن المخصصة لها في الجهاز حيث سيقوم الجهاز تلقائيّاً بإنشاء منحنى معايرة (Calibration curve) الذي يربط بين كمية الضوء المنبعث وبين تركيز أضداد TPO. (تم تحليل العياري C0 ثلاث مرات، و C1 مرتين، و C2 مرتين)
- بعد ذلك تم تمرير عينات Controls خاصة من شركة Mindray، وكانت النتائج ضمن النطاق المحدد
- ثم إجراء قياس مستوى أضداد البيروكسيداز الدرقيّة (Anti−TPO) بطريقة المقايسة المناعية بالتألّق الكيميائي على جهاز Mindray CL1000i

تم تسجيل البيانات اللازمة للدراسة وإدراجها ضمن استمارة خاصة بكل مريض ثم إدراجها لاحقاً بجداول خاصّة الكترونياً في برنامج Microsoft Exel.

حسب الكيت المستخدم القيمة الأعلى من 9 IU/ml هي القيمة المرتفعة لأضداد Anti-TPO

طريقة القياس والمبدأ المناعي :

يعتمد القياس المصلي لمستوى أضداد البيروكسيداز الدرقية (Anti-TPO) في هذه الدراسة على تقنية المقايسة المناعيّة بالتألّق الكيمائي (Chemiluminescent Immunoaassy-CLIA)، حيث يستخدم مبدأ المقايسة المناعيّة (Sandwish) غير المباشرة، باستخدام جسيمات مغناطيسية Paramagnetic (microparticles) مغلفة بالستربتافيدين ومقترنة بمستضد TPO (Biotinylated TPO)، وبروتين A مقترن بإنزيم الفوسفاتاز القلوي، للكشف عن الأجسام المضادة البشرية من خلال الارتباط بمنطقة FC الخاصة بها.

- **المكونات والخطوات الإجرائيّة:**

يحتوي كاشف Anti-TPO على:

1. الجسيمات المغناطيسية (Ra): وهي حاملة الطور الصلب، ومغلفة ب (بالستربتافيدين/المستضد)
2. المترافق الإنزيمي (Rb): وهو بروتين الكشف المقترن بإنزيم الفوسفاتاز القلوي (بروتين A)
3. محلول الغسل المنظم (Rc)
4. محلول الركيزة (Rd) Substrate: الذي يتفاعل مع الإنزيم لتوليد الضوء.



الشكل (38) محتويات كاشف Anti-TPO

- **تتم العمليّة على أربع مراحل رئيسيّة :**

1. الحضن والربط: حيث تخلط العينة مع المكونات لتحقيق الربط النوعي على سطح الجسيمات المغناطيسيّة
2. الغسل المغناطيسي: لفصل المعقدات المرتبطة عن غير المرتبطة
3. التفاعل الإنزيمي وإنتاج الإشارة: بإضافة الركيزة التي يحفزها الإنزيم لإنتاج ضوء كيموضوئي.
4. القياس والحساب: حيث يقيس الجهاز شدة الضوء المنبعث بالوحدات الضوئيّة النسبيّة (RLUs).

ويحسب التركيز تلقائيّاً بمقارنته بمنحنى قياس معياري، معبّراً عن النتائج بوحدة دوليّة لكل ملليتر

الفصل الثاني

النتائج الإحصائيّة

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائيّة المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهميّة عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارَن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالميّة.

1- توزع العينّة حسب المجموعات:

شملت الدراسة النهائية 70 مريضاً في مجموعة الحاصّة بنسبة 70%، و30 شاهد بنسبة 30%

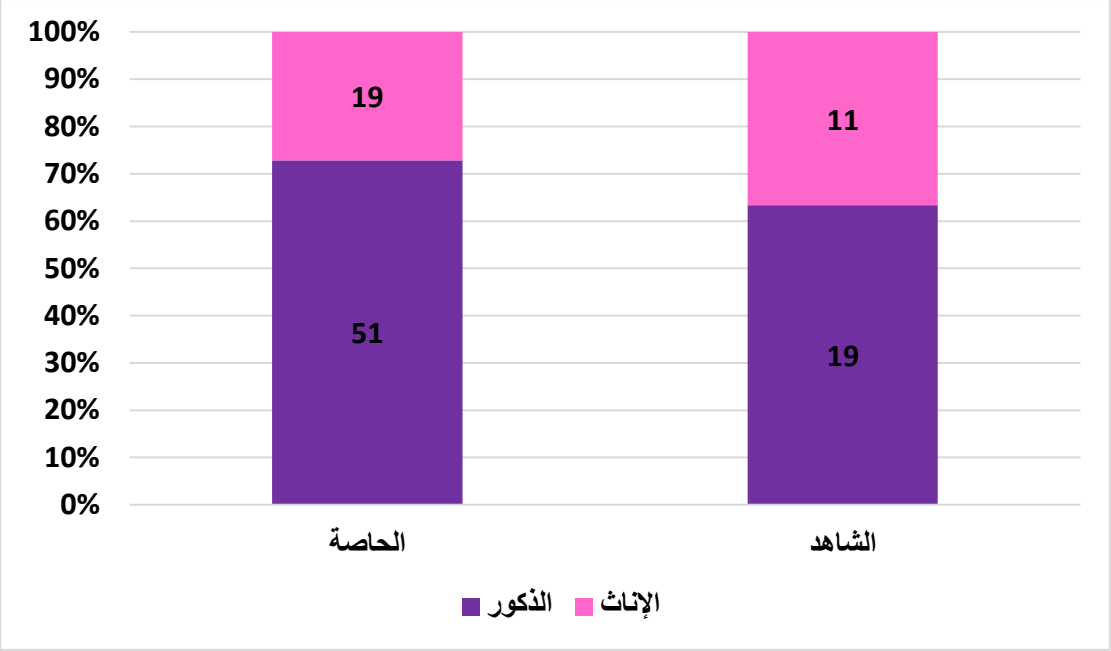
2- توزع العينة حسب الجنس:

شملت العيّنة 70 ذكراً بنسبة 70٪، و30 أنثى بنسبة 30٪، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الحاصّة:** شملت 51 ذكراً بنسبة 72.9٪، و19 أنثى بنسبة 27.1٪
- **مجموعة الشاهد:** شملت 19 ذكور بنسبة 63.3٪، و11 أنثى بنسبة 36.7٪

الجدول (1) توزع العينة حسب الجنس

	الحاصة	الشاهد
الذكور	51 (72.9%)	19 (63.3%)
الإناث	19 (27.1%)	11 (36.7%)
الإجمالي	70	30



المخطط البياني (1) توزع العينة حسب الجنس

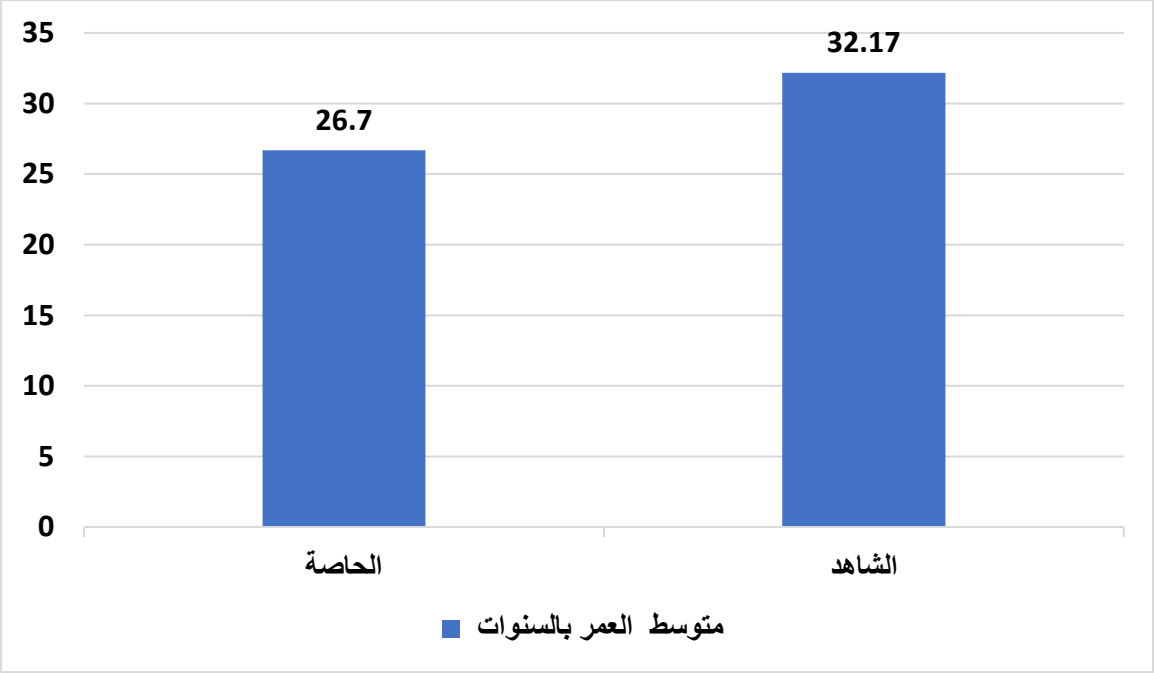
3- توزع العيّنة حسب العمر:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الحاصة:** كان متوسط العمر 26.7 سنة، والانحراف المعياري 12.8، وتراوحت القيم بين 6 – 53 سنة، وشملت 20 مريضاً في الفئة العمريّة الأقل من 19 سنة بنسبة 28.6%، و40 مريضاً في الفئة العمريّة 19–40 سنة بنسبة 57.1%، و 10 مرضى في الفئة العمريّة الأكبر من 40 سنة بنسبة 14.3%
- **مجموعة الشاهد:** كان متوسط العمر 32.17 سنة، والانحراف المعياري 15.1، وتراوحت القيم بين 6 – 68 سنة، وشملت 6 مرضى في الفئة العمريّة الأقل من 19 سنة بنسبة 20%، و16 مريضاً في الفئة العمريّة 19–40 سنة بنسبة 53.3%، و 8 مرضى في الفئة العمريّة الأكبر من 40 سنة بنسبة 26.7%

الجدول (2) توزع العينة حسب العمر

	الحاصة	الشاهد
N	70	30
Mean	26.7	32.17
Standard Deviation	12.8	15.1
Range	53-6	68-6



المخطط البياني (2) توزع العينة حسب العمر

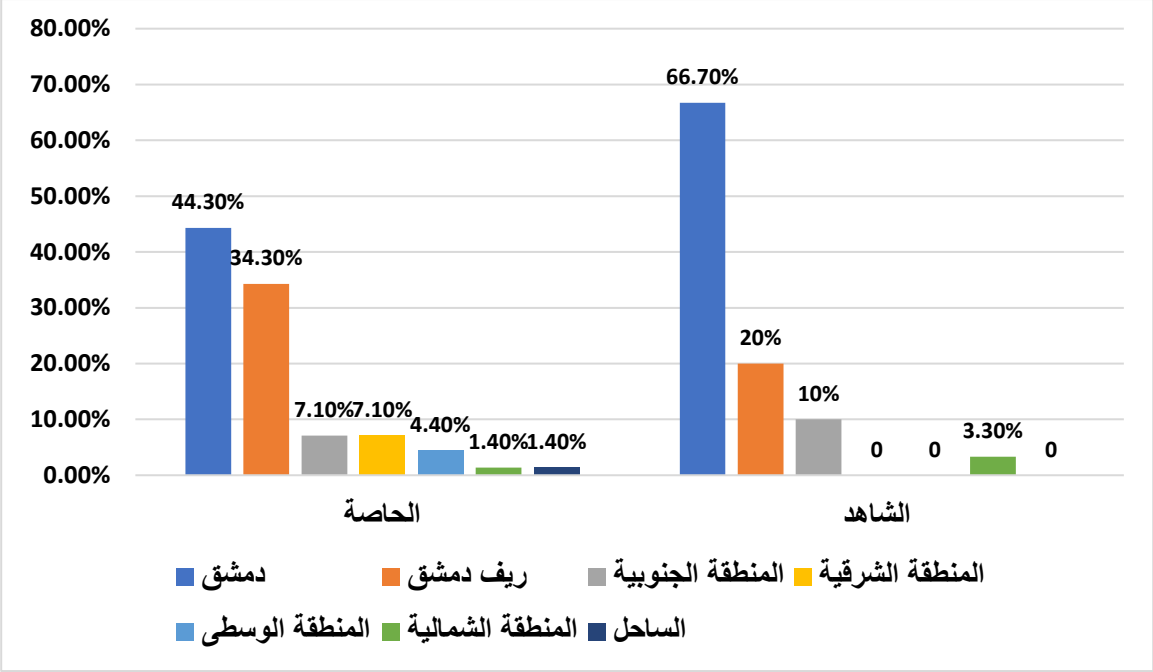
4- توزع العّينة حسب السكن:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الحاصّة:** شملت 31 مريضاً من دمشق بنسبة 44.3٪، و24 مريضاً من ريف دمشق بنسبة 34.3٪، و 5 مرضى من المنطقة الجنوبيّة بنسبة 7.1٪، و 5 مرضى من المنطقة الشرقيّة بنسبة 7.1٪، و 3 مرضى من المنطقة الوسطى بنسبة 4.4٪، ومريض من المنطقة الشماليّة بنسبة 1.4%، ومريض من الساحل بنسبة 1.4%.
- **مجموعة الشاهد:** شملت 20 شخصاً من دمشق بنسبة 66.7٪، و6 أشخاص من ريف دمشق بنسبة 20٪، و 3 أشخاص من المنطقة الجنوبيّة بنسبة 10٪، وشخص واحد من المنطقة الشماليّة بنسبة 3.3%.

الجدول (3) توزع العينة حسب السكن

	دمشق	ريف دمشق	المنطقة الجنوبية	المنطقة الشرقية	المنطقة الوسطى	المنطقة الشمالية	الساحل
الحاصة	31 (44.3%)	24 (34.3%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	3 (4.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
الشاهد	20 (66.7%)	6 (20%)	3 (10%)	-	-	1 (3.3%)	-



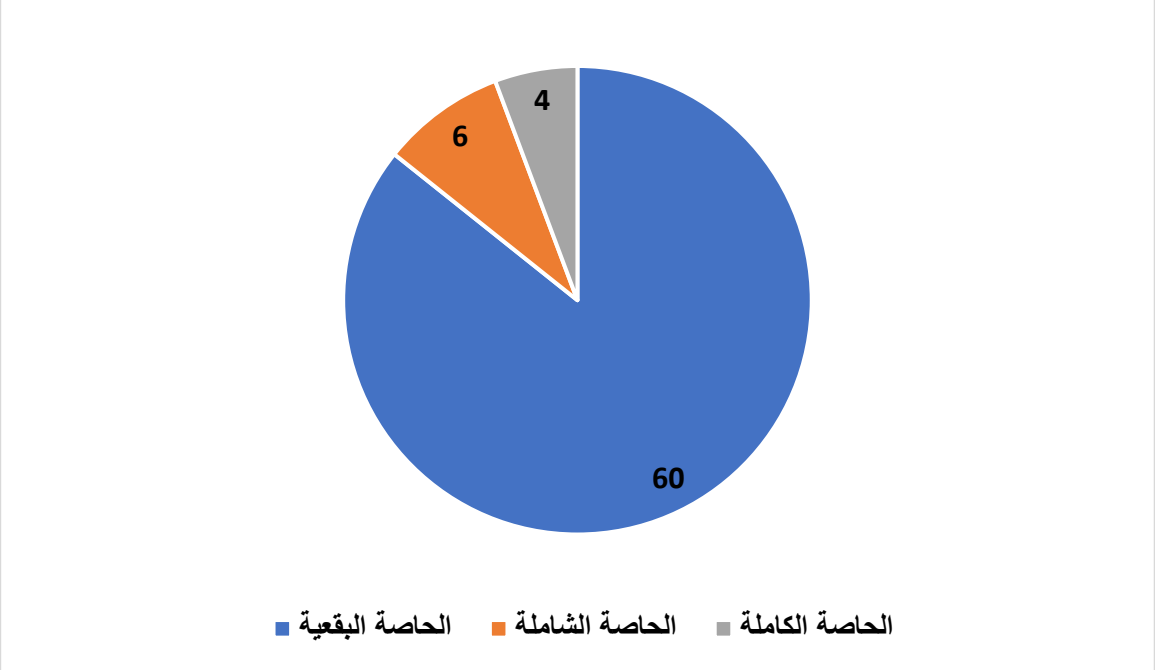
المخطط البياني (3) توزع العينة حسب السكن

5- نمط الحاصّة:

شملت مجموعة الحاصّة 70 مريضاً منهم 60 مريض حاصّة بقعيّة بنسبة 85.7٪، و6 مرضى حاصّة شاملة بنسبة 8.6%، و4 مرضى حاصّة كاملة بنسبة 5.7٪.

الجدول (4) توزع العينة حسب نمط الحاصّة

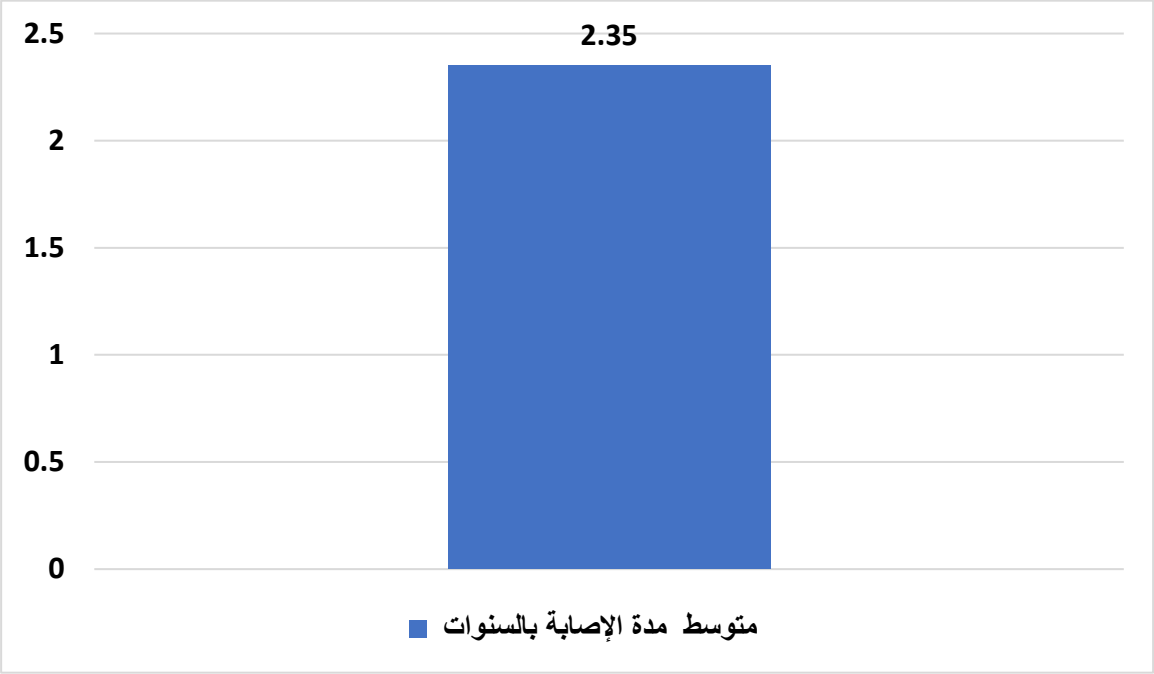
	العدد	النسبة المئوية
الحاصّة البقعيّة	60	85.7%
الحاصّة الشاملة	6	8.6%
الحاصّة الكاملة	4	5.7%



المخطط البياني (4) توزع العينة حسب نمط الحاصة

6- مدّة الإصابة بالحاصّة:

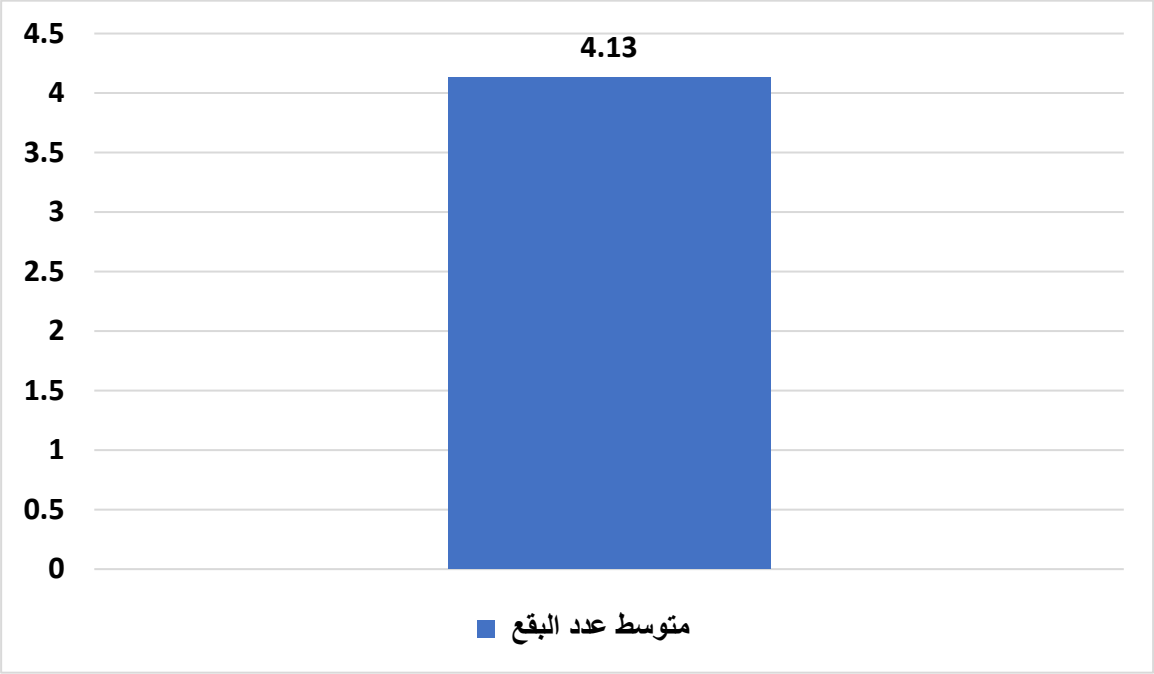
كان متوسط مدة الإصابة قبل العلاج 2.35 سنة، والانحراف المعياري 5.07، وتراوحت القيم بين 10 أيام – 30 سنة



المخطط البياني (5) توزع العيّنة حسب مدّة الإصابة

7- عدد البقع بالحاصّة البقعيّة:

كان متوسط عدد البقع بالحاصّة البقعيّة قبل العلاج 4.13 بقعة، والانحراف المعياري 2.73، وتراوحت القيم بين 1 - 15 بقعة



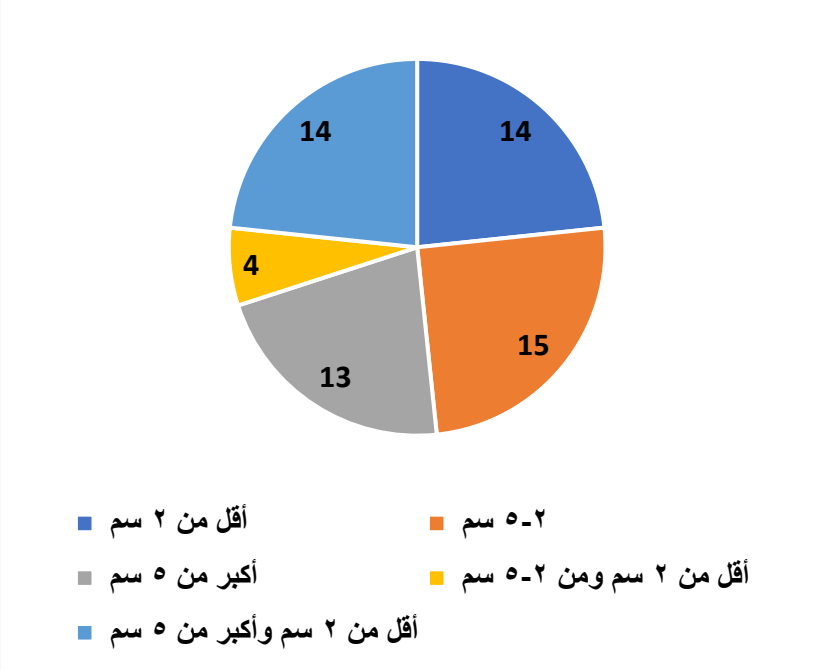
المخطط البياني (6) توزع العّينة حسب عدد البقع بالحاصّة البقعيّة

8- مساحة البقع بالحاصّة البقعيّة:

شملت مجموعة الحاصّة 60 مريضاً لديه حاصّة بقعيّة، وكان الحجم كالتالي: 14 مريضاً لديه حاصّة بقعيّة أقل من 2 سم بنسبة 23.3٪، و15 مريضاً لديه حاصّة بقعيّة 2-5 سم بنسبة 25٪، و 13 مريضاً لديه حاصّة بقعيّة أكبر من 5 سم 21.7٪، و 4 مرضى لديهم حاصّة بقعيّة أقل من 2 سم ومن 2-5 سم بنسبة 5.7٪، و14 مريضاً لديه حاصّة بقعيّة أقل من 2 سم وأكبر من 5 سم بنسبة 23.3٪.

الجدول (5) توزع العينة حسب مساحة البقع بالحاصة البقعية

	العدد	النسبة المئوية
أقل من 2 سم	14	23.3%
2-5 سم	15	25%
أكبر من 5 سم	13	21.7%
أقل من 2 سم ومن 2-5 سم	4	5.7%
أقل من 2 سم وأكبر من 5 سم	14	23.3%



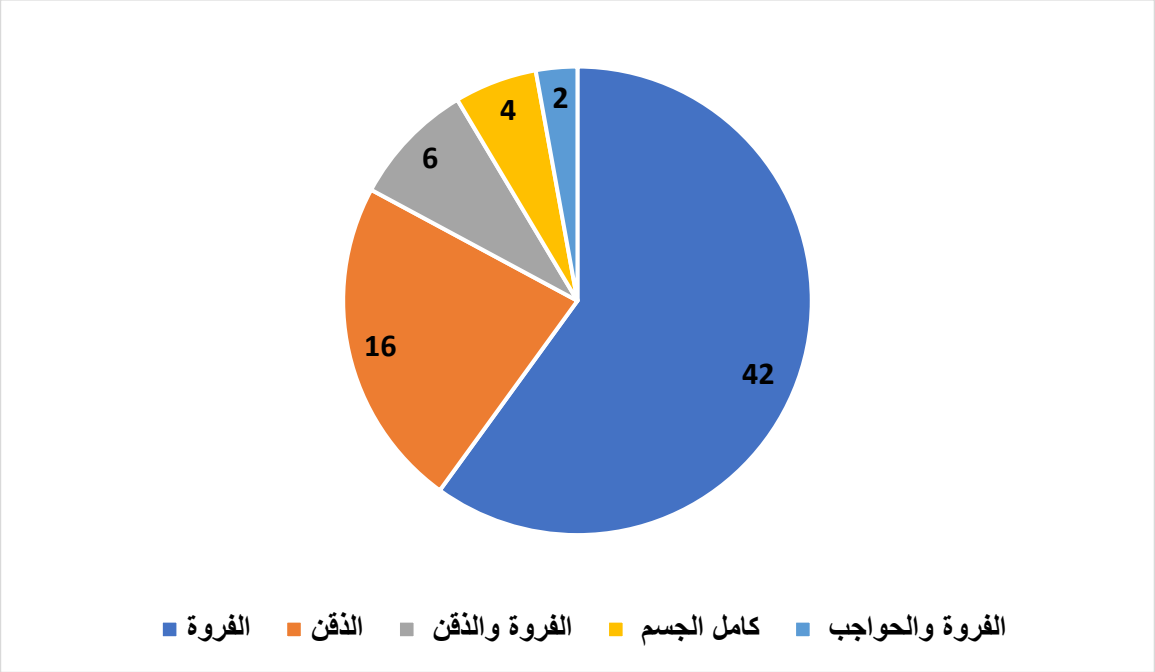
المخطط البياني (7) توزع العيّنة حسب مساحة البقع بالحاصّة البقعيّة

9- المنطقة المصابة في مجموعة الحاصّة:

شملت مجموعة الحاصّة 42 مريضاً لديه حاصّة بالفروة بنسبة 60٪، و16 مريضاً لديه حاصّة بالذقن بنسبة 22.9٪، و 6 مرضى لديهم حاصّة بالفروة والذقن 8.5٪، و 4 مرضى لديهم حاصّة بكامل الجسم بنسبة 5.7٪، ومريضين لديهما حاصّة بالفروة والحواجب بنسبة 2.9٪.

الجدول (6) توزع العينة حسب المنطقة المصابة في مجموعة الحاصة

	العدد	النسبة المئوية
الفروة	42	60%
الذقن	16	22.9%
الفروة والذقن	6	8.5%
كامل الجسم	4	5.7%
الفروة والحواجب	2	2.9%



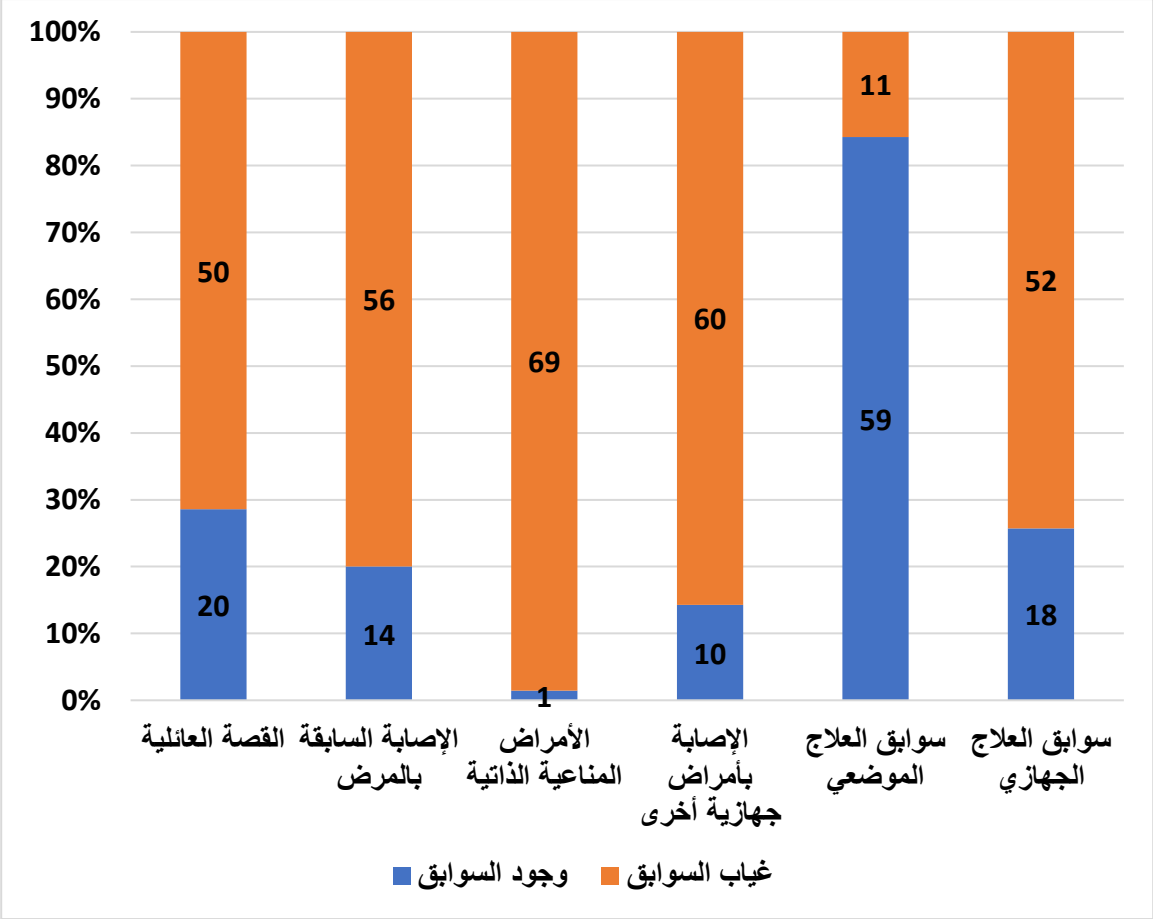
المخطط البياني (8) توزع العينة حسب المنطقة المصابة في مجموعة الحاصة

10- السوابق في مجموعة الحاصّة:

- **القصة العائليّة:** كانت موجودة عند 20 مريضاً بنسبة 28.6%
- **الإصابة السابقة بالمرض:** كانت موجودة عند 14 مريضاً بنسبة 20%
- **الأمراض المناعيّة الذاتيّة:** كانت موجودة عند مريض واحد بنسبة 1.4%
- **الإصابة بأمراض جهازيّة أخرى:** كانت موجودة عند 10 مرضى بنسبة 14.3%
- **سوابق العلاج الموضعي:** كانت موجودة عند 59 مريضاً بنسبة 84.3%
- **سوابق العلاج الجهازي:** كانت موجودة عند 18 مريضاً بنسبة 25.7%

الجدول (7) توزع العينة حسب السوابق في مجموعة الحاصة

	العدد	النسبة المئوية
القصة العائلية	20	28.6%
الإصابة السابقة بالمرض	14	20%
الأمراض المناعية الذاتية	1	1.4%
الإصابة بأمراض جهازية أخرى	10	14.3%
سوابق العلاج الموضعي	59	84.3%
سوابق العلاج الجهازي	18	25.7%



المخطط البياني (9) توزع العينة حسب السوابق في مجموعة الحاصة

11- قيم أضداد TPO:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الحاصة:** كان متوسط القيم 64.23 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 205.76، والوسيط 0.515 وحدة دولية/لتر، والمجال الربعي 0.34-1.03 وحدة دولية/لتر، وتراوحت القيم بين 0.15 – 965.42 وحدة دولية/لتر
- **مجموعة الشاهد:** كان متوسط القيم 1.06 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 1.89، والوسيط 0.44 وحدة دولية/لتر، والمجال الربعي 0.25-1.12 وحدة دولية/لتر، وتراوحت القيم بين 0.25 – 10.41 وحدة دولية/لتر

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع القيم غير معياري nonparametric لذلك تم اســـتخدام اختبار Mann Whitney U test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Mann Whitney U test كانت قيمة Z Score = 0.96655 وكانت قيمة P Value = 0.332 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب قيم أضداد TPO.

يوضح الجدول (8) **توزع العينة حسب قيم أضداد TPO** وتم استخدام الوسيط والمجال الربعي بدلاً من المتوسط والمدى بسبب وجود تباين كبير في القيم

الجدول (8) توزع العينة حسب قيم أضداد TPO

	الحاصة	الشاهد
الوسيط (وحدة دولية/لتر)	0.515	0.44
المجال الربعي (وحدة دولية/لتر)	0.34-1.03	0.25-1.12
Z Score	0.96655	
P Value	0.332	

12- نسبة ارتفاع أضداد TPO:

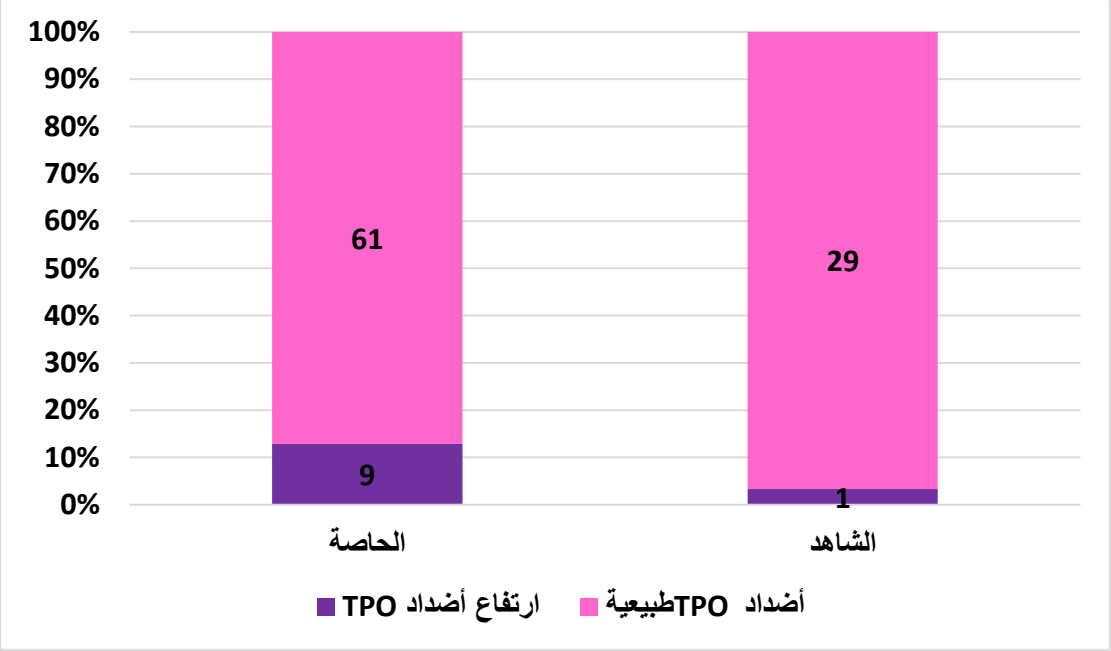
كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الحاصّة:** شملت 9 مرضى لديهم ارتفاع بأضداد TPO بنسبة 12.9٪
- **مجموعة الشاهد:** شملت شخصاً واحداً لديه ارتفاع بأضداد TPO بنسبة 3.3٪

عند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة $X^2 = 2.1164$ وقيمة P Value = 0.145 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيّاً في توزع العينة حسب نسبة ارتفاع أضداد TPO

الجدول (9) توزع العينة حسب نسبة ارتفاع أضداد TPO

	الحاصة	الشاهد
ارتفاع أضداد TPO	9 (12.9%)	1 (3.3%)
أضداد TPO طبيعية	61 (87.1%)	29 (96.7%)
X^2	2.1164	
P Value	0.145	



المخطط البياني (10) توزع العينة حسب نسبة ارتفاع أضداد TPO

13- العوامل المؤثرة بارتفاع أضداد TPO في مجموعة الحاصّة:

يوضـح الجدول (7) العوامل المؤثرة بارتفاع أضـداد TPO بمجموعة الحاصّـة، ووجدنا أن كلاً من الجنس المؤنث ونمط الحاصّـة الشـاملة وعمر الحاصّـة الأكثر من سـنتين كانت عوامل خطر لارتفاع أضـداد TPO في مجموعة الحاصّة

الجدول (10) العوامل المؤثرة بارتفاع أضداد TPO في مجموعة الحاصّة

المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Z Score	Probability Value (P Value)
العمر (تحت ال 40 سنة)	1.557	0.175 , 13.832	0.397	0.345
الجنس (المؤنث)	4.196	0.99 , 17.781	1.946	**0.025**
نمط الحاصة (الشاملة)	4.214	0.65 , 27.33	1.508	**0.0457**
مدة الإصابة (أكثر من سنتين)	4.622	1.038 , 20.573	2.009	**0.0222**
عدد البقع (4 فأكثر)	1.351	0.309 , 5.912	0.399	0.344
مساحة البقع (2 سم فأكثر)	0.648	0.14 , 2.996	0.555	0.289
موقع الإصابة (الفروة)	4.23	0.493 , 36.35	1.316	0.094
القصة العائليّة	0.276	0.032 , 2.368	1.173	0.123

الإصابة السابقة بالمرض	0.419	0.048 , 3.649	0.786	0.215
سوابق علاج موضعي	1.8	0.205 , 15.839	0.529	0.298
سوابق علاج جهازي	0.803	0.151 , 4.276	0.256	0.382

14- علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة مع الجنس:

كان توزع قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة حسب الجنس كالتالي:

- **الذكور:** كان متوسط القيم 107.52 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 24.25، وتراوحت القيم بين 0.15 – 549.97 وحدة دولية/لتر
- **الإناث:** كان متوسط القيم 170.7 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 340.73، وتراوحت القيم بين 0.25 – 965.42 وحدة دولية/لتر

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع القيم غير معياري nonparametric لذلك تم اســـتخدام اختبار Mann Whitney U test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Mann Whitney U test كانت قيمة Z Score = 1.87826 وكانت قيمة P Value = 0.0378 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة حسب الجنس.

الجدول (11) علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة مع الجنس

	الذكور	الإناث
المتوسط (وحدة دولية/لتر)	107.52	170.7
الانحراف المعياري	24.25	340.73
المدى (وحدة دولية/لتر)	0.15-549.97	0.25 – 965.42
Z Score	1.87826	
P Value	0.0378	

15- علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة مع نمط الحاصّة:

كان توزع قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة حسب نمط الحاصّة كالتالي:

- **البقعيّة:** كان متوسط القيم 66.74 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري220.42 ، وتراوحت القيم بين 0.15 – 965.42 وحدة دولية/لتر
- **الشاملة:** كان متوسط القيم 81.4 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 125.35، وتراوحت القيم بين 0.25 – 246.04 وحدة دولية/لتر
- **الكليّة:** كان متوسط القيم 0.59 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 0.37، وتراوحت القيم بين 0.25 – 1.03 وحدة دولية/لتر

عند إجراء اختبار Shapiro–Wilk كان توزع القيم غير معياري nonparametric لذلك تم اســـتخدام اختبار Kruskal–Wallis test لدراسة الفرق بين متوسط المجموعات الثلاث

وعند إجراء اختبار Kruskal–Wallis test كانت قيمة H Static = 1.7241 وكانت قيمة P Value = 0.0396 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة حسب نمط الحاصة.

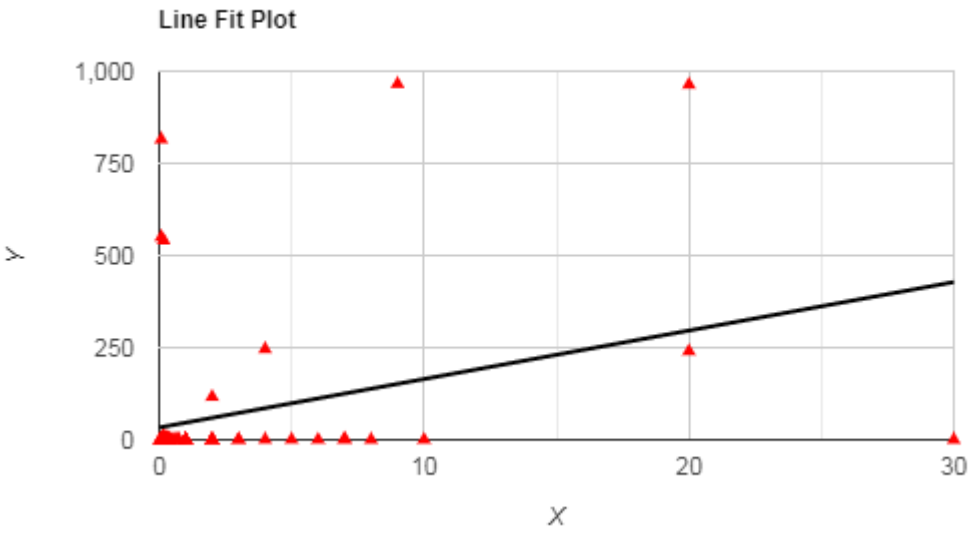
الجدول (12) علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة مع نمط الحاصة

	الحاصة البقعية	الحاصة الشاملة	الحاصة الكلية
المتوسط (وحدة دولية/لتر)	66.74	81.4	0.59
الانحراف المعياري	220.42	125.35	0.37
المدى (وحدة دولية/لتر)	0.15 – 965.42	0.25 – 246.04	0.25 – 1.03
H Static	1.7241		
P Value	0.0396		

16- علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة مع مدّة الإصابة:

عند إجراء اختبار Shapiro–Wilk كان توزع القيم غير معياري nonparametric لذلك تم اســـتخدام اختبار spearman rank correlation coefficient لدراسـة العلاقة بين قيم أضـداد TPO في مجموعة الحاصّـة مع مدّة الإصابة

عند إجراء اختبار spearman rank correlation coefficient لدراســـة العلاقة بين قيم أضـــداد TPO في مجموعة الحاصّــة مع مدّة الإصــابة كانت قيمة $r = 0.3242$ وكانت قيمة $P\ Value = 0.027$ وبالتالي يوجد علاقة طردية هامّة إحصائّياً بين قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة مع مدّة الإصابة



المخطط البياني (11) العلاقة بين قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة مع مدّة الإصابة

17- علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة مع سوابق العلاج:

كان توزع قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة حسب سوابق العلاج كالتالي:

- **علاج سابق:** كان متوسط القيم 68.07 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 212.9، وتراوحت القيم بين 0.15 – 965.42 وحدة دولية/لتر
- **بدون علاج سابق:** كان متوسط القيم 0.65 وحدة دولية/لتر، والانحراف المعياري 0.2وتراوحت القيم بين 0.37 – 0.8 وحدة دولية/لتر

عند إجراء اختبار Shapiro–Wilk كان توزع القيم غير معياري nonparametric لذلك تم اســـتخدام اختبار Mann Whitney U test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

وعند إجراء اختبار Mann Whitney U test كانت قيمة Z Score = 0.73983 وكانت قيمة P Value = 0.4539 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيّاً في توزع قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصّة حسب سوابق العلاج.

الجدول (13) علاقة قيم أضداد TPO في مجموعة الحاصة مع سوابق العلاج

	علاج سابق	بدون علاج سابق
المتوسط (وحدة دولية/لتر)	68.07	0.65
الانحراف المعياري	212.9	0.2
المدى (وحدة دولية/لتر)	0.15 – 965.42	0.8 – 0.37
Z Score	0.73983	
P Value	0.4539	

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

تعتبر الحاصّة البقعيّة مرضاً مجهول السبب، يتميّز بتساقط الشعر دون ندبات. قد تكون الإصابة مفردة ومحدودة ذاتيّاً، أو قد تكون واسعة الانتشار، ويمكن حدوث النكس خلال مسار المرض. لم يُفهم سببها تماماً، على الرغم من أنّ الاستعداد الوراثي، والمناعة الذاتيّة، والإجهاد النفسي يُقترح كعوامل مسّببة. يعتبر بعض الباحثين أن المناعة الخلويّة تلعب دوراً في الحاصّة البقعيّة عبر ارتشاح الخلايا اللمفاوية لبصيلات الشعر في طور النموّ. كما يعتبر بعض الباحثين أن المناعة الخلطيّة تلعب دوراً مهماً في تطوّر الحاصّة البقعيّة حيث وُجدت أجسام مضادة IgG لبصيلات الشعر بتركيز أعلى في الدم المحيطي عند مرضى الحاصّة البقعيّة مقارنةً بالشواهد (98).

غالبًا ما تُلاحظ الحاصّة البقعيّة مع أمراض مناعيّة ذاتيّة أخرى. تشمل هذه الأمراض البهاق، والحزاز المسطح، والحزاز المتصلب والضموري، وفقر الدم الخبيث، والتهاب الجلد التأتبي، وداء جريفز، والتهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو، وداء السكري، والذئبة الحماميّة. ومع ذلك فإن احتمالية الترافق مع أمراض الغدة الدرقيّة المناعيّة الذاتيّة تعتبر أعلى من باقي الأمراض المناعيّة الذاتيّة المرافقة.(99،100)

أفاد Bakry وآخرون بوجود قصور الغدة الدرقيّة دون السريري بنسبة 16% لدى مرضى الحاصّة البقعيّة، وكانت الأجسام المضادة لـ TG إيجابيّة لدى 46% من هؤلاء المرضى. كما كانت عيارات TPO–Ab إيجابية لدى 48% (101). في دراستنا كانت نسبة وجود الأجسام المضادة لـ TPO لدى 3.3% في مجموعة الشاهد و 12.9% مجموعة داء الحاصة البقعية. كانت نسبة الأضداد في دراستنا أقل مقارنةً بدراسة Bakry وآخرون.(101)

وجدت دراسة Agırgol لدى 112 مريضاً مصاباً بالحاصّة البقعيّة و62 من الشواهد عن وجود مرض الغدة الدرقيّة المناعي الذاتي لدى 17% في مجموعة الحاصّة و5% في مجموعة الشواهد، وكان الفرق بين المجموعتين ذا دلالة إحصائيّة.(102)

راجع Gonul وآخرون بأثر رجعي 110 مرضى مصابين بالحاصّة البقعيّة، وأظهروا اختبارات وظائف الغدة الدرقيّة غير الطبيعية لدى 10% ووجود أجسام مضادة ذاتية للغدة الدرقيّة لدى 14.7%. وأظهروا ارتباطاً مهماً بين مدّة الإصابة بالحاصّة البقعيّة ومستوى الأجسام المضادة الذاتيّة. (103)

أجرى Dogan وآخرون دراسة تراجعية شملت 89 مريضاً مصاباً بالحاصّة البقعيّة. وجدت هذه الدراسة التهاب الغدة الدرقيّة لهاشيموتو لدى 5.6% وكانت الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقيّة (anti–TPO) إيجابيّة لدى 9%. وُجدت مستويات عالية من الأجسام المضادة لـ TG لدى 3.3% من المرضى. خلصت هذه الدراسة إلى أنّه بغض النظر عن اختبار وظائف الغدة الدرقيّة والمستوى الأساسي للأجسام المضادة الذاتيّة للغدة الدرقيّة، فإنّ المراقبة المنتظمة قد تكون مفيدة لدى الأطفال المصابين بالحاصّة البقعيّة.(104)

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة <Bin Saif et al>[27] في السعوديّة عام 2016 وشملت 50 مصاباً بالحاصّة البقعيّة الكاملة والشاملة و50 مصاباً بالحاصّة البقعيّة الموضعيّة و50 من الأصحاء. كان متوسط العمر في مجموعة الحاصّة الشديدة 21.5 سنة ونسبة الذكور 48٪، وفي مجموعة الحاصّة الخفيفة كان متوسط العمر 23.9 سنة ونسبة الذكور 48٪. كانت مدّة الإصابة الأشيع في مجموعة الحاصّة الشديدة أقل من 3 شهور بنسبة 100٪، وفي مجموعة الحاصّة الخفيفة من 3 ل 12 شهر بنسبة 48٪. كانت نسبة الأمراض المناعيّة الذاتيّة في مجموعة الحاصّة الشديدة 14٪، وفي مجموعة الحاصّة الخفيفة 6٪. كانت نسبة الأمراض الأخرى في مجموعة الحاصّة الشديدة 20٪، وفي مجموعة الحاصّة الخفيفة 16٪. كانت الأجسام المضادة للدرقيّة إيجابيّة لدى 40% من المصابين بالحاصّة البقعيّة الكاملة والشاملة و 14% من المصابين بالحاصّة البقعيّة الموضعية و4% من الاصحاء مع فروقات مهمّة إحصائيّاً عند مقارنة الحاصّة الشديدة والحاصّة الخفيفة، وعند مقارنة الحاصّة الشديدة والشواهد، ولم تجد فرقاً هامّاً إحصائيّاً عند مقارنة الحاصّة الخفيفة والشواهد.

كما يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة <Younis et al>[28] في العراق عام 2022، وشملت 100 مريض حاصّة بقعيّة و 100 شاهد. كان متوسط العمر 23.2 سنة، وكانت نسبة الذكور 69٪. كان متوسط مدّة المرض 5.8 شهر، وكانت مدّة المرض الأشيع من شهر لسنة بنسبة 58٪. كانت نسبة الإصابة السابقة بالمرض 34٪. كانت نسبة الأمراض المرافقة 28٪. كانت نسبة القصة العائليّة للحاصة 14٪. كانت نسبة سوابق العلاج الموضعي 22% والعلاج الجهازي 2٪. كان عدد البقع الأشيع بقعة واحدة بنسبة 39٪. كان متوسط حجم البقع 3.7 ملم، وكان القطر الأشيع أقل من 5 سم عند 83٪. كان المكان الأشيع للبقع هو الذقن عند 29٪ ثم القفوي عند 22٪. كان النمط البقعي patchy هو الأشيع بنسبة 87٪. كانت نسبة إصابة الأظافر 13٪. كان متوسط أضداد TPO تساوي 26.35 وحدة دولية / لتر. كانت نسبة ارتفاع أضداد TPO في مجموعة الشاهد 2٪ وفي مجموعة الحاصّة 8٪ مع فرق هام إحصائيّاً بين المجموعتين. كان متوسط أضداد TPO في مجموعة الحاصّة الخفيفة 30.1 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الحاصّة المتوسطة 8.32 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الحاصّة

الشـديدة 7.6 وحدة دولية / لتر بدون فرق هامّ إحصـائيّاً بين المجموعات. وجدت هذه الدراسـة ارتباطاً قويّاً بين أضداد البيروكسيداز الدرقيّة الإيجابيّة وداء الحاصّة البقعيّة.

ويمكن مقارنة دراسـتنا مع دراسـة **<de Almeida et al>**[29] في البرازيل عام 2023، وشـملت 89 مريض مصـاب بالحاصّـة البقعيّة. تم اعتبار أضـداد TPO مرتفعة مع قيم أعلى من 35 وحدة دولية/لتر. كانت نسـبة الحاصّـة المنتشـرة 36٪. كان متوسـط العمر 40 سـنة، ونسـبة الذكور 14.6٪. وجدت هذه الدراسـة أن أضـداد البيروكسيداز الدرقيّة مرتفعة بنسبة 42.7% عند مرضى الحاصة

كما يمكن مقارنة دراسـتنا مع دراسـة **<Kurtipek et al>**[30] في تركيا عام 2015 لدى 92 مريض حاصّـة بقعيّة. كان متوسـط العمر 26.25 سـنة. كانت نسـبة الذكور 59.8٪. كان متوسـط قيم أضـداد TPO يسـاوي 18.70 وحدة دولية/لتر، وتراوحت القيم بين 7.38–1000 وحدة دولية/لتر. تم اعتبار أضـداد TPO مرتفعة مع قيم أعلى من 35 وحدة دولية/لتر. كانت نسبة ارتفاع أضـداد البيروكسـيداز الدرقيّة 14.1%، وكان ارتفاعها أكثر لدى النساء لكن بدون فرق هام إحصائيّاً.

كان متوسط العمر في دراستنا في مجموعة الحاصّة 26.7 سنة، وهو ما يتفق مع الدراسات العالميّة المشابهة مثل دراسـة **<Bin Saif et al>**[27] حيث كان متوسـط العمر في مجموعة الحاصّـة الشـديدة 21.5 سـنة وفي مجموعة الحاصّـة الخفيفة 23.9 سنة، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كان متوسط العمر 23.2 سنة، وفي دراسة **<Kurtipek et al>**[30] كان متوسط العمر 26.25 سنة، بينما في دراسة **<de Almeida et al>**[29] كان متوسط العمر 40 سنة،

في دراسـتنا كانت نسـبة الذكور في مجموعة الحاصّـة 72.9٪، وهو ما يتفق مع دراسـة **<Younis et al>**[28] حيث كانت نسـبة الذكور 69٪، ودراسـة **<Kurtipek et al>**[30] حيث كانت نسـبة الذكور 59.8٪. بينما في دراسـة **<Bin Saif et al>**[27] كانت نسبة الذكور في مجموعة الحاصّـة الشـديدة 48٪، وفي مجموعة الحاصّـة الخفيفة 48٪، وفي دراسة **<de Almeida et al>**[29] كانت نسبة الذكور 14.6٪

كانت نسـبة الحاصـة البقعيّة في دراسـتنا 85.7% والحاصّـة الشـاملة 8.6% والحاصّـة الكلية 5.7%، بينما في دراسـة **<de Almeida et al>**[29] كانت نسبة الحاصّـة المنتشرة 36٪،وفي دراسة **<Bin Saif et al>**[27] كانت نسبة الحاصة البقعية 50% ونسبة الحاصة الشاملة والكاملة 50% ،بينما في دراسة**<Younis et al>**[28] كانت نسبة الحاصة البقعية 87%

كان متوسط مدّة الإصابة في دراستنا 2.35 سنة، بينما في دراسة **<Bin Saif et al>**[27] كانت مدّة الإصابة الأشيع في مجموعة الحاصّة الشديدة أقل من 3 شهور بنسبة 100٪، وفي مجموعة الحاصّة الخفيفة من 3 ل 12 شهر بنسبة 48٪، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كان متوسط مدّة المرض 5.8 شهر وكانت مدّة المرض الأشيع من شهر لسنة بنسبة 58٪. وقد يكون سبب الفرق بين دراستنا والدراسات العالمية هو تأخر المريض بمراجعة الطبيب نظراً للظروف الماديّة واللوجستية في مجتمعنا.

كان متوسط عدد البقع في دراستنا 4.13 بقعة، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كان عدد البقع الأشيع بقعة واحدة بنسبة 39٪.

كان حجم البقع الأشيع في دراستنا هو البقع 2–5 سم بنسبة 25%، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كان متوسط حجم البقع 3.7 ملم، وكان القطر الأشيع أقل من 5 سم عند 83٪.

كان المكان الأشيع للبقع في دراستنا هو الفروة بنسبة 60%، بينما في دراسة **<Younis et al>**[28] كان المكان الأشيع للبقع هو الذقن عند 29٪ ثم القفوي عند 22٪.

كانت نسبة القصة العائليّة للحاصّة في دراستنا 28.6٪، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كانت نسبة القصة العائلية للحاصة 14٪.

كانت نسبة الإصابة السابقة بالمرض في دراستنا 20٪، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كانت نسبة الإصابة السابقة بالمرض 34٪.

كانت نسبة الأمراض المناعيّة الذاتيّة في دراستنا 1.4%، وفي دراسة **<Bin Saif et al>**[27] كانت نسبة الأمراض المناعيّة الذاتيّة في مجموعة الحاصّة الشديدة 14٪، وفي مجموعة الحاصّة الخفيفة 6٪.6

كانت نسبة الأمراض الأخرى في دراستنا 14.3%، وفي دراسة **<Bin Saif et al>**[27] كانت نسبة الأمراض الأخرى في مجموعة الحاصّة الشديدة 20٪، وفي مجموعة الحاصّة الخفيفة 16٪، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كانت نسبة الأمراض المرافقة 28٪.

في دراستنا كانت نسبة سوابق العلاج الموضعي 84.3٪ والعلاج الجهازي 25.7٪، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كانت نسبة سوابق العلاج الموضعي 22٪ والعلاج الجهازي 2٪.

كان متوسط أضداد TPO في مجموعة الحاصّة 64.23 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الشاهد 1.06 وحدة دولية / لتر بدون فرق هام إحصائيّاً بين المجموعتين، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كان متوسط أضداد TPO تساوي 26.35 وحدة دولية / لتر وكان متوسط أضداد TPO في مجموعة الحاصّة الخفيفة 30.1 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الحاصّة المتوسطة 8.32 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الحاصّة الشديدة 7.6 وحدة دولية / لتر بدون فرق هام إحصائيّاً بين المجموعات، وفي دراسة **<Kurtipek et al>**[30] كان متوسط قيم أضداد TPO يساوي 18.70 وحدة دولية/لتر، وتراوحت القيم بين 7.38–1000 وحدة دولية/لتر.

كانت نسبة الأجسام المضادة للغدة الدرقية مرتفعة لدى 12.9% من مجموعة الحاصّة و 3.3% من الشواهد بدون فرق هام إحصائيّاً بين المجموعتين، بينما في دراسة **<Bin Saif et al>**[27] كانت الأجسام المضادة للدرقيّة مرتفعة لدى 40% من المصابين بالحاصّة البقعيّة الكاملة والشاملة و 14% من المصابين بالحاصّة البقعيّة الموضعيّة و4% من الاصحاء مع فروقات مهمّة إحصائيّاً عند مقارنة الحاصّة الشديدة والحاصّة الخفيفة، وعند مقارنة الحاصة الشديدة والشواهد، ولم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة الحاصة الخفيفة والشواهد، وفي دراسة **<Younis et al>**[28] كانت نسبة ارتفاع أضداد TPO في مجموعة الشاهد 2٪ وفي مجموعة الحاصة 8٪ مع فرق هامّ إحصائيّاً بين المجموعتين، وفي دراسة **<de Almeida et al>**[29] كانت نسبة أضداد البيروكسيداز الدرقيّة المرتفعة عند مرضى الحاصّة 42.7%، وفي دراسة **<Kurtipek et al>**[30] كانت نسبة ارتفاع أضداد البيروكسيداز الدرقيّة 14.1%

شملت عوامل خطر لارتفاع أضداد TPO في دراستنا كلّاً من الجنس المؤنث ونمط الحاصّة الشاملة وعمر الحاصّة الأكثر من سنتين، بينما في دراسة **<Kurtipek et al>**[30] كان ارتفاع أضداد البيروكسيداز الدرقيّة أكثر لدى النساء لكن بدون فرق هام إحصائيّاً.

الجدول (14) المقارنة مع الدراسات العالمية

	دراستنا	<Bin Saif et al>[27]	<Younis et al>[28]	<de Almeida et al>[29]	<Kurtipek et al>[30]
المكان	سوريا	السعودية	العراق	البرازيل	تركيا
الزمان	2025	2016	2022	2023	2015
العينة	70 مريض حاصة بقعية و 30 شاهد	50 مصاباً بالحاصة البقعية الكاملة والشاملة و50 مصاباً بالحاصة البقعية الموضعية و50 من الأصحاء	100 مريض حاصة بقعية و 100 شاهد	89 مريض مصاب بالحاصة البقعية	92 مريض حاصة بقعية
متوسط العمر	في مجموعة الحاصة 26.7 سنة	في مجموعة الحاصة الشديدة 21.5 سنة وفي مجموعة الحاصة	23.2 سنة	40 سنة	26.25 سنة

		الخفيفة 23.9 سنة			
نسبة الذكور	في مجموعة الحاصة 72.9٪	في مجموعة الحاصة الشديدة 48٪، وفي مجموعة الحاصة الخفيفة 48٪	٪69	٪14.6	٪59.8
نمط الحاصة	نسبة الحاصة البقعية في دراستنا 85.7%والحاصة الشاملة 8.6% والحاصة الكلية 5.7%	نسبة الحاصة البقعية 50% ونسبة الحاصة الشاملة والكاملة 50%	نسبة الحاصة البقعية 87%	نسبة الحاصة المنتشرة 36٪	–
متوسط مدة الإصابة	2.35 سنة	مدة الإصابة الأشيع في مجموعة الحاصة الشديدة أقل من 3 شهور بنسبة 100٪، وفي مجموعة	متوسط كمدة المرض 5.8 شهر وكانت مدة المرض الأشيع من شهر لسنة بنسبة 58٪	–	–

		الحاصة الخفيفة من 3 ل 12 شهر بنسبة 48٪			
متوسط عدد البقع	4.13 بقعة	–	عدد البقع الأشيع بقعة واحدة بنسبة 39٪	–	–
مساحة البقع الأشيع	2–5 سم بنسبة 25%	–	متوسط حجم البقع 3.7 ملم، وكان القطر الأشيع أقل من 5 سم عند 83٪	–	–
المكان الأشيع للبقع	الفروة بنسبة 60%	–	الذقن عند 29٪ ثم القفوي عند 22٪	–	–
نسبة القصة العائلية للحاصة	28.6٪	–	14٪	–	–
نسبة الإصابة السابقة بالمرض	20٪	–	34٪	–	–

نسبة الأمراض المناعية الذاتية	%1.4	في مجموعة الحاصة الشديدة 14٪، وفي مجموعة الحاصة الخفيفة 6٪.	–	–	–
نسبة الأمراض الأخرى	%14.3	في مجموعة الحاصة الشديدة 20٪، وفي مجموعة الحاصة الخفيفة 16٪	٪28	–	–
نسبة سوابق العلاج	نسبة سوابق العلاج الموضعي ٪84.3 والعلاج الجهازي ٪25.7	–	نسبة سوابق العلاج الموضعي ٪22 والعلاج الجهازي 2٪.	–	–
متوسط أضداد TPO	في مجموعة الحاصة 64.23 وحدة دولية / لتر،	–	متوسط أضداد TPO في مجموعة	–	18.70 وحدة دولية/لتر

	وفي مجموعة الشاهد 1.19 وحدة دولية / لتر بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين		الحاصة الخفيفة 30.1 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الحاصة المتوسطة 8.32 وحدة دولية / لتر، وفي مجموعة الحاصة الشديدة 7.6 وحدة دولية / لتر بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعات		
نسبة الأجسام المضادة للغدة الدرقية المرتفعة	12.9% من مجموعة الحاصة و 3.3% من الشواهد بدون فرق هام	40% من المصابين بالحاصة البقعية الكاملة والشاملة و 14% من	في مجموعة الشاهد 2٪ وفي مجموعة الحاصة 8٪ **مع فرق هام**	%42.7	%14.1

	إحصائياً بين المجموعتين	المصابين بالحاصة البقعية الموضعية و4% من **الأصحاء مع فروقات مهمة إحصائياً عند مقارنة الحاصة الشديدة والحاصة الخفيفة، وعند مقارنة الحاصة الشديدة والشواهد**	**إحصائياً بين المجموعتين**		
عوامل خطر لارتفاع أضداد TPO عند مرضى الحاصة	**الجنس المؤنث ونمط الحاصة الشاملة وعمر الحاصة الأكثر من سنتين**	–	–	–	ارتفاع أضداد البيروكسيداز الدرقية اكثر لدى النساء لكن بدون فرق هام إحصائياً

الفصل الخامس

الاستنتاجات و المقترحات والتوصيات

الاستنتاجات:

لم تجد دراستنا فرقاً هامّاً إحصائيّاً عند مقارنة نسبة أضداد TPO المرتفعة بين مجموعة الحاصّة البقعيّة ومجموعة الشواهد، ووجدت دراستنا أن عوامل خطر لارتفاع أضداد TPO في مجموعة الحاصّة تشمل كلّاً من الجنس المؤنث، ونمط الحاصّة الشاملة، وعمر الحاصّة الأكثر من سنتين.

المقترحات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز.
- إجراء دراسة تشمل مجموعة أوسع من أضداد الغدة الدرقية.
- إجراء دراسة مستقبلية لتقييم علاقة علاج الحاصة مع تغير مستوى أضداد الغدة الدرقية

التوصيات:

- متابعة هؤلاء المرضى من قبل أطباء الغدد الصم و إجراء اللازم لهم
- تضمين الدراسات Anti-TG
- متابعة الحالات إيجابية أضداد TPO والتي ظهرت لديهم أحد عوامل الخطر(الجنس المؤنث،عمر الحاصّة الأكثر من سنتين،نمط الحاصة الشاملة)عبر معايرة TSH

المراجع

1. S. Yang, J. Yang, J.B. Liu, H.Y. Wang, Q. Yang, M. Gao, Y.H. Liang, G.S. Lin, D. Lin, X.L. Hu, L. Fan, X.J. Zhang, The genetic epidemiology of alopecia areata in China, Br. J. Dermatol. 151 (2004) 16–23.
2. A.C. Villasante Fricke, M. Miteva, Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review, Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. 8 (2015) 397–403.
3. A. Nanda, A.S. Al-Fouzan, F. Al-Hasawi, Alopecia areata in children: a clinical profile, Pediatr. Dermatol. 19 (2002) 482–485, https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2002.00215.x
4. J. Rocha, F. Ventura, A.P. Vieira, A.R. Pinheiro, S. Fernandes, C. Brito, [Alopecia areata: a retrospective study of the paediatric dermatology department (2000-2008)], Acta Med. Port. 24 (2011) 207–214
5. D.A. Guzmán-sánchez, G.D. Villanueva-quintero, N. Alfaro Alfaro, A. Mcmichael, A clinical study of alopecia areata in Mexico, Int. J. Dermatol. 46 (2007) 1308–1310.
6. K.J. MacLean, M.J. Tidman, Alopecia areata: more than skin deep, Practitioner 257 (2013) 23–29.
7. J.M. Carroll, K.J. McElwee, L.E. King, M.C. Byrne, J.P. Sundberg, Gene array profiling and immunomodulation studies define a cell-mediated immune response underlying the pathogenesis of alopecia areata in a mouse model and humans, J. Invest. Dermatol. 119 (2002) 392–402, https://doi.org/10.1046/j.1523-1747. 2002.01811.x
8. C.H. Pratt, L.E. King, A.G. Messenger, A.M. Christiano, J.P. Sundberg, Alopecia areata, Nat. Rev. Dis. Prim. 3 (2017) 17011, https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11.
9. C. Thein, P. Strange, E.R. Hansen, O. Baadsgaard, Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation, Arch. Dermatol. Res. 289 (1997) 384–388.
10. L. Xing, Z. Dai, A. Jabbari, J.E. Cerise, C.A. Higgins, W. Gong, A. De Jong, S. Harel, G.M. Destefano, L. Rothman, P. Singh, L. Petukhova, J. MacKay-Wiggan, A.M. Christiano, R. Clynes, Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition, Nat. Med. 20 (2014) 1043–1049.
11. A. Gilhar, A. Etzioni, R. Paus, Alopecia areata, N. Engl. J. Med. Med. 366 (2012) 1515–1525

12. L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky, D. Norris, V. Price, Y. Shimomura, H. Kim,P. Singh, A. Lee, W.V. Chen, K.C. Meyer, R. Paus, C.A.B. Jahoda, C.I. Amos, P.K. Gregersen, A.M. Christiano, Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity, Nature 466 (2010) 113–117.
13. C.G. McPhee, F.J. Duncan, K.A. Silva, L.E. King, H. Hogenesch, D.C. Roopenian, H.B. Everts, J.P. Sundberg, Increased expression of Cxcr3 and its ligands, Cxcl9 and Cxcl10, during the development of alopecia areata in the mouse, J. Invest. Dermatol. 132 (2012) 1736–1738.
14. A. Tanemura, N. Oiso, M. Nakano, S. Itoi, A. Kawada, I. Katayama, Alopecia areata: infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles, Dermatology 226 (2013) 333–336.
15. M. Ghoreishi, M. Martinka, J.P. Dutz, Type 1 interferon signature in the scalp lesions of alopecia areata, Br. J. Dermatol. 163 (2010) 57–62
16. J. Abou Rahal, M. Kurban, A.-G. Kibbi, O. Abbas, Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 30 (2016) 119–123
17. R. Hoffmann, W. Eicheler, A. Huth, E. Wenzel, R. Happle, Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata, Arch. Dermatol. Res. 288 (1996) 153–156
18. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. J Am Acad Dermatol 2011; 65:949–956
19. Mancino, G.; Miro, C.; Di Cicco, E.; Dentice, M. Thyroid hormone action in epidermal development and homeostasis and its implications in the pathophysiology of the skin. J. Endocrinol. Investig. 2021, 44, 1571–1579
20. Noso, S., Park, C., Babaya, N., Hiromine, Y., Harada, T., Ito, H., ... & Ikegami, H. (2015). Organ specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100(5), 1976-1983.
21. Popa, A., Carsote, M., Cretoiu, D., Dumitrascu, M. C., Nistor, C. E., & Sandru, F. (2023). Study of the thyroid profile of patients with alopecia. Journal of Clinical Medicine, 12(3), 1115.
22. D. Leslie, P. Lipsky, and A. L. Notkins, “Autoantibodies as predictors of disease,” The Journal of Clinical Investigation, vol. 108, no. 10, pp. 1417–1422, 2001.
23. L. R. Ingle, “Autoantibodies in celiac disease.,” Autoimmunity, vol. 41, no. 5, p. 340, 2008

24. Feldt-Rasmussen U: Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. Clin Chem. 1996 Jan;42(1):160-163
25. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al: Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. Thyroid. 2005 Jan;15(1):24-28. doi: 10.1089/thy.2005.15.24
26. Freedman DB, Halsall D, Marshall WJ, Ellervik C: Thyroid disorders. In: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT: eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier; 2018:1572-1616
27. Saif, G. A. B. (2016). Sever subtype of alopecia areata is highly associated with thyroid autoimmunity. Saudi Medical Journal, 37(6), 656
28. Chiman Yousif Younis, Dindar Sharif Qurtas, Araz Hassan Muhammed. Evaluation of Thyroid Biomarkers in Patients with Alopecia Areata. J. Med. Chem. Sci., 2023, 6(10) 2480-2493
29. Hiram Larangeira de Almeida Jr,Debora Sarzi Sartori, Douglas Malkoun, Carlos Eduardo Pouey Cunha(2023). Thyroid function and thyroid antibodies in patients with alopecia areata: a comparison of clinical patterns Department of Dermatology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brazil
30. Gulcan Saylam Kurtipek, Fatma GökGin Cihan, Fule Erayman DemirbaG, and Arzu Ataseven(2015). The Frequency of Autoimmune Thyroid Disease in Alopecia Areata and Vitiligo Patients Department of Dermatology, Konya Training and Research Hospital, 42090 Konya, Turkey
31. Mancino, G.; Miro, C.; Di Cicco, E.; Dentice, M. Thyroid hormone action in epidermal development and homeostasis and its implications in the pathophysiology of the skin. J. Endocrinol. Investig. 2021, 44, 1571–1579.
32. Kasumagi´c-Halilovi´c, E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. Acta Derm. Croat. 2008, 16, 123–125
33. Kotani, T. (1998). Anti-TPO autoantibodies. Rinsho byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology, 46(4), 324-330.
34. Lepe K, Syed HA, Zito PM. Alopecia Areata. [Updated 2024 Feb 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537000/
35. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Dec;61(3):403-423.

36. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 16;3:17011.
37. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. J Invest Dermatol. 2014 Apr;134(4):1141-1142.
38. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M., National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2009 Oct;61(4):581-91.
39. Daneshpazhooh M, Nazemi TM, Bigdeloo L, Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. Pediatr Dermatol. 2007 May-Jun;24(3):317-20.
40. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. Br J Dermatol. 2018 Nov;179(5):1033-1048.
41. Ting HC, Ma SH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Association between alopecia areata and retinal diseases: A nationwide population-based cohort study. J Am Acad Dermatol. 2022 Oct;87(4):771-778.
42. Bains P, Kaur S. The Role of Dermoscopy in Severity Assessment of Alopecia Areata: A Tertiary Care Center Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2020 Apr;13(4):45-50.
43. Melo DF, Dutra TBS, Baggieri VMAC, Tortelly VD. Intralesional betamethasone as a therapeutic option for alopecia areata. An Bras Dermatol. 2018 Mar;93(2):311-312.
44. Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, Muller Ramos P, Atanaskova Mesinkovska N. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. Int J Dermatol. 2020 Aug;59(8):1013-1019.
45. Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. An Overview of the Biology of Platelet-Rich Plasma and Microneedling as Potential Treatments for Alopecia Areata. J Investig Dermatol Symp Proc. 2018 Jan;19(1):S21-S24.
46. Iorizzo M, Tosti A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. Expert Opin Emerg Drugs. 2018 Mar;23(1):77-81.

47. Perper M, Aldahan AS, Fayne RA, Emerson CP, Nouri K. Efficacy of fractional lasers in treating alopecia: a literature review. Lasers Med Sci. 2017 Nov;32(8):1919-1925.
48. You HR, Kim SJ. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. Ann Dermatol. 2017 Oct;29(5):565-570.
49. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019 Feb;80(2):466-477.e16.
50. Kurup S, Pozun A. Biochemistry, Autoimmunity. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576418/
51. Justiz Vaillant AA, Sabir S, Jan A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 27, 2024. Physiology, Immune Response.
52. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance. Clin Biochem. 2016 Mar;49(4-5):324-8.
53. Rose NR. Mechanisms of autoimmunity. Semin Liver Dis. 2002 Nov;22(4):387-94.
54. Kuehn HS, Caminha I, Niemela JE, Rao VK, Davis J, Fleisher TA, Oliveira JB. FAS haploinsufficiency is a common disease mechanism in the human autoimmune lymphoproliferative syndrome. J Immunol. 2011 May 15;186(10):6035-43.
55. Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S238-47.
56. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019 Jul 23;17(1):142.
57. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun. 2009 Nov-Dec;33(3-4):197-207.
58. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. Front Neuroendocrinol. 2014 Aug;35(3):347-69.

59. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011 Dec 01;365(22):2110-21.
60. Rashtak S, Pittelkow MR. Skin involvement in systemic autoimmune diseases. Curr Dir Autoimmun. 2008;10:344-58.
61. Rongioletti F, Ferreli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. G Ital Dermatol Venereol. 2018 Apr;153(2):208-215.
62. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2019 May;103(3):527-534.
63. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet. 2018 Jan 06;391(10115):70-81.
64. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Crohn's disease. Med Clin (Barc). 2018 Jul 13;151(1):26-33.
65. Daniel BS, Murrell DF. Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Sep;33(9):1685-1694.
66. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. Aust Fam Physician. 2013 Nov;42(11):780-4.
67. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015 Jun;28(3):193-205.
68. Xing, L., Dai, Z., Jabbari, A., Cerise, J. E., Higgins, C. A., Gong, W., de Jong, A., Harel, S., DeStefano, G. M., Rothman, L., Singh, P., Petukhova, L., Mackay-Wiggan, J., Christiano, A. M., & Clynes, R. (2014). Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. Nature medicine, 20(9), 1043–1049.
69. Gregoriou, S., Papafragkaki, D., Kontochristopoulos, G., Rallis, E., Kalogeromitros, D., & Rigopoulos, D. (2010). Cytokines and other mediators in alopecia areata. Mediators of inflammation, 2010, 928030.
70. Żeberkiewicz, M., Rudnicka, L., & Malejczyk, J. (2020). Immunology of alopecia areata. Central-European journal of immunology, 45(3), 325–333.
71. Leung, M. C., Sutton, C. W., Fenton, D. A., & Tobin, D. J. (2010). Trichohyalin is a potential major autoantigen in human alopecia areata. Journal of proteome research, 9(10), 5153–5163.

72. Jadeja, S. D., & Tobin, D. J. (2022). Autoantigen Discovery in the Hair Loss Disorder, Alopecia Areata: Implication of Post-Translational Modifications. Frontiers in immunology, 13, 890027.
73. Gilhar, A., Landau, M., Assy, B., Shalaginov, R., Serafimovich, S., & Kalish, R. S. (2001). Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. The Journal of investigative dermatology, 117(6), 1357–1362.
74. Mnatsakanian A, et al. (2023). Anatomy, Head and Neck, Thyroid Muscles. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
75. César Cruz J, et al. (2020). Histology and microscopic anatomy of the thyroid gland during the larval development of Pseudis platensis (Anura, Hylidae). J Morphol. 2020 Jan;281(1):122-134.
76. Ashorobi D, Lopez PP. Follicular Thyroid Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 1, 2023.
77. Mateo RCI, Hennessey JV. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. Endocrine. 2019;66(1):10-17
78. Galas L, Raoult E, Tonon MC, et al. TRH acts as a multifunctional hypophysiotropic factor in vertebrates. Gen Comp Endocrinol. 2009;164(1):40-50.
79. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. Mol Cell Endocrinol. 2017;458:29-38.
80. Bizhanova A, Kopp A. (2009). The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid, Endocrinology, Volume 150, Issue 3, 1 March 2009, Pages 1084–1090.
81. Srinivasan A, Wong FK, Karponis D. Calcitonin: A useful old friend. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020;20(4):600-609.
82. Dean DS, Gharib H (December 2008). "Epidemiology of thyroid nodules". Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism. 22 (6): 901–11
83. Welker MJ, Orlov D (February 2003). "Thyroid nodules". American Family Physician. 67 (3): 559–66
84. Colledge NR, Walker BR, Ralston SH, eds. (2010). Davidson's principles and practice of medicine. Illustrated by Robert Britton (21st ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. ISBN 978-0-7020-3085-7.

85. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J (August 11, 2011). Harrison's Principles of Internal Medicine (18 ed.). McGraw-Hill Professional. ISBN 978-0-07-174889-6.
86. Langman J, Sadler TW, Sadler-Redmond SL, Tosney K, Byrne J, Imseis H (2015). Langman's Medical Embryology (13th ed.). pp. 285–6, 293.
87. Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, et al. (June 2010). "Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity". Cerebral Cortex. 20 (6): 1462–75.
88. Büyükgebiz A (15 November 2012). "Newborn screening for congenital hypothyroidism". Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 5 Suppl 1 (4): 8–12.
89. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK (June 2006). "Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism". Pediatrics. 117 (6): 2290–303.
90. Franco JS, Amaya-Amaya J, Anaya JM. Thyroid disease and autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 30. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466/
91. Cohen, B., Cadesky, A., & Jaggi, S. (2023). Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review. Frontiers in endocrinology, 14, 1167890.
92. Aboalola, D., Aouabdi, S., Ramadan, M., Alghamdi, T., Alsolami, M., Malibari, D., & Alsiary, R. (2023). An Update on Alopecia and its Association With Thyroid Autoimmune Diseases. TouchREVIEWS in endocrinology, 19(2), 54–59.
93. Utiger LE, Braverman RD (2005). Werner & Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text (9th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0781750474.
94. Saravanan P, Dayan CM (June 2001). "Thyroid autoantibodies". Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 30 (2): 315–37, viii.
95. McLachlan SM, Rapoport B (2000). "Autoimmune response to the thyroid in humans: thyroid peroxidase--the common autoantigenic denominator". International Reviews of Immunology. 19 (6): 587–618.

96. Melmed S (2011). Williams Textbook of Endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. p. 355. ISBN 978-1-4377-0324-5.
97. Hayrapetyan, H., Tran, T., Tellez-Corrales, E., & Madiraju, C. (2023). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: Types and Applications. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 2612, 1–17.
98. D. J. Tobin, “Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti-hair follicle immune response,” Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, vol. 8, no. 2, pp. 176– 181, 2003.
99. V. N. Sehgal, “Vitiligo and alopecia areata associated with subclinical/clinical hypothyroidism,” Skinmed, vol. 9, no. 3, pp. 192– 194, 2011.
100. A. Kurtev and E. Iliev, “Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata,” International Journal of Dermatology, vol. 44, no. 6, pp. 457–461, 2005.
101. O. A. Bakry, M. A. Basha, M. K. El Shafiee, and W. A. Shehata, “Thyroid disorders associated with alopecia areata in Egyptian patients,” Indian Journal of Dermatology, vol. 59, no. 1, pp. 49– 55, 2014.
102. S¸. Agırg ˘ ol, Y. Bas ¨ ¸, H. N. Azaklı, N. Geyik, and A. Karaoglu, ˘ “Alopesi areatada klinik ozellikler ve tiroid otoimm ¨ unitesi ¨ sıklıgı,” ˘ Turkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi ¨ , vol. 23, no. 1, pp. 1–6, 2013.
103. M. Gon ¨ ul, ¨ U. G ¨ ul, E. Pis ¨ ¸kin et al., “Alopesi areatalı hastaların geriye don ¨ uk de ¨ gerlendirilmesi,” ˘ Turkish Journal of Dermatology, vol. 5, pp. 43–47, 2011.
104. S. Dogan, S. Ersoy-Evans, N. G ˘ onc ¨ ¸, and N. S¸ahin, “C¸ ocukluk c¸agında alopesi areata: 89 hastalık birc ˘ ¸alıs ¸ma,” Turkderm, vol. 48, pp. 135–139, 2014.

الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعـــة دمشـــق
كلّيّـــة الطب البشـــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

التحري عن اضداد البيروكسيداز الدرقية (Anti-TPO) لدى مرضى الحاصة البقعية

أنا الطبيبة إينانا الغزالي طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الطب المخبري في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشـــق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى التحري عن اضـــداد البيروكســـيداز الدرقية (Anti-TPO) لدى مرضى الحاصة البقعية.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- ملئ استمارة لمرضى الحاصة البقعية بكافة انواعها تتضمن البيانات الشخصية والخصائص السريرية والأعراض الغدية المرافقة وذلك بعد موافقة المرضى الطوعية على المشاركة بالبحث وأخذ الموافقة المستنيرة.
- أخذ عينة دم وريدي بطريق صحيحة.
- إجراء اختبار قياس Anti-TPO
- جمع البيانات والمعطيات وإجراء العمليات الإحصائية المناسبة للحصول على المعلومات

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سـيتم ترميز المشـاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسـماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشـير إلى أن المشـارك (المريض / الشـاهد) لن يحصـل على أية تعويضـات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشـاركة ليس له أية تبعات وسـينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشـاركة

ليســت إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشــاركة من عدمها ولك حق الانســحاب متى شــئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي التحري عن اضداد البيروكسيداز الدرقية (Anti–TPO) لدى مرضى الحاصة البقعية

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصــة الاســتفســار عن أيّ أمر مع ضــرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانســحاب في أيّ وقت أشــاء ودونَ أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

دمشق في / / .

د. إينانا الغزالي 0930128336

البريد الالكتروني Dr.EnanaAlGhazaly@gmail.com

الاستمارة الخاصّة بالدراسة

البيانات الشخصية			
الاسم		المهنة	
العمر		المنطقة الجغرافية	
الجنس		رقم الهاتف	
رقم استمارة البحث			
خصائص مرض الحاصّة البقعية			
النمط	بقعية	كاملة	شاملة
نعم/لا			
عمر الإصابة		عدد البقع	المنطقة المصابة
التاريخ العائلي		مساحة البقع	إصابة سابقة بالمرض
السوابق المرضية	الأمراض المناعية الذاتية		أمراض أخرى
السوابق العلاجية	علاج موضعي		علاج جهازي
النتائج المخبرية			

Abstract

Background: The relationship between anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies and alopecia areata remains controversial among international studies.
Aim: The study aimed to investigate anti-TPO antibodies in Syrian patients with alopecia areata.
Materials and Methods: A case-control study included 70 patients with alopecia areata who visited the Dermatology and Venereology Hospital in Damascus over the course of 2024, and 30 individuals in the control group. Anti-TPO testing was performed on a venous blood sample. Data were collected and statistically analyzed.
Results: The mean anti-TPO antibody level in the alopecia group was 64.23 IU/L, and in the control group was 1.19 IU/L, with no statistically significant difference between the two groups (P value = 0.857). Thyroid antibodies were elevated in 12.9% of the alopecia group and 3.3% of the controls, with no statistically significant difference between the two groups (P value = 0.145). Risk factors for elevated TPO antibodies in the alopecia group included female gender (P value = 0.025), alopecia totalis (P value = 0.0457), and alopecia duration greater than 2 years (P value = 0.0222).
Conclusions: Our study did not find a statistically significant difference when comparing elevated TPO antibodies between the alopecia areata group and the control group. Our study did find that risk factors for elevated TPO antibodies in the alopecia group included female gender, alopecia totalis type, and alopecia duration greater than 2 years.
Keywords: Thyroid Peroxidase (TPO) Antibodies, Alopecia Areata

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of laboratory medicine

Screening for Thyroid Pyroxidase Antibodies in Alopecia Areata Patients

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in laboratory medicine

By:

Dr. Enana AlGhazaly

Supervised By:

Dr. Fayhaa Abu Fakhr

2025