



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATOPIK DERMATİTİN KONTAKT DERMATİT VE PSÖRİAZİS VULGARİS  
İLE AYIRICI TANISINDA MAST HÜCRE SAYISININ VE  
PERİFERİK SİNİR MİYELİN YAPISININ ROLÜ**

**Dr. Zarema FERİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2011**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATOPIK DERMATİTİN KONTAKT DERMATİT VE PSÖRIAZİS VULGARİS  
İLE AYIRICI TANISINDA MAST HÜCRE SAYISININ VE  
PERİFERİK SİNİR MİYELİN YAPISININ ROLÜ**

**Dr. Zarema FERİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Şaduman BALABAN ADIM**

**BURSA-2011**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş .....	1
Tanım .....	2
Epidemiyoloji .....	3
Etyopatogenez .....	4
Klinik Özellikler .....	14
Histopatoloji .....	16
Atopik Dermatitte Ayırıcı Tanı.....	21
Tanı.....	23
Tedavi.....	26
Gereç ve Yöntem .....	28
Bulgular .....	33
Tartışma ve Sonuç .....	38
Kaynaklar .....	44
Teşekkür .....	51
Özgeçmiş .....	52

## ÖZET

Atopik dermatit (AD) kronik, bulaşıcı olmayan, deride hiperreaktivite ile karakterize, hem klinik, hem de histopatolojik olarak başka deri hastalıkları ile kolayca karışabilen, klinikopatolojik korelasyon ve geniş bir ayırıcı tanı listesi gerektiren iltihabi deri hastalığıdır. AD'in etyopatogenezinde önemli rolü olan mast hücrelerinin (MH) sayısında ve periferik sinir liflerinin yapısındaki değişikliklerin AD'i diğer dermatozlardan ayırmada tanısız değeri olabileceği yönünde hipotezler oluşmuştur. Biz de bu hipotezden yola çıkarak, AD ile en çok karıştığı kontakt dermatit (KD) ve psoriasis vulgaris (PV) olgularının deri biyopsilerini MH sayısı ve periferik sinir yapısı açısından değerlendirip, ayırıcı tanıda yardımcı bir bulgu elde edilip edilemeyeceği konusunu araştırdık.

Çalışmamızda 2005-2009 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi retrospektif olarak taranarak 40 PV, 40 KD ve 40 AD tanılı olgular çalışmaya alındı. Vitiligo ön tanılı hastaların sağlam derilerinden alınan örnekler ile kontrol grubu oluşturuldu. Bloklardan yapılan kesitlere histokimyasal olarak toluidin blue ve miyelin boyaları uygulandı.

MH sayısı açısından yapılan karşılaştırmada, AD ile normal deri; KD ile normal deri; PV ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0.005$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.007$ ). Bazı biyopsi materyallerinde sinir liflerine rastlanmaması ve gözlenen liflerin çok ince olması nedeniyle periferik sinirlerin değerlendirilmesi efektif olarak yapılamadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda AD tanısı konulurken, normal deriden ve PV'ten; KD tanısı konulurken normal deriden ayırmak için diğer histopatolojik bulgular ile birlikte MH sayısının önemli bir yardımcı bulgu olabileceğini tespit ettik. Ayrıca deri punch biyopsilerinde periferik sinir lif sayısının ve miyelin

durumunun değerlendirilmesinin pratikte kullanılabilir bir yöntem olmadığını saptadık.

**Anahtar kelimeler:** Atopik dermatit, mast hücresi, periferik sinir lifleri.

## **SUMMARY**

### **The Role of Number of Mast Cell And Structure of Myelin of Peripheral Nerve in Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis with Contact Dermatitis and Psoriasis**

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, non-contagious, inflammatory skin disease characterized by hyperreactivity on the skin and can easily be confused with many other skin diseases as both clinically and histopathologically like the other dermatoses and for this reason it needs to be an extensive differential diagnosis list and requires clinicopathologic correlation. Hypotheses were formed about the changes in the number of mast cells (MC) and the structure of peripheral nerve fibers which have important role in the etiopathogenesis of this disease, may have diagnostic value in differentiating AD from the other dermatoses. In the light of this hypothesis, we evaluated skin biopsy materials of cases diagnosed contact dermatitis (CD) and psoriasis vulgaris (PV), that often confuse with AD, regarding to number of MCs and peripheral nerves structure of myelin, to whether assistant findings for diagnosing AD can be obtained or not.

The cases of 40 PV, 40 CD and 40 AD, obtained by scanning retrospectively from the Uludag University Medical School Department of Pathology archive between 2005-2009 years, were included in our study. Also the control group was formed with the samples obtained from the healthy skin of patients who had been diagnosed as vitiligo. Toluidin blue and myelin staining were applied on the sections obtained from blocks.

In the comparisons that were made according to the number of MCs, statistically, a meaningful difference were noticed between AD and normal skin; CD and normal skin; PV and AD ( $p=0.005$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.007$ ).

The peripheric nerves could not be evaluated effectively due to absence of the nerve fibres or the very fine fibres which were observed in the some biopsy materials.

Finally, in our study, we decided that evaluation together of number of MCs and the other histopathologic findings can be an important assistant finding to distinction of AD from normal skin and PV, and CD from normal skin while are diagnosed. However, we determined that in the skin punch biyopsy materials, the evaluation of myelin situation and the number of peripheric nevre fibre is not a useful method in practice.

**Key words:** Atopic dermatitis, mast cell, peripheral nerve fibres.

## GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) kronik, bulaşıcı olmayan, deride hiperreaktivite ile karakterize iltihabi deri hastalığıdır. AD'li hastanın kendisinde veya ailesinde atopi öyküsü mevcut olup, derisinde oldukça kaşıntılı, ekzematöz lezyonlar görülmektedir (1). Atopik dermatitin diğer bilinen isimleri 'Prurigo Besnier', 'neurodermatitis', 'endojen ekzema', 'flexural ekzema', 'infantil ekzema' ve 'prurigo diathesique'dir (2). AD'in sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın gelişmesinde genetik, çevresel ve farmakolojik faktörlerin yanı sıra çeşitli immunolojik mekanizmalar da sorumlu tutulmaktadır (3).

Mast hücreleri (MH) doğal bağışıklık sisteminin önemli bir komponenti olup derinin inflamatuvar hastalıklarında (psöriazis ve liken planus vb) bu hücreler sayıca artmaktadır (4,5). Benzer şekilde atopik dermatit ve numuler ekzemalı hastaların lezyonlu derilerinde de MH'lerinin sayıca arttığı gösterilmiştir (6). Diğer yandan son zamanlarda AD'te meydana gelen enflamasyonun nörojenik olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. AD'li hastaların lezyonlu derilerinde kutanöz sinir liflerin sayılarının ve çaplarının arttığı gösterilmiştir (7,8). MH'leri genellikle sensorial sinir uçları ve damarların çevresinde yoğunlaşmaktadır. Sinir uçlarından salınan substance P (SP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP) ve somatostatin mast hücrelerinden histamin ve diğer inflamatuvar sitokin salınımını uyarmaktadır (9-11). MH'lerinden salınan mediatörler damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışına, sinir uçlarından nöropeptid salınımına neden olmaktadır (15).

Deri hastalıklarının bir çoğu gibi, AD hem klinik, hem de histopatolojik olarak diğer deri hastalıkları ile kolayca karışabilen, bu nedenle geniş bir ayırıcı tanı listesi yapılması gereken ve klinikopatolojik korelasyon gerektiren bir hastadır. Ancak AD için patognomonik olarak kabul edilebilecek çok az bulgu vardır. Rutinde, genellikle diğer spongiotik ve psöriaziform dermatitlerde de histopatolojik olarak görülebilen tüm bulgular bir arada değerlendirilerek ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar ekarte edilerek tanıya



gidilmektedir. Çalışmamızın amacı MH sayısındaki ve/veya periferik sinir liflerinin miyelin yapısındaki değişikliklerin ayırıcı tanıda yardımcı olup olmayacağını araştırmak, anlamlı olması durumunda MH sayısını ve periferik sinirleri AD’te tanı kriteri olarak kullanabileceğini göstermektir.

## I. Tanım

AD genellikle yeni doğan döneminde başlayan kronik, tekrarlayan, kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. AD’li hastalar genellikle bünyesi atopik olan kişilerdir. Bu kişilerde deri lezyonlarına sıklıkla allerjik rinit ve/veya astım veya konjunktivit gibi diğer allerjik hastalıklar da eşlik etmektedir (13). AD sıklıkla atopinin ilk belirtisi olup ilerleyen dönemde bu kişilerin %60-80’inde tabloya allerjik rinit ve/veya astım ilave olmaktadır. Erkek çocuklarda astımın daha erken yaşta tabloya eklendiği bildirilmektedir (14). AD’li hastaların derilerinde tipik olarak kuruluk, kaşıntı, kalınlaşma, kabuklanmalar, kızarıklık gibi değişiklikler görülmektedir. Aktif dönemdeki lezyonların lokalizasyonu hasta yaşına göre farklılık göstermektedir. Çocuklarda lezyonlar sıklıkla baş-boyun, diz ve dirsek lokalizasyonunda iken, erişkinlerde ekstremitelerin fleksör yüzü ve gövde tutulmaktadır (15).

AD ilk kez 1892’de Besnier tarafından deri döküntüsü, astım/allerjik rinit ve gastrointestinal sistem bozukluğundan oluşan kalıtsal bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığa Besnier tarafından ‘prurigo diathesique’ adı verilmiştir. Günümüzde bazı ülkelerde ‘Prurigo Besnier’ terimi halen kullanılmaktadır (16). 1914’de Hebra deri lezyonlarının, kaşıntının ardından özellikle kıvrım bölgelerinde meydana geldiğini ve hastalığı başlatan asıl nedenin kaşıntı olduğunu savunmuştur (17). 1923 yılında Coca ve Cooke hastalarda görülen belirtilerin (allerjik rinit, astım vb) alışılmış hastalıklardan farklı olmasından dolayı hastalık için ‘farklı/garip’ anlamına gelen ‘atopi’ terimini kullanmışlardır. 1930’da Wise ve Sulzbeger o dönemde kullanılmakta olan ‘dissemine neurodermatitis’ yerine ‘atopik dermatitis’ terimini kullanmaya başlamışlardır (18). Günümüzde kullanılan atopi terimi ise, çevresel faktörlere karşı deri ve mukozaların ailesel geçişe bağlı aşırı duyarlılık

şeklinde tanımlanmaktadır. Toplumda atopi görülme oranı %30'dur. Bu hastalarda genetik yatkınlığın meydana getirdiği aşırı duyarlılık nedeni ile hastanın allerjenlerle maruziyeti sonucunda IgE üretimi artmıştır ve serum IgE düzeyi yüksektir. Ayrıca hastanın kendisinde veya aile yakınlarında rinit veya konjunktivit gibi allerjik hastalık öyküsü vardır. AD'li hastaların %30'da astım, %35'de allerjik rinit gelişebilmektedir (19).

AD son yıllarda hem hastaya, hem ülkeye getirdiği maddi ve manevi kayıplar nedeniyle birçok bilim adamının atopi üzerinde daha çok durmasına ve bu hastalığın etyopatogenezini açıklamak için daha çok araştırma yapmasına neden olmuştur. AD'li hastalar hem dış görünümündeki değişiklik nedeniyle yaptıkları fazladan harcamalar, hem uykusuzluk ve yorgunluk gibi yakınmaların sebep olduğu iş devamsızlığı nedeniyle kişinin kendisi ve ülke ekonomisi için ciddi maddi kayıplara neden olmaktadır. Yine aynı yakınmalar hastanın günlük hayatında daha mutsuz, işinde daha başarısız olmasına sebep olabilmektedir (20-22).

AD'li çocuklarda da benzer sosyal sorunlar görülmektedir. Kaşıntının özellikle gece olmasından dolayı hem ebeveynlerde hem çocuklarda uykusuzluk sorunu meydana gelmektedir. Çocuklardaki uykusuzluk, huzursuzluğa ve saldırganlığa neden olmaktadır. Okula giden çocuklarda ise vücutlarındaki döküntülerin dış görünümünde meydana getirdiği değişiklikler arkadaşlık kuramamalarına, okul devamsızlığına, başarısızlığa, bunların sonucunda da depresyona neden olmaktadır (23).

## **II. Epidemiyoloji**

AD bütün dünyada insidansı giderek artan bir dermatozdur. Son 50 yıl boyunca her on yılda bir insidansın iki kat arttığı gözlenmiştir (24). Hastalık özellikle sanayileşmiş ülkelerde artış göstermektedir. Sanayileşme ile birlikte artmış olan çevre kirliliği burada yaşayan insanların aeroallerjenlere daha fazla maruz kalmasına neden olmaktadır. Ayrıca sabun gibi çeşitli deterjanların kullanımındaki artış nedeniyle deride kuruluk ve derinin doğal bariyerinde bozulma meydana gelmektedir (18,25). Kronik inflamatuvar deri

hastalıkları içinde AD en sık olanıdır. Avrupa'daki çocuklarda AD prevalansı %15,6-23'tür (26). Ülkemizde ise bu oran %15-20'dir (27). AD sıklıkla bebeklerde üçüncü ile altıncı aylar arasında belirti vermeye başlamaktadır. Olguların %50'si bir yaşında, %85'i beş yaşından önce tanı almaktadır (28). AD'li olguların %2'sinde hastalık yirmi yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Bebeklik döneminde AD tanısı alan çocukların %30'unda beş yaşından önce ve genellikle spontan olarak tam iyileşme görülmektedir. Hastaların %50-60'da ergenlik çağına kadar belirtiler ortadan kalkmaktadır. Bazı hastalarda ise erişkin döneminde nüks görülebilmektedir. Erkek/kadın oranı tüm yaş gruplarında 1.2/1'dir (29).

### **III. Etyopatogenez**

AD'in çok karmaşık bir etyolojisi vardır. AD genetik, çevresel, emosyonel, mikrobiyolojik ve kimyasal faktörlerin etkileşimi ile meydana geldiği için etyolojisi multifaktöriyeldir. AD'in gelişmesine neden olan en önemli faktörlerden biri genetik faktör olarak kabul edilse de patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Derideki inflamatuvar lezyonların gelişmesini açıklayan iki hipotez vardır. İlkine göre kişide immün disfonksiyon sonucunda bazı inflamatuvar hücrelerde IgE sensitizasyonu meydana gelmektedir, buna bağlı olarak sekonder epitelyal bariyer bozukluğu gelişmektedir. İkinci hipoteze göre ise asıl problem deri bariyerindeki intrinsik defektir (30).

İlk hipoteze göre hücrel disfonksiyon primer olarak T lenfositlerde görülmektedir ve deri bariyerindeki defekt enflamasyon sonucunda gelişmektedir. Akut dönemde Th2 (T helper cell 2) hücreleri artarken, Th1 (T helper cell 1) hücreleri azalmaktadır. Dengenin Th2 yönünde bozulması sitokin (IL(Interleukin)-4, 5, 12, 13), GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor) vb) salınımına, bunun sonucunda IgE düzeyinin artışına, INF- $\gamma$  (interferon gamma) düzeyinin azalmasına neden olmaktadır. Kronik dönemde ise hücrel denge Th1 lehine bozulmaktadır. İkinci hipoteze göre AD'li kişilerin stratum korneumdaki bariyer fonksiyonu bozulmuştur. Deri bariyerindeki bu bozulma antijen girişini kolaylaştırmaktadır

ve bunun sonucunda da inflamatuvar sitokin üretimi meydana gelmektedir(30).

### **III.A. Atopik Dermatitin Genetiği**

AD'li olguların %60'ında ailesel atopi öyküsü vardır. Hem annesinde hem babasında atopi hikayesi olan kişilerde allerjik hastalık görülme riski %70'e çıkmaktadır (31). Homozigot ikizlerde %60-80, heterozigot ikizlerde %30 civarında uyum söz konusudur (32). Hastaların çoğunda aile hikayesinin olması, bilim adamlarını atopinin genetik özelliklerinin araştırılması yönünde sevk etmiştir. Yapılan çok sayıda genetik çalışmada bazı kromozomlarda kırıklar ve AD'ye yatkınlık oluşturan varyasyonlar tespit edilmiştir (15, 33, 34).

Geniş genom ilişkili çalışmalarda 1q21, 3q21, 11q13, 16q, 17q25, 20p ve 3p26 gibi AD ile ilişkili olabilecek birkaç adet lokus tanımlanmıştır. Bu çalışmada tanımlanan duyarlı genler hem immün disregülasyonu, hem de bozulmuş deri bariyer hipotezlerini desteklemektedir. IL-4, IL-13, IL-18 ve TIM-1 (T-cell immunoglobulin-and-mucin-domain-containingmolecule-1) ile ilişkili genler, AD'in patofizyolojisinde Th1 ve Th2 hücre disregülasyonunun önemini desteklemektedir (35). Son çalışmalarda timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve IL-1 benzeri sitokinlerin, myeloid dendritik hücrelerin (mDCs) aktivasyonu yolu ile Th2 hücrelerin diferansiyasyonunda ve onarımında kritik rol oynadığı gösterilmiştir. TSLP AD'li hastaların keratinositlerinden yüksek oranda eksprese edilmektedir (36). SPINK5 (serin proteaz inhibitörü kazal tip5) deskuamasyonla ilişkili olan ve üst epidermisten eksprese olan serin proteazı inhibe eden proteaz inhibitörünü kodlamaktadır. SPINK5 ve deri bariyeri için önemli bir protein olan 'filaggrin' proteinini kodlayan FLG genlerindeki varyasyonlar da AD ile ilişkili bulunmuştur (35, 37).

### **III.B. Çevresel Faktörler**

Etyolojisi multifaktöriyel olarak bilinen AD'de genetik yatkınlıkla birlikte annenin gebelikte sigara içmesi, düşük doğum ağırlığı, erken RSV (Respiratuar Sinsityal Virüs) enfeksiyonu, tekrarlayan Bordatella Pertusis (boğmaca) vaksinasyonu AD şikayetlerinin erken yaşta ortaya çıkmasını uyaran risk faktörleridir. Şikayetlerin ortaya çıkmasına veya olan şikayetlerin alevlenmesine neden olan çevresel faktörler ise gıda allerjenleri, aeroallerjenler, temizlik malzemeleri (sabun ve diğer detarjanlar), tekstil

ürünleri (yün ve polyester giysiler), kimyasallar (kozmetik ürünleri) ve iklimsel koşullardır (37, 38).

Etyolojik faktörlere bakıldığında, bir kısmının deri ile direkt temas sonucunda, bir kısmının ise sindirim veya solunum sistemi aracılığı ile indirekt olarak etkilediği görülmektedir. AD'li kişilerde allerjik olduğu gıdanın alınması veya aeroallerjenin solunmasının ardından, deride döküntüler gelişmektedir veya var olan döküntüler alevlenmektedir. En sık gıda allerjenleri baklagiller, inek sütü, deniz ürünleri, fıstık, soya ve yumurtadır. En sık aeroallerjenler ise mantar sporları, toz akarları, hayvan tüyleri ve polenlerdir. Hastanın kanında allerjene spesifik IgE artışı, ayrıca hem kanında hem lezyonlarında allerjene spesifik T lenfositleri tespit edilebilmektedir (3, 39, 40).

Mikrobiyolojik ajanların (fungal, bakteriyal ve viral) AD patogenezindeki rolü oldukça önemlidir. Hem AD'li kişilerin enfeksiyona yatkınlığı artmaktadır, hem de bu enfeksiyöz ajanlar deri lezyonlarının alevlenmesine neden olmaktadır. AD'li hastaların derilerinin kuru olması, derideki yağ miktarının azalması, kaşıma nedeniyle deri bütünlüğünün bozulması, ayrıca deri yüzeyindeki IgA düzeyinin azalması nedeniyle bu hastalarda kutanöz bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riski artmaktadır. Son çalışmalarda AD patogenezinde sitozolik patojen tanıma reseptörleri ve Toll-like reseptörlerini kodlayan NOD1 (nucleotide-binding and oligomerization domain) ve NOD2 genlerle ilişkisi vurgulanmıştır (41). AD'li hastalarda ayrıca antimikrobiyal aktivite gösteren peptidlerin (LL-37 (cathelicidin) ve HBD-3 (human beta defensin) epidermisten ekspresyonunun psöriazisli hastalara göre önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (42). AD'li kişilerde enfeksiyona neden olan en sık viral etken Herpes Simplex'tir. Diğer viral ajanlar ise Molluscum Contagiosum, Human Papilloma Virus ve Vaccinia'dir. Derideki enfeksiyon sıklıkla lokalize olsa da, bazen generalize de olabilmektedir (25, 40).

Trichophyton Rubrum, Pityrosporum Ovale, Malassezia Furfur ve Candida Albicans AD'li hastalarda oldukça sık görülen fungal enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar bazen kronikleşebilmektedir. Trichophyton

Rubrum enfeksiyonu AD'li kişilerde sağlıklı bireylere göre üç kat daha fazla görülmektedir. Mantar enfeksiyonu AD'in deri lezyonlarını geliştirmemektedir, ancak var olan lezyonlarda alevlenmeye neden olmaktadır. Enfeksiyon döneminde hastaların serumlarında spesifik IgE tespit edilmektedir. Topikal antifungallerle ise hem lezyonlarda gerileme, hem antikor düzeyinde azalma meydana gelmektedir (43).

AD'li kişilerde en sık bakteriyel enfeksiyon kaynağı Staphylococcus Aureus'tur. Normal insanlarda S.Aureus enfeksiyon oranı %5'tir. AD'li kişilerin lezyonlarının üzerinde ise S.Aureus kolonizasyonu %90-95 oranında görülürken, lezyonlu olmayan bölgelerde bu oran %76'dır. S.Auerus enfeksiyonunda bu bakteriler, süperantijen özelliği taşıyan toksin üretimini yapmaktadır. Hastaların yarısında bu süperantijene spesifik serum antikor düzeyi artmaktadır. Ayrıca süperantijen özelliğinden dolayı hasta olan kişide hem humoral (IL-1, TNF v.b sitokin salınımı), hem hücresel ( IgE aracılığı ile mast hücresi ve bazofil aktivasyonu) yanıt gelişmektedir. Bunun sonucunda deride kızarıklık, ödem, kaşıntı gibi çeşitli enflamasyon bulguları ortaya çıkmaktadır (44). Hastalardaki ısrarcı stafilokokal kolonizasyon kronik antijen maruziyetine, bunun sonucunda sürekli T hücre aktivasyonuna, sitokin salınımına, dolayısıyla kronik enflamasyona neden olmaktadır. Bu da hastalarda kortikosteroid ve diğer topikal ve sistemik ilaçlara karşı gelişen ilaç direncini açıklamaktadır (45).

İklimsel faktörler, hastalık belirtilerini tetikleyen bir başka çevresel nedendir. Aslında hava koşulları indirekt olarak etkilidir. Örneğin soğuk ve kuru havalarda sağlıklı insanlarda da gelişebilecek olan deride kuruluk ve çatlama meydana gelmektedir. Derideki bu kuruluk AD'in deri bulgularını alevlendirmektedir. Yine hastanın mevsimsel aeroallerjenlere (ilkbaharda polenler, yazın topraktaki fungal sporlar) maruz kalması sonucunda deri bulguları ortaya çıkmaktadır veya var olan lezyonlar alevlenmektedir (46).

### **III.C. Kişisel Faktörler**

AD'li kişilerde belirtilerin ortaya çıkmasına veya var olan lezyonların alevlenmesine neden olan önemli faktörlerinden biri de strestir. Strese bağlı olarak AD'li kişilerin dolaşımında lenfosit ve eozinofillerin arttığı gösterilmiştir

(84). Stres esnasında hastaların plazmalarında ayrıca NGF (nerve growth factor) ve Substance P düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Kutanöz sinir uçlarından salınan bu nöropeptidler keratinositleri ve MH'lerini aktive etmektedir. Bunun sonucunda keratinositlerden ve MH'lerinden çeşitli medyatör salınımı meydana gelmektedir (43, 47, 48).

Bir diğer kişisel faktör cildin kuru olması veya kişinin aşırı terlemesidir. AD'li kişilerin cildi genellikle kuru (kseroz), kalın ve kabadır. Ichthyosis vulgaris hastalarında görülen ciddi deri kuruluğundan filaggrin geninde (FLG) meydana gelen mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Sağlıklı bir insanın keratinositindeki FLG geninin ürünü olan 'filaggrin', keratin filamentlerini demetler şeklinde bir araya getirerek onları sağlamlaştırmaktadır. Filaggrin proteini stratum korneumun, dolayısıyla derinin bariyer fonksiyonunun devamlılığı için gerekli olan proteindir. AD'li hastaların %30'da bu gende mutasyon tespit edilmiştir. FLG mutasyonu olan AD'li kişilerde deri belirtileri erken yaşta ortaya çıkmaktadır ve bunlara solunum yolu hastalıkları (astım) da eşlik etmektedir (30, 49). AD'li kişide hem lezyonlu, hem lezyonsuz derideki kuruluğa neden olan bir diğer faktör, epidermisin lipid içeriğinin %40'ından sorumlu olan ve antibakteriyal özellik taşıyan seramid üretiminin azalmasıdır. Bunun nedeni olarak dermal sebace glandların boyut ve miktarındaki azalma ve diyetle alınan esansiyel yağ asitlerinin metabolizmasındaki bozukluk sorumlu tutulmaktadır. AD'li hastalarda diyete eklenen gama-linoleik asidin kliniği olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Derideki lipid içeriğinin azalması sonucunda deriden sıvı kaybı artmaktadır, bakteriyel flora bozulmaktadır (43). Sabun vb deterjanlar, havadaki düşük nem oranı derideki kuruluğu arttırmaktadır. Derinin kuru olması kaşıntıya, kaşıntı ise lezyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Derideki kuruluk gibi, AD'li kişilerin çoğunda görülen aşırı terleme de kaşıntıyı, dolayısıyla lezyonları tetiklemektedir. Derinin kuru olması, elastikiyetini kaybetmesi, yağ miktarının az olması, kaşınmanın neden olduğu doku kaybı derinin doğal bariyer fonksiyonunu bozmaktadır. Bunun sonucunda AD'li kişinin duyarlı olduğu ajanların (bakteriler, detarjanlar v.s) deriye girişi ve deriden sıvı kaybı kolaylaşmaktadır (46).

### III.D. İmmünolojik Faktörler

AD patogeneğinde genetik, çevresel ve kişisel faktörlerin etkileşimi sonucunda çeşitli immünolojik değişiklikler meydana gelmektedir. AD'de antijenin deri, sindirim veya hava yolu ile vücuda girmesi sonucunda IgE aracılığı ile Tip 1, T lenfositleri aracılığı ile Tip 4 gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu gelişmektedir. AD patogeneğinde hem doğal, hem kazanılmış bağışıklık sistemine ait çok sayıda hücre (lenfosit, monosit, makrofaj, mast hücresi, eozinofil) ve faktör (sitokin, kemokin) ile ilgili bozukluklar rol almaktadır (4,5). Yapılan bazı çalışmalarda AD'li kişinin kemik iliğinin AD'i olmayan alıcıya verilmesi sonucunda, AD'te rol alan hücrelerin çoğu kemik iliği kökenli olduğu için, alıcıda AD'in deri lezyonları, serumlarında ise spesifik antikor düzeyi tespit edilmiştir (17,44).

AD'de hem Tip 1, hem Tip 4 reaksiyonun gelişmesi nedeni ile hem kanda, hem dokuda çeşitli bulgular tespit edilmektedir. Kanda IgE düzeyinde artış, spesifik IgE varlığı, eozinofili, sitokin, kemokin, prostoglandin artışı tespit edilmektedir. Dokuda ise Th1 ve Th2 lenfosit dengesinde değişim, eozinofil, mast hücresi ve dendritik hücre miktarında veya aktivasyonunda artış görülmektedir (4, 5, 39, 50, 51). AD'li hastaların çoğunda IgE düzeyi yüksek olsa da % 30 hastada IgE düzeyi normaldir, spesifik IgE antikorunu yoktur, sadece deri lezyonları mevcuttur (17, 44). Hastaların %70-80'inde çevresel allerjenlere karşı sensitizasyon sonucunda meydana gelen ve yüksek serum IgE seviyesi ile karakterize ekstrensik tip; %20-30'unda düşük serum IgE ve allerjen sensitizasyon yokluğu ile karakterize intrinsik tip AD'ten söz edilmektedir (52).

Hücre sel bağışıklığın elemanı olan T lenfositleri eksprese ettikleri yüzey molekülü ve fonksiyonlarına göre yardımcı (Th) ve sitotoksik (Ts) hücre olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Th lenfositleri de özelliklerine göre Th1 ve Th2 olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Ortamdaki sitokin tipine göre öncü hücreler (Tho) Th1 veya Th2'ye farklılaşmaktadır. Sağlıklı bireylerde Th/Ts oranı 2/1 iken, AD'li bireylerde bu oran Th lehine artmaktadır (50,53). AD'te T hücre aktivasyonu bifazik paterne sahiptir. Üç günden kısa süren akut dönemde IL-3, IL-4 ve IL-13 düzeyi artmaktadır ve Th0 hücreleri Th2



yönünde farklılaşmaktadır. İki haftadan uzun süren kronik enflamasyonda ise IL-5, IL-12 ve IFN- $\gamma$  düzeyi artmaktadır ve Th0 hücreleri Th1 yönünde farklılaşmaktadır. AD'de ayrıca T hücre aracılı mekanizmaları düzenleme ve baskılama görevi olan Tregs (T regulatory cell) hücrelerinin fonksiyonlarında da bozukluk mevcuttur (1,44). Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında AD'li kişilerin lezyonsuz derisinde IL-4, IL-5 ve IL-13 mRNA (messenger RNA) taşıyan hücreler daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Kronik lezyonlarda akut lezyonlara göre IL-4 ve IL-13 mRNA taşıyan hücreler daha az, IL-5, GM-CSF, IL-12 ve IFN- $\gamma$  taşıyanlar ise daha fazla miktarda bulunmuştur (54).

Bağışıklık sisteminin önemli elemanı olan sitokinler hematopoietik olan (lenfosit, trombosit, monosit-makrofaj, mast hücresi, eozinofil vb) ve olmayan (keratinosit, endotel hücresi, fibroblast, nöron vb) birçok hücreden sekrete edilmektedir. Doğal bağışıklıktan sorumlu olan sitokinler doğal öldürücü hücreler (NK-naturel killer) ve makrofajlardan salınırken, kazanılmış bağışıklıktan sorumlu olan sitokinler T lenfositleri tarafından salınmaktadır (3, 33, 39, 51, 53).

**Tablo-1:** AD patogenezinde rol alan sitokinler (53, 55).

<b>Sitokin</b>	<b>AD'deki fonksiyonu</b>
<b>IL-4</b>	B hücrelerinde IgE üretimini arttırma
<b>IL-5</b>	Kronik AD'de eozinofil fonksiyonunu uzatma
<b>IL-11</b>	Kronik AD'de tip 1 kollajen üretimini arttırma
<b>IL-12</b>	T ve NK hücrelerini uyarma, IFN- $\gamma$ üretimini arttırma
<b>IL-13</b>	B hücrelerinde IgE üretimini arttırma
<b>IL-14</b>	B hücrelerini uyarma
<b>IL-17</b>	Akut AD'de deriyi yenileme
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Antienflamatuar yanıtı geliştirme ve deriyi yenileme
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Kronik AD'de keratinositlerde RANTES, MCP-1 üretimi
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	IgE üretimini baskılama, makrofaj aktivasyonu, kronik AD'de keratinositlerde RANTES ve MCP-1 üretimi
<b>GM-CSF</b>	Nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofaj aktivasyonu
<b>RANTES</b>	Eozinofil ve T lenfositlerin aktivasyonu/migrasyonu, endotel yüzeyine lenfosit adezyonunu arttırma
<b>TSLP</b>	Dendritik hücre aktivasyonu, TARC ve MDC üretimini
<b>CCL17/TARC</b>	T hücrelerinde IL-4,IL-5,IL-13 ve TNF- $\alpha$ üretimi
<b>CCL22/MDC</b>	T hücrelerinde IL-4,IL-5,IL-13 ve TNF- $\alpha$ üretimi
<b>CCL27/CTAC</b>	Lenfosit maturasyonu ve migrasyonu
<b>K</b>	

**RANTES:** Regulated upon Activation, Normally T-Expressed and presumably Secreted; **TSLP:** Thymic Stromal Lymphopietin; **CCL:** Cytokine/chemokine(C-C motif) Ligand; **MDC:** Macrophage Derived Chemokine; **TARC:** Thymus and Activation Regulated Chemokine; **CTACK:** Cutaneous T cell Attracting Chemokine, **IL:** Interleukin, **MCP-1:** Mast cell protein, **IFN- $\gamma$ :** Interferon gamma, **GM-CSF:** Granulocyte macrophage colony-stimulating factor.

AD'li hastaların derisinde antijen sunumundan sorumlu olan dendritik (DH) ve langerhans hücreleri (LH) sayıca artmıştır. IgE reseptörlerini taşıyan sayıca artmış olan bu hücrelerde hem IgE reseptör düzeyi, hem antijen bağlama kapasitesi artmıştır. DH'ler ve LH'leri derinin epitelyal yüzeyindeki antijenleri bağlayarak onları en yakın lenfoid dokuya taşımaktadır. Burada T hücrelerine antijen sunumunu sağlayan MHC-2 (major human

histocompatibility complex class-2) üretimi gerçekleşmektedir (3, 45, 56). Antijenin bağlı olduğu IgE taşıyan LH'leri Th0 hücrelerin Th2 yönünde farklılaşmasına ve Th2 hücrelerinin aktifleşmesine neden olmaktadır. DH'ler ve LH'leri ayrıca MH'leri ve bazofillerin üzerindeki IgE moleküllerinin karboksi-terminal sabit bölgeleri için yüksek afiniteli reseptörler olan FcεRI (Fc epsilon RI) üretimine neden olmaktadır. Antijen taşıyan IgE antikorları bu reseptörlere bağlanarak MH ve bazofillerden medyatör salınımına, bunun sonucunda da çeşitli allerjik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (3, 51, 53). Atopik kişilerde deri ve mukozalardan endojen ve ekzojen allerjenlerle tekrarlayan karşılaşma sonucunda oluşan spesifik IgE, erken veya geç tip hipersensitivite reaksiyonuna neden olmaktadır (45, 56, 57). MH'leri ve bazofiller erken tip; eozinofiller geç tip hipersensitivite reaksiyonundan sorumludurlar (52).

### **III.E. Nörojenik Faktörler**

Kaşıntı (pruritus) AD'in en önemli klinik özelliklerden biridir ve hastanın günlük hayatını olumsuz etkilemektedir. Şiddetli kaşıma döngüleri deri bariyerinin bozulmasına neden olarak dermatit tablosunu ve kaşıma isteğini daha da şiddetlendirmektedir. IgE'ye bağlı antijenler, nöropeptidler, bakteriyel komponentler ve fiziksel uyaranlar gibi AD ile ilişkili uyaranlara karşı MH yanıtı gelişse de bu hücrelerin kaşıntıya olan katkısı tam olarak bilinmemektedir. MH'lerinden salınan ve major pruritojenik mediyatör olarak bilinen histamine yönelik verilen nonsedatif antihistaminik tedavi kaşıntıyı çok az etkilerken, sedatif antihistaminikler hem insanlarda hem farelerde daha etkili bulunmuştur (58). Bu sonuçlar AD'de görülen kaşıntının nörojenik ilişkisini akla getirmektedir. Normal veya enflame dokuda MH'leri afferent nöron terminalleri ile yakın temas halindedir ve bunlar arasındaki fonksiyonel etkileşimler MH'si tarafından üretilen ve salınan primer proteaz olan triptaz aracılığı ile olmaktadır. Mast hücre triptazı duyu sinir hücreleri ve keratinositlerden eksprese olan ve proteinase-activated receptor-2 (PAR-2) olarak adlandırılan reseptöre bağlanarak bu reseptörü aktive etmektedir. Triptazın sağlıklı kişilerde intrakutanöz enjeksiyonu nötrolizan antikor anti-PAR-2 gelişmesine ve kaşıntıya neden olurken, PAR-2 antagonistleri ile bu

kaşıntı ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca sağlıklı bir kişiye PAR-2'yi aktive eden peptidin intradermal enjeksiyonu sırasında ağrı hissinin ardından, kaşıntının meydana geldiği tespit edilmiştir (59, 60). Bir başka çalışmada ise MH'lerinin perinöriyumu aşarak sinir lifinin içine girdiği ve degranüle olduğu, bunun sonucunda aksonda ödem geliştiği ve kaşıntının meydana geldiği gösterilmiştir (61).

Bazı çalışmalarda AD'li hastalarda belirtilerin ortaya çıkmasına neden olan stresin hem Th2 ilişkili immün yanıtı uyararak, hem nöropeptid salınımında değişikliğe yol açarak etki ettiği gösterilmiştir. Deride çeşitli nöropeptidlere duyarlı çok sayıda reseptör ve kutanöz duysal sinir liflerinden oluşan ağ mevcuttur. Nöropeptidler hem santral hem periferik sinir sistemi aracılığı ile etkilerini göstermektedir. Santral etkileri ile hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini üzerinden kortikosteroid salınımı meydana gelmektedir. Periferik etkileri ile ise nöropeptidler immün sistem hücrelerini ve immün olmayan diğer hücreleri etkileyerek immün mekanizmaları kontrol etmektedir. Nöropeptidler ayrıca direkt olarak da vazodilatasyon, kaşıntı, ağrı, ödem ve aşırı terlemeye neden olmaktadır. En önemli nöropeptidler SP, VIP, somatostatin, calcitonin gene-related peptide (CGRP) ve neuropeptide Y'dir. Bu nöropeptidler keratinosit, endotel hücreleri, Th hücreleri, LH'leri ve MH'lerini uyararak inflamatuvar reaksiyona neden olmaktadır. AD'de hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında meydana gelen aksaklıklar nedeni ile immün yanıt kontrolsüz kalmaktadır. Bunun sonucunda IgE düzeyi artmaktadır, Th2 tipi immün yanıt ortaya çıkmaktadır. AD'li hastalarda ayrıca kontrol görevi olan epinefrin ve nöroepinefrin mekanizmalarında da bozukluk olduğu düşünülmektedir (22, 37, 51, 62).

Diğer yandan AD deri lezyonlarında kutanöz sinir liflerinin hem sayıca, hem de çap olarak arttığını gösteren çalışmalar da vardır (63). Bu sayıca ve çap olarak artış erken lezyonlardan ziyade subakut, likenifiye veya prurigo lezyonlarında daha belirgindir (64). NGF'ün keratinositlerden salgılandığı ve sinir lifleri üzerinde trofik etkisinin olduğunu bilinmektedir (65). Çalışmalardan birinde ise IL-6'nın da sensoriyel sinir lifleri üzerindeki trofik etkisinin olduğunu saptanmıştır (66). Miktarca olan bu değişikliklerin yanı sıra

ultrastrüktürel değişikliklerin de meydana geldiği tespit edilmiştir. Bunlar sinir liflerinin keratinositler ile temas ettiği kısımlarda mitokondrilerde ve nöroveziküllerde yığılmalar ve schwann hücrelerinin oluşturduğu kılıfta kısmi kayıplardır. Tüm bu değişikliklerin sonucunda sinir liflerinde hem mekanik, hem kimyasal uyaranlara karşı aşırı duyarlılık meydana gelmektedir (64, 66).

#### **IV. Klinik Özellikler**

AD tanısında kullanılan spesifik laboratuvar, klinik veya histolojik bulgu bulunmamaktadır. Bu nedenle deri lezyonları ile birlikte hastanın aile hikayesi, anamnezi, total serum IgE ve spesifik IgE düzeyi, aeroallerjen ve/veya gıda allerjenlerine özgü deri testleri ve kandaki eozinofil düzeyi birlikte değerlendirilerek AD tanısına gidilmektedir (17, 25). Klinik belirtiler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir ve bu belirtiler görüldüğü yaş dönemine göre değişmektedir. AD'in klinik tanısı ekzematöz deri lezyonları, fleksural likenifikasyon veya kaşıntılı papüller ve kutanöz hiperreaktivite gibi bulguları ile birlikte palmar hiperlinearite, Dennie Morgan belirtisi, kserozis gibi belirtilerden biri veya daha fazlasının varlığı durumunda konulmaktadır. Akut deri lezyonları eritemli zeminde kaşıntılı, kızarıklık papüllerle karakterize iken, kronik dönemde likenifiye plaklar ve hiperkeratotik papüller görülmektedir. Genel klinik belirtiler kaşıntı, deride kuruluk ve soyulmalardır. Ayrıca dört yaştan büyük olan çocukların kendilerinde, daha küçük olanların birinci derece yakınlarında allerjik rinit ve/veya astım da tabloya eşlik etmektedir. Atopik keilitis özellikle çocuklarda sıktır. Hastalarda ayrıca iktiyoz (%50), meme başı ekzeması, konjunktivit, keratokonus, bilateral anterior katarakt, perifoliküler belirginleşme, gıda ve yün intoleransı, beyaz dermografizm de sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Göz çevresinin tutulduğu hastalarda kronik kaşıma ve ovalama, bu bölgenin kızarması, şişmesi, kirpik ve kaşların dökülmesi ile sonuçlanmaktadır. AD görüldüğü yaş dönemine göre, üç grup altında incelenmektedir (17, 44, 68).

**İnfanıl Dönem (0-2 yaş):** Belirtiler genellikle çocuğun kaşıma hareketlerini yapabilmesi ile üçüncü ayda ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde

erkek kız oranı erkek lehinedir. Bulgular özellikle kış aylarında ortaya çıkmaktadır ve özellikle yanaklarda ve saçlı deride olma eğilimindedir. Bu çocuklarda genellikle doğumdan itibaren saçlı deride kalın, sarı-beyaz, yumuşak kepekler mevcuttur. Ayrıca boyun ve bez ile temas halinde olan gluteal bölgeler de sıkça tutulmaktadır. Çocuğun hareketlenmesi ile diz ve dirseklerde de kaşıntı ve lezyonlar gelişmektedir. Perioral, periorbital ve perinazal bölgeler tipik olarak korunmuştur. Başlangıçta tutulan bölge kızarık, çatlamış ve pullu görünümündedir. Daha sonra tabloya eksüdatif papülöveziküller ve plaklar eklenmektedir. Bu dönemdeki çocuklarda dermal viral enfeksiyon, folikülit, miliaria rubra ve eritrodermi oldukça sık gelişebilmektedir. Hastaların yarısına yakını iki yaşına kadar tamamen iyileşirken, diğer yarısı çocukluk dönemine geçmektedir (17, 25, 69).

**Çocukluk Dönemi (2-12 yaş):** Bu dönemdeki hastalar infantil formun devamı şeklinde olabileceği gibi, infantil dönemde iyileşip tekrar nüks etmiş olgular da olabilmektedir. Nadiren hastalar ilk kez bu yaşta belirti verebilmektedir. Bu dönemdeki lezyonlar papüler prurigo ve likenoid lezyonlar şeklinde olup deri kalın, kuru ve pullu görünümündedir. Antekubital ve antepopliteal alanlar, el ve ayakların dorsal yüzleri, yüz, ense ve göz kapakları sıkça tutulan bölgelerdir. Bu lezyonlar çeşitli faktörler (sıcak, soğuk, kaşıma, enfeksiyon) ile alevlenebilmekte ve daha geniş alanlara yayılabilmektedir. Papüller ve prurigo tipindeki lezyonlar ekstremitelerin dorsal yüzünde yerleşmektedir. Bunlar düzensiz sınırlı ekskorye olan ve krutlanan hiperemik papüllerdir. Likenoid lezyonlar ise fleksural bölgede yerleşim göstermektedir. Papül şeklinde başlayan bu lezyonlar bir süre sonra geniş plağa dönüşmektedir. Kronik kaşıntı nedeniyle bu plaklar likenifiye olmakta, iyileşirken ise hipopigmente alanlar bırakmaktadır. Kronik kaşımaya bağlı olarak ayrıca tırnaklarda onikodistrofi gelişebilmektedir. Bu dönemdeki hastalık on iki yaşından önce kaybolabilmekte veya erişkin dönem ile devam edebilmektedir (17, 18, 24, 33, 69).

**Adolesan ve Erişkin Dönem:** Bu dönemde boyun, göz kapakları, alın, saçlı deri, bilekler, el ve ayak parmaklarının dorsal yüzleri, fleksural alanlar sık tutulan bölgelerdir. Hastaların derisinde şiddetli kuruluk, kaşıntı,

kaşıntıya bağlı ekskoryasyon mevcuttur. Kaşıntı ve soyulmalar nedeniyle sekonder enfeksiyon gelişebilmektedir. Likenifiye plaklar bu dönem için de spesifiktir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon özellikle göz çevresinde ve boyun bölgesinde gelişebilmektedir. Bu dönemdeki olguların %70'inde nonspesifik el dermatitleri görülmektedir (25, 46, 69).

AD'nin seyri, dağılımı, şiddeti ve morfolojik özellikleri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Hastalık hafif, orta ve ağır olmak üzere üç ayrı formda seyredilmektedir. Hastalık şiddeti hastanın yaşına, hastalığın başlama yaşına, alevlenmelerin sıklığına ve gelişen komplikasyonlara bağlıdır. Lezyonlar akut, subakut ve kronik olabilmektedir. AD'in erken klinik lezyonları eritem ve ince kaşıntılı içlerinde berrak sıvının bulunduğu veziküllerdir. Kaşıma nedeniyle rüptüre olan bu veziküller kabuklanarak iyileşmektedir. Subakut lezyonlar eritemli bir zeminde soyulmuş, pullu kabarcıklar ile karakterizedir. Kronik lezyonlarda ise nodül ve kabarcıklar izlenmektedir. Daha kronik lezyonlar pullanma ve kalınlaşma (likenifikasyon) ile karakterize olup, sonuçta liken simpleks kronikus tablosu gelişmektedir (25, 70, 71).

## **V. Histopatoloji**

AD'te histopatolojik görünüm klinik olarak ekzema grubu hastalıklar olarak adlandırılan spongiotik dermatit tablosu şeklindedir. Ekzema terimi klinik ve histopatolojik olarak birbirine benzeyen, ancak etyolojileri farklı olan geniş hastalıklar grubu için kullanılan ortak isimdir. Ekzema dendiği zaman klinik olarak eritemli bir zeminde spongiözün neden olduğu kabarcıklı papül ve plaklar anlaşılmaktadır. Bazılarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Birbirine benzeyen bu hastalıkların tanısı için klinikopatolojik korelasyon gerekmektedir.

### **V.A. Ekzematöz Dermatitler**

Ekzematöz dermatitler genetik nedenlerle gelişen endojen dermatit ve çevre faktörler ile gelişen ekzojen dermatit olmak üzere etyolojik olarak iki ayrı grup altında sınıflandırılmaktadır (72).

### **V.A.a. Endojen dermatitler**

- Atopik dermatit
- Seboreik dermatit
- Diskoid dermatit
- El ekzeması
- Otosensitizasyon (Id) reaksiyonu.

### **V.A.b. Eksojen dermatitler**

- Kontakt dermatit
- İnfektif dermatit
- Asteotik dermatit
- AIDS'in seboreik dermatit benzeri erupsiyonu
- Liken simpleks kronikus
- Noduler prurigo
- Staz dermatiti ve akroanjiodermatit
- Pitriazis alba
- Eritroderma
- Sulzberger-Garbe sendromu
- Vein graft site dermatiti
- Çocukluğun papüler akrodermatiti
- Pitriazis rozea
- Juvenil plantar dermatoz
- Miliaria
- Fox-Fordyce hastalığı
- Geçici akantolitik dermatoz (72)

Spongiotik dermatitlerin histopatolojik görüntüsü dermal ve epidermal değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikler dermatitin subtipine ve hastalığın dönemine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bulgular statik olmayıp farklı dönemlerde farklı bulgular tespit edilmektedir. Bu nedenle klinik bilgi olmaksızın yapılacak olan histopatolojik değerlendirme subtipi belirlemede kesinlikle yetersiz olmaktadır (73, 74).

Spongiotik dermatitin histolojik işareti intersellüler ödemdir



(spongioz). Değişen derecelerde intrasellüler ödem de eşlik etse de genellikle göz ardı edilmektedir. Erken dönemde daha belirgin olan spongioz nedeniyle hücreler arası mesafe genişlemektedir ve buna bağlı olarak hücreler arasındaki bağlantılar (desmozomlar) belirgin hale gelmektedir. Zamanla biriken sıvı intraepidermal vezikül oluşumuna neden olmaktadır. Epidermal lenfositik infiltrasyon spongioza sıklıkla eşlik etmektedir (75).

Spongiotik dermatitler nadir olmayarak bakteriyel veya fungal mikroorganizmalarla enfekte olabilmektedir. Superempoze olan enfeksiyon histolojik görünümü dramatik bir şekilde değiştirebilmektedir. Tabloya akut enflamasyon, subepidermal, intraepidermal veya subkorneal püstül eklenerek alttaki spongiotik dermatit tablosunu maskeleyebilmektedir (72).

Erken akut spongiotik dermatitte değişen derecelerde epitelyal hiperplazi ve hafif akantoz gelişirken, kronik varyantlarda psöriaziform epidermal hiperplazi meydana gelmektedir. Parakeratoz spongiozun belirgin olduğu odaklarda görülürken, hiperkeratoz kronik spongiotik dermatitte gelişmektedir (likenifikasyon). Dermis sıklıkla konjesyone ve ödemlidir. Yüzeyel damarlar çevresinde lenfosit, histiyosit ve nadir eozinofil ve nötrofillerden oluşan mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Enflamasyonun derecesi ve hücresel komponenti oldukça değişkendir. Eozinofiller özellikle kontakt dermatitte artmaktadır (75).

Geleneksel olarak spongiotik dermatitler üç ayrı varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Akut lezyonlar vezikülasyon ve büll oluşumu gösterebilmektedir. Vezikülasyonla birlikte akantoz ve spongioz varlığında subakut subtip akla gelmektedir. Kronik subtipde ise hafif spongioz ile birlikte psöriaziform epitelyal akantoz izlenmektedir (72).

Spongiotik dermatitlerden biri olan AD'in erken lezyonlarında epidermal intrasellüler ve intersellüler ödem mevcuttur. Dermiste yüzeyel perivasküler lenfosit, monosit, nadiren eozinofil, nötrofil ve bazofillerden oluşan mikst iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. MH'leri artmış veya normal sayıda olup, farklı degranülasyon safhasında tespit edilmektedir. Akut lezyonlarda MH sayısı genellikle normaldir, ancak hücreler degranülasyon halindedirler. Kronik lezyonlarda ise MH'lerin sayısı özellikle lenfositik

infiltrasyonun yoğun olduğu papiller dermiste artmıştır. Bu artışın MH'lerinin çevre bölgelerden migrasyonu ile mi, yoksa proliferasyon sonucunda mı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Klinikte likenifiye plaklar olarak izlenen kronik lezyonların histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz, LH artışı, monosit-makrofajlardan oluşan dermal iltihabi hücre infiltrasyonu saptanmaktadır (28). MH'leri ayrıca yakın temas halinde oldukları damarlar üzerinde salgıladıkları proanjiojenik faktörler aracılığı ile vasküler proliferasyona neden oldukları için dermis damardan zengin görünümündedir. MH'leri proanjiojenik etkileri ile inflamatuvar bölgede damarlanmayı arttırarak inflamatuvar yanıtı sürdürmektedirler (53, 76).

### **V.B. Mast Hücre**

Mast hücresi ilk olarak 1878 yılında Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Bazofiller ile benzer morfolojiye sahip olmasından dolayı MH'sinin dokudaki bazofil olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra bu hücrelerin kemik iliğinin farklı kök hücrelerinden köken aldığı gösterilmiştir (77). Kemik iliğinden çıkan öncü hücre dokuya girdikten sonra mast hücresine dönüşmektedir. MH'lerinin infiltrasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonu fibroblastlardan salınan SCF (stem cell factor), keratinositlerden ve sinir uçlarından salınan NGF (nevre growth factor), RANTES gibi medyatörler tarafından kontrol edilmektedir. MH'leri de NGF ve SCF'yi salgılayarak gelişimlerini ve aktivasyonlarını etkilemektedirler (78). IgE antikorunun mast hücre yüzeyinde bulunan reseptör (FcεRI) ile çapraz bağ oluşturması sonucunda MH'leri aktive olmaktadır. Bunun sonucunda hücre sitoplazmalarında bulunan ve çeşitli sitokin ve proteolitik enzim içeren granüllerin degranülasyonu gerçekleşmektedir (79). MH'si yaklaşık olarak 30µm büyüklüktedir ve 50 ile 500 arasında granül içermektedir. Mukozal yüzeylerde, deride ve santral sinir sisteminde genellikle damarlara ve sinir uçlarına yakın yerleşmektedir. Hücre sitoplazmasındaki granüller histokimyasal olarak toluidin blue, giemsa, alcian blue-safranin, klorasetat esteraz boyaları ile; immunohistokimyasal olarak anti-kimaz ve anti-triptaz boyaları ile boyanma göstermektedir (80, 81). Triptaz içeren mast hücreleri solunum sisteminde ve barsakta bulunmaktadır, bu hücrelere triptaz mast hücreleri denmektedir. Triptaz-kimaz mast hücreleri

ise barsak ve deride bulunmaktadır ve triptaz, kimaz, ayrıca karboksipeptidaz ve katepsin G proteaz içermektedirler (82). MH'sinin uyarılması ile hücre içindeki çeşitli mediyatörler hücre dışına salınmaktadır. Histamin, heparin, kondroitin sülfat ve nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz) depolanan mediyatörler olup, eikosanoidler (prostaglandinler ve lökotrienler) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) depolanmayan mediyatörlerdir (83). MH'sinde hem depolanan hem *de novo* sentezlenen mediyatörler ise interlökinler (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, MCP-1, IL-13, TNF- $\alpha$  vb), koloni uyarıcı faktörler (GM-CSF) ve büyüme faktörleri (FGF(fibroblast growth factor), NGF)'dir. MH degranülasyonu çeşitli faktörler tarafından uyarılmaktadır. Bunların başında IgE salınımına neden olan allerjenler (gıda ve aeroallerjenler, mikroorganizmalar, detarjanlar), sitokinler (IL-1, IL-4), ilaçlar (opiodler, anestezikler), hormonlar (ACTH, östradiol), nöropeptidler (SP, VIP), fiziksel şartlar (sıcak, soğuk), emosyonel değişiklikler ve radyasyon sayılabilir (84). MH'lerinin IgE ile çapraz bağlanmasının ardından MH'lerinde CRF ve Ucn sentezi ve salınımı gerçekleşmektedir. MH'leri ayrıca CSF reseptör sekresyonuna da neden olmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucunda çeşitli sitokin ve diğer proinflamatuvar mediyatör salınımı gerçekleşmektedir Bu özellikleri nedeniyle MH'leri çeşitli fizyolojik ve patolojik olayda (doğal ve kazanılmış bağışıklık, enflamasyon, yara iyileşmesi ve tümör büyümesi vb) önemli rol almaktadırlar (85).

AD'teki MH'lerinin rolü bu hücrelerde sayıca artış ve/veya hücrelerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Birçok çalışma MH'lerinin AD ile ilişkisi MH sayısındaki değişikliklerden ziyade, MH ürünleri üzerinden yapılmıştır. Hastaların hem derilerinde hem de kanlarında MH'sinden salgılanan mediyatörlerin arttığı tespit edilmiştir. AD'teki önemli etkileri olan IL-4 ve IL-13'ün en önemli kaynağı MH'leri olup, sırasıyla %66 ve %20'si bu hücrelerden salınmaktadır (54, 86). MH'lerinden salınan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri deride mevcut olan ve inflamatuvar yanıtın gelişiminde rolü olan hücreleri çeşitli yollarla etkileyerek inflamatuvar akışını yönlendirmektedir. Örneğin TNF- $\alpha$  ( tumor necrosis factor alpha), IL-4 ve IL-13 endotel hücrelerinde adezyon molekül (ELAM-1) ekspresyonuna, bu nedenle de

lökositlerin dokuya göçüne neden olmaktadır (87, 88). Diğer yandan bu sitokinler Th0 hücrelerin Th1 ve Th2 alt tipine diferansiyasyonunu ve T hücre aktivasyonunu uyarmaktadır. Ayrıca kemotaktik etkileri ile direkt, adezyon molekül ekspresyonu aracılığı ile indirekt olarak T hücre migrasyonuna neden olmaktadır (89). Bu sitokinler ayrıca primer B hücre gelişimini regüle etmekte ve B hücrelerinde IgE sentezini stimüle etmektedirler (90). Histamin aracılığı ile MH'leri keratinositlerde adezyon proteinlerinin, sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerin ekspresyonunu uyarmaktadır (91). TNF- $\alpha$  aracılığı ile MH'leri LH'lerdeki integrinleri etkileyerek bu hücrelerin lokal lenf nodlarına migrasyonuna neden olmaktadır. PGD2 aracılığı ile T hücre yanıtının Th2 yönünde olmasına ve DH'lerde IL-12 üretiminin süprese olmasına neden olmaktadır (92). Son olarak MH'leri profesyonel antijen sunan hücrelere benzer şekilde T lenfositlerine antijen sunabilmektedirler (93).

## **VI. Atopik Dermatitte Ayırıcı Tanı:**

### **VI.A. Klinik Ayırıcı Tanı:**

AD çocuklarda sık görülen ve diğer ekzematöz hastalıklarla karışabilen bir deri hastalığıdır. İki aydan küçük çocuklarda kaşıma eylemi olmadığından ve immün sistem tam olarak gelişmediğinden eritem ve kuruluk dışında bulguya rastlanmamaktadır. Ancak daha büyük çocuklarda görülen ekzematize lezyonların benzer morfolojiye sahip olan diğer hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir (94).

AD ile ayırıcı tanısında:

- Konjenital hastalıklar(Netherton sendromu, famiyal keratozis pilaris)
- Kronik dermatozlar (seboreik dermatit, kontakt dermatit, numuler egzema, liken simpleks kronikus, psöriazis)
- Enfeksiyonlar (Scabies, HIV, dermatofitozlar)
- Malignite ( kutanöz T-lenfoma/Sezary sendromu)
- İmmün yetmezlik sendromları (Wiskott-aldrich sendromu, ciddi kombine immün yetmezlik, hiperimmünoglobulin E sendromu, Omenn

sendromu)

- Metabolik hastalıklar (çinko eksikliği, pridoksin ve niasin eksikliği, multipl karboksilaz eksikliği, fenilketonüri)
- Proliferatif hastalıklar (Letterer-Siwe hastalığı) yer almaktadır (94).

### **VI.B. Histopatolojik Ayırıcı Tanı**

AD'in karakteristik histolojik bir bulgusu olmadığı için hastaya ait olan klinik bilgiler ile mikroskobik görüntüler birlikte değerlendirilerek tanıya gidilmeye çalışılmaktadır. Ayırıcı tanıda diğer spongiotik dermatitlerin, psöriaziform dermatitlerin, dermatofitozların ve bakteriyel enfeksiyonların alınması gerekmektedir (72,95).

#### **VI.B.a. Spongiotik Dermatitler**

Spongiotik dermatitler daha önce bahsedildiği gibi epidermiste intersellüler ödem ile karakterize deri hastalıklarıdır. Erken lezyonlarda intersellüler alanda sıvının artmasına bağlı olarak desmozomlar belirgin hale gelmektedir, ancak bağlantılar intakttır. Daha şiddetli vakalarda keratinositlerin ayrışmasına bağlı olarak boşluklar gelişir (vezikül). Spongiotik dermatitlerde spongioza genellikle perivasküler lenfosit infiltrasyonu eşlik etmektedir. Spongiöz gelişiminin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Spongiözü hastalığa bağlı olarak farklı derecelerde görmek mümkündür. Örneğin belirgin spongiöz numuler ekzema, allerjik kontakt dermatit, büllöz pemfigoid, ilaç erupsiyonlarında ve böcek ısırıklarında görülmektedir. Spongiöz ile birlikte eozinofillerin varlığı durumunda ön planda allerjik kontakt dermatit, ürtikeryal büllöz pemfigoid ve ilaç erupsiyonu; eozinofil ile birlikte nötrofil varlığında kronik ürtiker akla gelmektedir. Spongiözla birlikte parakeratoz, üst dermiste perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve papiller dermiste eritrosit ekstrasvazyonunun görülmesi pitriasis rozea'yı düşündürmektedir. Ancak benzer bulguların papüler akrodermatit, guttat psöriazis, ilaç erupsiyonu ve eritema annulare sentrifigum'un yüzeysel varyantında da görülebileceği unutulmamalıdır. Lezyonun yaşı ile birlikte epidermal hiperplazi derecesi artarken, spongiöz derecesi azalmaktadır. Ancak biyopsi örneğinde psöriaziform epidermal hiperplazi, minimal

spongioz, lenfositik ekzositoz, yüzeysel dermal fibroplazi ve bant şeklinde dermoepidermal bileşkede lenfositik infiltrasyonun görülmesi durumunda Mycosis Fungoides akla gelmelidir (96).

### **VI.B.b. Psöriaziform Dermatitler**

Psöriaziform dermatitler, klinik ve histolojik olarak psöriazis vulgarisi taklit eden ve epidermal hiperplazinin neden olduğu rete ridgelerde uzama ile karakterize, ek olarak değişen derecelerde spongiozun, iltihabi hücre infiltrasyonun da görüldüğü deri hastalıklarıdır. Bu grupta psöriazis, seboreik dermatit, pitriazis rubra pilaris, allerjik dermatit, atopik dermatit, numuler dermatit, liken simpleks kronikus, pitriazis rozea, dermatofitozlar, mikozis fungoides v.b hastalıklar yer almaktadır. Histopatolojik olarak epidermal hiperplazinin düzenli olduğu hiperkeratoz, parakeratoz, dilate damarlar, nötrofil infiltrasyonu, 'munro' mikroabselerin ve 'kogoj' abselerin görüldüğü durumlarda bu grubun en önemli prototipi olarak kabul edilen psöriazis vulgarisi (PV) akla gelmektedir. Ancak PV için diagnostik kabul edilen 'munro' mikroabseleri ve 'kogoj' abseleri dermatofitozlarda ve kandida enfeksiyonlarında da görülebilmektedir (97). PV için histopatolojik olarak kabul edilen bulgular ayrıca hastalığın evresi ve hastanın tedavi görüp görmemesine göre değişmektedir. PV'te görmeyi beklediğimiz bulguların çoğu tedavi ile birlikte kaybolmaktadır (98). Bir çalışmada PV'in klinik tanısının sensitivitesi %84, spesitivitesi %48.3 iken; histopatolojik sensitivitesi %72.4, spesitivitesi % 65.2 olarak tespit edilmiştir (99). Bu nedenle tedavi görmüş ve doku kesitlerinde 'munro' ve 'kogoj' mikroabselerinin saptanmadığı olgularda PV ile diğer psoriaziform dermatitler ve AD arasında ayırım yapmak güç olacağı için, böyle durumlarda kesin tanı vermek yerine klinikopatolojik korelasyonla yoruma gitmek daha doğrudur.

### **VII. Tanı**

AD tanısını direkt olarak koyduran spesifik klinik, histopatolojik veya laboratuvar bulgu olmadığı için AD tanısı aile öyküsü, hasta anamnezi, klinik, histopatolojik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile

konulmaktadır. Günümüzde dünyanın birçok yerinde kullanılan AD'in klinik tanı kriterleri 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir. Bu kriterler beş major ve yirmi üç minör kriterden oluşmaktadır (100).

**Hanifin ve Rajka atopik dermatit tanı kriterleri (100):**

**Major kriterler:**

1. Kaşıntı
2. Kişide veya ailede atopi öyküsü
3. Kronik, tekrarlayan dermatit
4. Yenidoğan ve çocuklarda yüz ve ekstensör bölge tutulumu
5. Erişkinlerde fleksural bölgede likenifikasyon

**Minör kriterler:**

6. Kserozis
7. Kutanöz enfeksiyonlara duyarlılık
8. El ve ayakların nonspesifik dermatiti
9. İktiyozis
10. Palmar hiperlinearite
11. Keratozis pilaris
12. Serum IgE düzeyinde yükselme
13. Pitriazis alba
14. Meme başı egzeması
15. Erken başlangıç yaşı
16. Keilitis
17. Deri testlerinde pozitif erken tip allerji yanıtı
18. İnfraorbital Dennie Morgan çizgisi
19. Periorbital koyulaşma
20. Keratokonus
21. Anterior subkapsüler katarakt
22. Tekralayan konjuktivit
23. Fasiyal eritem ve solgunluk
24. Perifoliküler tutulum
25. Besin intoleransı
26. Beyaz dermografizm

27. Lipid çözücü ve yün intoleransı

28. Çevresel ve emosyonel faktörler ile kaşıntıdır.

AD tanısı için kaşıntıya ek olarak en az üç major ve üç minör kriter olmalıdır. Ayrıca üç minör kriterin bir major kriterin yerine geçtiği kabul edilmektedir (3,18,100).

2001 yılında tanı kriterleri tekrar düzenlenmiş ve 2003 yılında pediatrik atopik dermatit tanı kriterleri olarak Eichenfield ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (101).

**Uluslararası AD konferansı sonuçlarına göre klinik tanı kriterleri (101):**

A. Temel özellikler (mutlak olması gerekenler)

1.Kaşıntı

2.Ekzema (akut, subakut, kronik)

- Tipik morfoloji ve yaşa göre dağılım<sup>123</sup>
- Kronik ya da tekrarlayıcı seyir

B. Önemli özellikler (çoğu vakada görülen ve tanıyı destekler nitelikte)

1.Erken başlangıç yaşı

2.Atopi

- Kişisel ve/veya aile hikayesi
- IgE reaktivitesi

3. Cilt kuruluğu

C. İlişkili özellikler (bunlar AD tanısı konulmasına yardımcıdır, ancak araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanması ve saptanması için spesifik değildir)

1. Atipik vasküler yanıt (yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş kızarıklık yanıtı)

2. Keratozis pilaris/avuç içlerinde aşırı çizgilenme/iktiyozis

3. Oküler/periorbital değişiklikler

4. Diğer bölgesel bulgular (ağız ve kulak çevresinde lezyonlar)

5. Perifoliküler belirginleşme/likenfikasyon/kaşıntıya bağlı lezyonlardır.



1. Süt çocuđu ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör yüzeylerde tutulum.
2. Herhangi bir yaşta fleksör yüzeylerde lezyonlar.
3. Nadiren kalça ve aksiler bölge tutulumu.

## VIII. Tedavi

AD'li hastaların tedavisindeki amaç diğer ekzematöz ve psöriaziform dermatitlerdeki gibi hastanın yakınmalarını mümkün ölçüde azaltmaktır. AD tedavisinde diğer birçok dermatozlarda kullanılan ajanlar kullanılmaktadır. Tedavide ilk adım hasta ve ailesini sorgulamak, tetikleyen faktörleri ve yapılan yanlışları tespit etmektir. Hastalığın kronik seyirli olduğu, tedavinin kesin çözüm getirmediği ve sabırlı olunması gerektiği anlatılmalıdır. AD tedavisi kişiselleştirilmeli, tedavinin küratif olmadığı unutulmamalı, hastaya ve ailesine bu durum anlatılmalıdır. Tedavi hastanın duyarlı olduğu allerjenlerle maruziyeti engellemek, derinin nemliliğini kremler aracılığı ile arttırmak, derideki enflamasyon ve kaşıntıyı çeşitli ilaçlar ile azaltmak gibi çoklu basamaktan oluşmaktadır. AD'li hastaların en önemli sorunu derinin kuru olmasıdır. Deri ılık su banyoları, krem ve yağlı merhemler ile nemlendirilmelidir. Ph'sı nötr olan sabunlar kullanılmalıdır (102).

Topikal kortikosteroidler, diğer inflamatuvar deri hastalıklarında da olduğu gibi AD tedavisinde kullanılan en etkili ajanlardır. Kortikosteroidler antienflamatuvar etkileri ile hastanın şikayetlerini, ayrıca bakteri kolonizasyonunu azaltmaktadırlar (103).

Ketotifen AD patogenezinde önemli rol oynayan mast hücrelerini stabilize ederek atak sıklığını azaltmaktadır (104).

Diğer topikal tedavi edici ajanlar topikal katran, topikal immün düzenleyiciler, topikal takrolimus ve topikal pimekrolimustur (103,104).

Hastada deri belirtisi vücut yüzeyinin %25'inden fazlasını kaplıyor ise sistemik antihistaminik, kortikosteroid ve anksiyolitikler kullanılmaktadır. Kaşıntı nedeniyle uykusuzluk sorunu olan hastalara ayrıca sedatifler verilebilmektedir (105). Enfeksiyon durumunda topikal/sistemik antibakteriyal veya antifungal ajanlar kullanılabilir (104).

Bir diğer tedavi şekli fototerapidir. Ultraviöle ışınları sitokin salınımını

düzenlemektedir, S.Aureus üzerinde antibakteriyel etki göstermektedir, ayrıca apoptozisi azaltmaktadır (106). Klasik tedavilere dirençli olgularda sistemik immün düzenleyiciler kullanılmaktadırlar (107).

AD tedavisinde son dönemde kullanılan ajanların bazıları MH/bazofilleri hedef almaktadır. Örneğin antienflamatuar etkisi olan ve çok yaygın kullanılan topikal kortikosteroidler (dexametasone) histamin salınımını engellemezken, sitokin salınımını etkilemektedir (107,108). Son çalışmalarda topikal kortikosteroidlerin MH'lerindeki FcεRI ilişkili kemokin (CCL2(chemokine (CC motif) ligand) ,CCL7,CXCL3(chemokine (CXCmotif) ligand),CXCL8) up-regülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Orta şiddetli ve şiddetli AD olgularında kullanılan ve calcineurin inhibitörü olan tacrolimus ve pimecrolimusun ise MH'lerin, bazofillerin ve T hücrelerin nukleusundaki NFAT (nuclear factor of activated T cells) translokasyonunu bloke ederek, bu hücrelerin fonksiyonlarını suprese ettiği saptanmıştır. Bu ajanlar MH sayısını etkilemezken, aktivasyonlarını baskılamaktadır. Calcineurin inhibitörlerin (FK506) ayrıca MH'lerinde FcεRI bağımlı CCL1, CCL3, CCL4 ve CCL18'in up-regülasyonu bloke ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca dexametasone ve FK506'ın birlikte kullanımının MH'lerdeki kemokin sentezini tamamen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç indirekt olarak MH'lerinin AD'te gelişen lezyonlardan sorumlu olduklarını göstermektedir (109).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### I. Olgu Seçimi

2005-2009 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi retrospektif olarak taranarak AD tanısı alan 40 olgu, KD tanısı alan 40 olgu ve PV tanısı alan 40 olgu çalışmaya alındı. Ayrıca karşılaştırma amaçlı vitiligo ön tanılı hastaların sağlam derilerinden alınan örnekler ile kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulunun 21 Nisan 2009 ve 2009-7/16 no'lu kararı ile onay alındı.

Biyopsiler hastalardan lokal anestezi altında (%1 lidokain) punch biyopsisi (2-4mm) şeklinde alınmıştır ve doku tespiti için %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna konulmuştur. Daha sonra rutin doku takibi ardından dokular parafine gömülerek bloklanmıştır. Bloklanmış olan dokulardan alınan 4 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eosin (HE) boyanmıştır. Arşivden çıkarılan çalışma ve kontrol grubundaki hastaların raporları ve klinik bilgileri, histopatolojik bulguları yeniden gözden geçirilmiştir. Üç çalışma grubunda da tanı konusunda klinikopatolojik korelasyonun tam olduğu, boyamalar için doku yeterliliği sağlanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait bloklardan yapılan 4 µm kalınlığındaki kesitlere histokimyasal olarak toluidin blue ve miyelin boyaları uygulanmıştır. Öncelikle mast hücre sayısı, periferik sinir liflerinin sayısı, çapları ve miyelin durumu değerlendirilmiş, çalışma ve kontrol grupları ile çalışma gruplarının birbirleri arasında boyanma açısından fark olup olmadığı istatistiksel olarak araştırılmıştır.

### II. Toluidin Blue Histokimyasal Boyama Yöntemi

1. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler (her olgu için 2-3 kesit) alınarak 57°C'deki etüvde 2 saat bekletildi.

2. Ksilenle 20 dakika boyunca kesitlere deparafinizasyon işlemi

uygulandı.

3. Kesitler 10 dakika absolü alkolde, 5 dakika %96'lık alkolde bekletildi.

4. Kesitler 5 dakika suda yıkandı.

5. Kesitler 3 dakika toluidin blue ile muamele edildi.

6. 3 defa distile su içinde 5 dakika yıkandı.

7. %96'lık, ardından absolü alkollerle kesitler dehidrate edildi.

8. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler ksilen ile temizlenip kapatıldı.

### **III. Miyelin Histokimyasal Boyama Yöntemi**

1. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler (her olgu için 2-3 kesit) alınarak 57°C'deki etüvde 2 saat bekletildi.

2. Ksilenle 20 dakika boyunca kesitlere deparafinizasyon işlemi uygulandı.

3. Kesitler 10 dakika absolü alkolde, 5 dakika %96'lık alkolde bekletildi.

4. Kesitler 5 dakika suda yıkandı.

5. %10'luk hematoksilen-eozin solusyonunda 50-55°C'deki etüvde 20 dakika bekletildi.

6. Musluk suyunda 2 defa yıkandı.

7. %4'lük Ferrik Alum (Iron Alum)'da boya kayboluncaya kadar bekletildi.

8. Musluk suyunda 3 defa yıkandı.

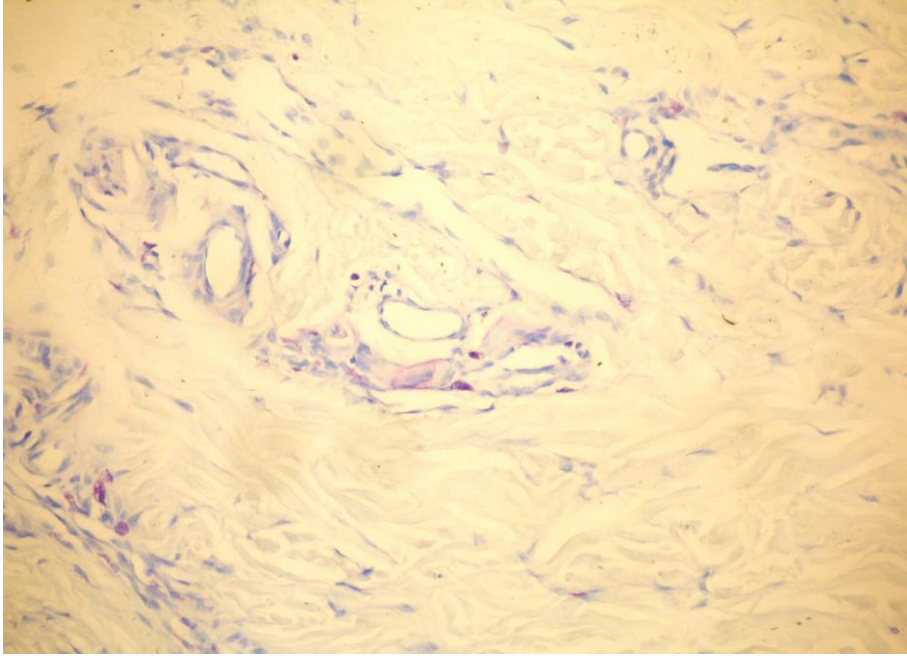
9. %96'lık, ardından absolü alkollerle kesitler dehidrate edildi.

10. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler ksilen ile temizlenip kapatıldı.

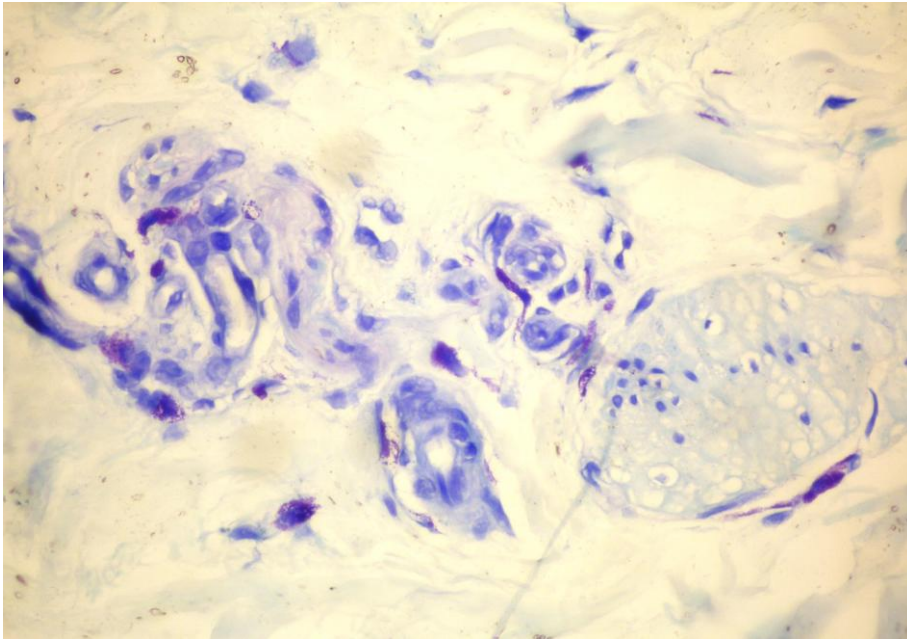
### **IV. Mast Hücre Sayımı**

MH değerlendirilmesi toluidin blue ile boyanmış preparatlarda yapıldı.

CX31 Olympus markalı mikroskopta x40'lık (0.196mm<sup>2</sup>) büyütmede 5 ayrı alanda, dermisteki degranüle olmuş ve olmamış toluidin blue ile boyanmış olan tüm MH'leri sayıldı. Beş ayrı alanda sayılmış olan MH'lerin toplamı, yaklaşık olarak 1 mm<sup>2</sup>'deki MH sayısını vermektedir (48) (Şekil-1 veŞekil-2).



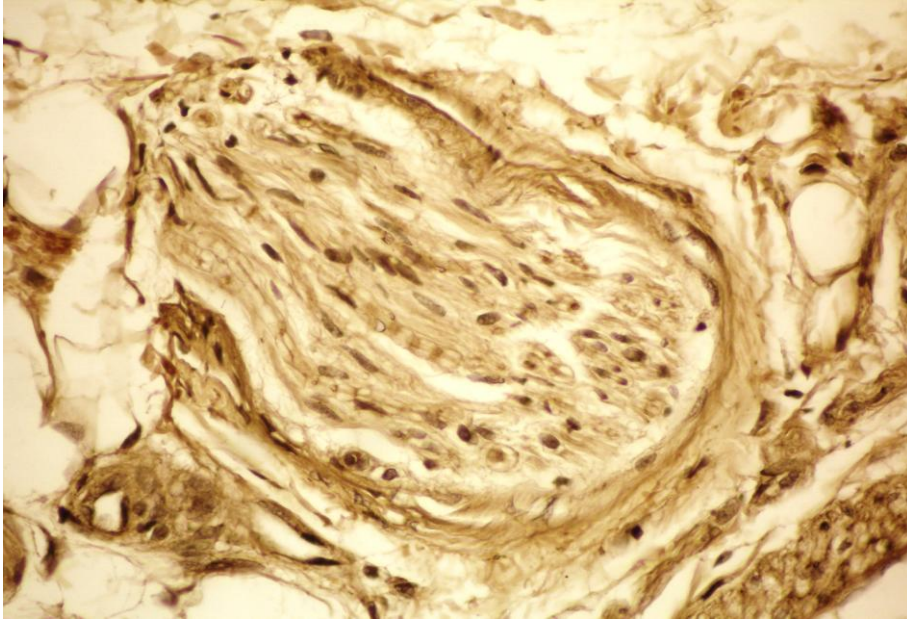
**Şekil-1:** Toluidin blue pozitif mast hücreleri (x100).



**Şekil-2:** Toluidin blue pozitif mast hücreleri (x200).

## V. Periferik Sinir Liflerinin Değerlendirilmesi:

Hem HE boyalı kesitlerde hem de miyelin boyalı kesitlerde periferik sinir lifleri görülmeye çalışılıp sinir lifi sayısı, çapları ve özellikle de miyelin varlığı araştırıldı. PV olgularının 7'sinde, KD olgularının 15'inde, AD olgularının 11'inde, sağlıklı derilerin 3'ünde; toplam 137 olgunun sadece 36'sında periferik sinir kesiti tespit edildi. Sinir liflerini sayı ve çap açısından efektif olarak değerlendirmek ve olgular arasında istatistiksel karşılaştırma yapabilmek için yeterli sinir lifi elde edilemedi. Çok az biyopside sinir kesitinin tespit edilmesinin nedenlerinin punch biyopsi materyallerinin çaplarının küçük ve bazılarında derinliklerin az olması, miyelin boyası için alınan kesitlerin az olması (2-3 kesit), kutanöz sinir liflerinin çok ince olup, HE ve miyelin boyalı kesitlerde atlanabilmesi olarak düşünüldü. Ayrıca gözlenebilen sinir liflerinin tamamında da miyelin boyasında dikkate değer bir miyelin kaybı izlenmedi. Bu nedenle periferik sinir kesitlerinin değerlendirilmesi çalışma dışında bırakıldı (Şekil-3).



**Şekil-3:** Miyelin boyası ile boyanan periferik sinir kesiti (x200).

## VI. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca, minimum ve maksimum şeklinde belirtildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığın belirlenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde p değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki var, p değeri  $>0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok şeklinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların histopatolojik olarak 40'ı psöriazis vulgaris (%29.2), 40'ı kontakt dermatit (%29.2), 40'ı atopik dermatit (%29.2) tanısını almış olup, 17'si (%12.4) normal deriden alınmış olan örneklerdir.

**Tablo-2:** Olguların tanı bakımından dağılımı.

	<b>Olgu sayısı n(%)</b>
<b>Atopik Dermatit</b>	40(29.2)
<b>Kontakt Dermatit</b>	40(29.2)
<b>Psöriazis Vulgaris</b>	40(29.2)
<b>Normal Deri</b>	17(12.4)

Gruplara göre mm<sup>2</sup>'deki ortalama MH sayısı AD'te 17.95±16.40, KD'te 15.8±18.14, PV'te 9.7±11.33 ve normal deride 5.64±1.69 olarak tespit edildi. Gruplar MH sayısı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.008). MH sayısı bakımından ikili olarak yapılan karşılaştırmada ise PV ile AD arasında, KD ile sağlam deri arasında ve AD ile sağlıklı deri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.007, p=0.025, p=0.005). PV ile KD arasında, KD ile AD arasında ve PV ile sağlıklı deri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.12, p=0.23, p=0.96).

**Tablo-3:** Gruplara göre MH sayısı.

	<b>Ortalama±SS</b>
<b>Atopik Dermatit</b>	17.95±16.40
<b>Kontakt Dermatit</b>	15.8±18.14
<b>Psöriazis Vulgaris</b>	9.7±11.33
<b>Normal Deri</b>	5.64±1.69

\*SS: standart sapma.



AD olgularının yaşları 3-68 arasında (ortalama  $31.7\pm 17.93$ ), PV olgularının yaşları 6-81 arasında (ortalama  $39.5\pm 17.14$ ), KD olgularının yaşları 9-82 arasında (ortalama  $42.45\pm 17.42$ ) ve sağlıklı grubun yaşları 13-62 arasındaydı (ortalama  $39.65\pm 15.08$ ).

**Tablo-4:** Grupların yaş dağılımı.

	<b>Yaş ortalama<math>\pm</math>SS</b>
<b>Atopik Dermatit</b>	31.7 $\pm$ 17.93
<b>Kontakt Dermatit</b>	42.45 $\pm$ 17.42
<b>Psöriazis Vulgaris</b>	39.5 $\pm$ 17.14
<b>Normal Deri</b>	39.65 $\pm$ 15.08

Gruplar yaş ve MH sayısı bakımından karşılaştırıldığında yaş ve MH sayısı arasında ilişki saptanmadı.

**Tablo-5:** Gruplara göre yaş ile MH sayısı arasındaki ilişki.

	<b>r</b>	<b>P</b>
<b>Atopik Dermatit</b>	-	0.123
<b>Kontakt Dermatit</b>	-	0.683
<b>Psöriazis Vulgaris</b>	-	0.757
<b>Normal Deri</b>	-	0.641

Cinsiyet olarak AD olgularının 23'ü kadın (%57.5), 17'si erkek (%42.5); PV olgularının 26'sı kadın (%65), 14'ü erkek (%25); KD olgularının 24'ü kadın (%60), 16'sı erkek (%40); sağlıklı grubun 12'si kadın (%71), 5'i erkekti (%29).

**Tablo-6:** Olguların cinsiyetlere göre dağılımı.

<b>Dermatit tipi</b>	<b>K n(%)</b>	<b>E n(%)</b>	<b>Toplam n(%)</b>
<b>Atopik Dermatit</b>	23(57.5)	17(42.5)	40(100)
<b>Kontakt Dermatit</b>	24(60)	16(40)	40(100)
<b>Psöriazis Vulgaris</b>	26(65)	14(35)	40(100)
<b>Normal Deri</b>	12(70.6)	5(29.4)	17(100)

Gruplara göre cinsiyet ve MH sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo-7:** Gruplara göre cinsiyet ile MH sayısının karşılaştırılması.

	<b>K ortalama±SS</b>	<b>E Ortalama±SS</b>	<b>p değeri</b>
<b>Atopik Dermatit</b>	21.95±18.67	12.52±11.04	0.090
<b>Kontakt Dermatit</b>	20.25±21.42	9.18±8.62	0.120
<b>Psöriazis Vulgaris</b>	10±9.68	9.14±14.28	0.408
<b>Normal Deri</b>	5.5±1.69	6±1.58	0.574

Biyopsi alınma yerleri AD olguların 7'sinde (%17.5) baş-boyun, 10'unda (%25) üst ekstremitte, 15'inde (%37.5) alt ekstremitte, 8'inde (%20) gövde; PV olguların 8'inde (%20) baş-boyun, 8'inde (%20) üst ekstremitte, 14'ünde (%35) alt ekstremitte, 10'unda (%25) gövde; KD olguların 3'ünde (%7.5) baş-boyun, 24'ünde (%60) üst ekstremitte, 13'ünde (%32.5) alt ekstremitte; sağlıklı derilerin 17'sinde (%100) baş-boyun lokalizasyonu idi.

**Tablo-8:** AD'li vakaların lokalizasyona göre dağılımı.

	<b>Atopik Dermatit</b>
<b>Lokalizasyon</b>	<b>n(%)</b>
Baş-boyun	7(17.5)
Üst ekstremitte	10(25)
Alt ekstremitte	15(37.5)
Gövde	8(20)

**Tablo-9:** KD'li vakaların lokalizasyona göre dağılımı.

	<b>Kontakt Dermatit</b>
<b>Lokalizasyon</b>	<b>n(%)</b>
Baş-boyun	3(7.5)
Üst ekstremitte	24(60)
Alt ekstremitte	13(32.5)
Gövde	0(0)

**Tablo-10:** PV'li vakaların lokalizasyona göre dağılımı.

	<b>Psöriazis Vulgaris</b>
<b>Lokalizasyon</b>	<b>n(%)</b>
Baş-boyun	8(20)
Üst ekstremitte	8(20)
Alt ekstremitte	14(35)
Gövde	10(25)

Gruplar MH sayısı ile lokalizasyon bakımından karşılaştırıldı. KD olgularının baş-boyundan (n=3) ve gövdeden (n=0) alınan biyopsi sayısının yetersiz olması, normal deri örneklerinin tamamının baş-boyun lokalizasyonunda olması nedeni ile, her üç dermatitin MH sayısı bakımından karşılaştırması üst ve alt ekstremiteler için yapılabildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.768, p=0.180). Gövde lokalizasyonu ile MH sayısı bakımından karşılaştırma PV ile AD arasında yapıldı, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.106). Baş-boyun lokalizasyonu ile MH

sayısı bakımından karşılaştırma AD, PV ve normal deri arasında yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0.014$ ). Baş-boyun lokalizasyonu ile MH sayısı bakımından yapılan ikili karşılaştırmada AD ile normal deri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ( $p=0.004$ ), AD ile PV ve PV ile normal deri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.232$ ,  $p=0.110$ ). AD'in kendi içinde lokalizasyon ile MH sayısı bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.778$ ).

**Tablo-11:** Grupların lokalizasyon ile MH sayısı bakımından karşılaştırılması.

	<b>Atopik Dermatit</b>	<b>Kontakt Dermatit</b>	<b>Psöriazis Vulgaris</b>	<b>Normal Deri</b>	<b>p değeri</b>
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	
<b>Baş- boyun</b>	22.14±17.78	23.66±27.61	13.12±9.47	5.64±1.69	0.0014
<b>Üst ekstremit</b>	15.30±14.69	15.91±18.24	12.25±17.23	-	0.768
<b>Alt ekstremit</b>	18.80±19.11	13.84±16.90	9.64±11.09	-	0.180
<b>Gövde</b>	16.00±13.61	-	5.00±6.07	-	0.106

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Atopik dermatit (AD) kronik, bulaşıcı olmayan, deride hiperreaktivite ile karakterize iltihabi deri hastalığıdır. AD'in sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın gelişmesinde genetik, çevresel ve farmakolojik faktörlerin yanı sıra çeşitli immunolojik mekanizmalar da sorumlu tutulmaktadır (3).

AD son yıllarda hem hastaya, hem ülkeye getirdiği maddi ve manevi kayıplar nedeniyle birçok bilim adamının atopi üzerinde daha çok durmasına ve bu hastalığın etyopatogenezini açıklamak için daha çok araştırma yapmasına neden olmuştur.

AD diğer dermatozlar gibi hem klinik, hem de histopatolojik olarak birçok diğer deri hastalıkları ile kolayca karışabilen, bu nedenle geniş bir ayırıcı tanı listesi yapılması gereken ve klinikopatolojik korelasyon gerektiren bir deri hastalığıdır. AD için patognomonik olarak kabul edilebilecek çok az bulgu vardır. AD'in tanısında hem klinik hem histopatolojik olarak diğer spongiotik ve özellikle kronik formlarında, psöriaziform dermatitlerde görülebilen tüm bulgular bir arada değerlendirilerek ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar ekarte edilerek tanıya gidilmektedir.

Mast hücreleri (MH) doğal bağışıklık sisteminin önemli bir komponenti olup derinin inflamatuvar hastalıklarında (psöriazis ve liken planus vb) sayıca artmaktadır (4, 5). Benzer şekilde atopik dermatit ve numuler ekzemalı hastaların lezyonlu derilerinde de MH'lerinin sayıca arttığı gösterilmiştir (6). Diğer yandan son zamanlarda AD'te meydana gelen enflamasyonun nörojenik olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (7, 8). Atopik dermatitli hastaların lezyonlu derilerinde kutanöz sinir liflerinin sayılarının ve çaplarının arttığı gösterilmiştir. MH'leri genellikle duyuşal sinir uçları ve damarların çevresinde yoğunlaşmaktadır. Sinir uçlarından salınan SP, VIP ve somatostatin MH'lerinden histamin ve diğer inflamatuvar sitokin salınımını uyarmaktadır (9-11). Diğer yandan MH'lerinden salınan mediatörler damarlarda vazodilatasyon, permeabilite artışı ve diğer etkileri yanı sıra sinir uçlarından nöropeptid salınımına da neden olmaktadır (12).

MH'sinin uyarılması ile hücre içindeki çeşitli mediyatörler hücre dışına salınmaktadır. Histamin, heparin, kondroitin sülfat ve nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz) depolanan mediyatörler olup, eikozanoidler (prostaglandinler ve lökotrienler) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) depolanmayan mediyatörlerdir (83). MH'sinde hem depolanan, hem *de novo* sentezlenen mediyatörler ise interlökinler (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, MCP-1, IL-13, TNF- $\alpha$  vs), koloni uyarıcı faktörler (GM-CSF vb) ve büyüme faktörleri (FGF, NGF)'dir. MH degranülasyonu çeşitli faktörler tarafından uyarılmaktadır. Bunların başında IgE salınımına neden olan allerjenler (gıda ve aeroallerjenler, mikroorganizmalar, deterjanlar vb), sitokinler (IL-1,IL-4 vb), ilaçlar (opiodler, anestezikler), hormonlar ( ACTH, östradiol), nöropeptidler (SP, VIP), fiziksel şartlar (sıcak, soğuk), emosyonel değişiklikler ve radyasyon sayılabilir (84). Bu özellikleri nedeniyle MH'leri çeşitli fizyolojik ve patolojik olayda (doğal ve kazanılmış bağışıklık, enflamasyon, yara iyileşmesi, tümör büyümesi vb) önemli rol almaktadırlar (85).

AD'teki MH'lerinin rolü bu hücrelerde sayıca artış ve/veya hücrelerin aktivasyonu ile ilişkilidir. MH'lerinin AD ile ilişkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda daha çok MH ürünleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda AD sağlıklı kişilerle karşılaştırılmıştır. AD'leri diğer dermatozlarla karşılaştıran çalışma sayısı çok azdır.

Mikhail ve Miller-Milinska (110), AD ve sağlıklı kişileri karşılaştırarak yaptıkları çalışmalarında AD'li hastalarda (435/mm<sup>2</sup>), sağlıklı kişilere (180/mm<sup>2</sup>) göre MH sayısını daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da AD'li hastaların derilerinde (17.95±16.40/mm<sup>2</sup>), normal deriye (5.64±1.69/mm<sup>2</sup>) göre MH sayısını istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (p=0.005).

Mihm ve ark (6), AD'li hastaların likenifiye lezyonlarını, lezyonsuz derilerini ve sağlıklı kişilerin derilerini MH sayısı bakımından karşılaştırarak yaptıkları çalışmalarında likenifiye lezyonlarda (8.8±0.9/100 $\mu$ m), hastanın lezyonsuz deri (4.3±0.4/100 $\mu$ m) ve sağlıklı kişi derilerine (4.7±0.5/100 $\mu$ m) göre daha yüksek oranda MH sayısını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da AD'li hastaların derilerinde (17.96±16.40/mm<sup>2</sup>) MH sayısı, normal deriye

( $5.64 \pm 1.69/\text{mm}^2$ ) göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.005$ ).

Damsgaard ve ark (111), AD'li hastalar ile sağlıklı kişileri karşılaştırarak yaptıkları çalışmalarında boyunda ekzematize lezyonu bulunan hastalarda, sağlıklı kişilerin boyunlarından alınan deri örneklerine göre MH miktarını yüksek bulmuşlardır. Ancak klinik skor, likenifikasyon veya enfeksiyon ile MH miktarı arasında anlamlı korelasyon elde edememişlerdir. Biz çalışmamızda AD ile normal deri arasında baş-boyun lokalizasyonu ile MH sayısı bakımından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.014$ ). Diğer lokalizasyonlar için istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (üst ekstremité için  $p=0.768$ , alt ekstremité için  $p=0.180$ , gövde için  $p=0.106$ ). Damsgaard ve ark, yaptığı çalışmada ayrıca lezyonlu deride lezyonsuz deriye göre MH sayısı daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada kullanılan fiksatif ve boyaların MH sayısında ne tür değişiklik yaptığı araştırılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre formaldehit ile yapılan doku tespitinde, Carnoy solusyonuna göre; giemsa boyası ile yapılan boyamada, toluidin-blue boyamaya göre MH sayısı daha yüksek bulunmuştur.

Badertscher ve ark (1), immünohistokimyasal boyalar kullanarak MCC (mast cell chymase) içeren MH'leri bakımından AD, PV hastaları ve sağlıklı kişileri karşılaştırarak bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada AD'li hastaların kronik lezyonlu derilerindeki MCC pozitif MH'leri PV hastalar ve sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Biz de çalışmamızda AD ( $17.95 \pm 16.40/\text{mm}^2$ ), PV ( $9.70 \pm 11.33/\text{mm}^2$ ) hastalarını ve normal deri örnekleri ( $5.64 \pm 1.69/\text{mm}^2$ ) MH sayısı bakımından değerlendirdik. PV ile AD arasında ve normal deri ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde ettik ( $p=0.007$ ,  $p=0.005$ ).

Çalışmamızda AD gibi derinin bir başka kronik inflamatuvar hastalığı olan PV; AD ile hem histopatolojik, hem klinik olarak birçok benzer özellik taşıyan KD'i MH sayısı bakımından karşılaştırdık. Sonuçların anlamlı olması halinde MH sayısını tanı kriteri olarak kullanmayı amaçladık. AD ile KD arasında anlamlı farklılık elde edilmezken ( $p=0.225$ ); AD ile PV; AD ile

normal deri ve KD ile normal deri karşılaştırmasında anlamlı sonuçlar elde edildi ( $p=0.007$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.025$ ).

AD hastalarında MH ile periferik sinir ilişkisi veya tek başına sinirlerde meydana gelen değişiklikleri araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Mihm ve ark (6), AD'li hastalarda sinir liflerinde demiyelinizasyon, vakuoler değişiklikler ve fibrozis tespit etmişlerdir.

Sugiura ve ark (61), MH'lerinin miyelinli kutanöz sinir liflerine penetrasyonu ve degranülasyonu sonucunda aksonal ödemin geliştiğini raporlamışlardır.

Sugiura ve ark (112), çalışmalarında elektron mikroskopta sinir liflerini çevreleyen schwann hücrelerinin yaptığı miyelin kılıfında kayıplar, sinir liflerinin keratinositlerle temas eden kısımlarında mitokondri ve nörovezikül kümelenmesini tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarında ayrıca AD'li hastaların, yaşları farklı olan lezyonlarındaki sinir liflerinin yoğunluk farkını immünohistokimyasal boyalar kullanarak değerlendirmişlerdir. Erken, subakut, likenifiye ve prurigo lezyonlarında lezyon dışı deriye göre dermisteki sinir liflerinin yoğunluğu artmıştır. Ancak sadece subakut, likenifiye ve prurigo lezyonlarında bu artış anlamlı olarak bulunmuştur.

Urashima ve ark (113), immünohistokimyasal boyalar ile yaptıkları çalışmada papiller dermis ve dermoepidermal bileşkede NF, PGP9.5, CGRP ve SP pozitif sinir liflerinin epidermise göre miktarca arttığını tespit etmişlerdir.

Järvikallio ve ark (48), AD, numuler ekzema (NE) ve sağlıklı kişileri MH-periferik sinir teması bakımından karşılaştırmışlardır. Temas halindeki MH ve sinir lifleri (özellikle SP ve CGRP lifler) sağlıklı kişilere göre AD ve NE'nin hem lezyonlu, hem lezyonsuz derilerinde yüksek bulunmuştur. Ancak sadece AD hastalarının lezyonlu derilerinde MH sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Biz çalışmamızda pratik hayatta da kolaylıkla uygulanabilecek ve anlamlı olması halinde rutin olarak kullanılacak miyelin boyası ile sinir liflerindeki değişiklikleri tespit etmeyi amaçladık. Ancak 137 biyopsinin



sadece 36'sında sinir kesiti tespit edebildik (PV olgularının 7'sinde, KD olgularının 15'inde, AD olguların 11'inde, sağlıklı derilerin 3'ünde). İstatistiksel çalışma için veriler istatistiksel olarak değerlendirme için yeterli bulunmadı. Çok az biyopside sinir kesitinin tespit edilmesinin nedenlerinin punch biyopsi materyallerinin çaplarının küçük ve bazılarında derinliklerinin az olması, miyelin boyası için alınan kesitlerin az olması (2-3 kesit), kutanöz sinir liflerinin çok ince olup, HE ve miyelin boyalı kesitlerde atlanabilmesi olarak düşünüldü. Ayrıca gözlenebilen sinir liflerinin tamamında da miyelin boyasında dikkate değer bir miyelin kaybı izlenmedi. Periferik sinir liflerinin değerlendirilmesinde daha anlamlı veriler elde etmek için daha büyük çaplı punch biyopsilerinde, daha fazla sayıda kesitle ve histokimyasal boyalara göre daha duyarlı olan immünohistokimyasal boyalar uygulanarak ve daha büyük hasta serilerinde çalışmanın uygun olacağı; derideki sinir liflerinin çaplarının küçük olması nedeniyle miyelini değerlendirmek için daha duyarlı yöntemler olan immünohistokimyasal boyama ve elektron mikroskopik değerlendirmenin daha uygun olacağı kanısına vardık.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda AD tanısı konulurken, normal deriden ve PV'ten ayırmak için diğer histopatolojik bulgular ile MH sayısının birlikte değerlendirilmesinin önemli bir yardımcı bulgu olabileceği kanaatine vardık. Ancak hem klinik, hem histopatolojik olarak birbirine benzeyen AD ve KD'in ayırımında MH sayısının bir tanı kriteri olarak kullanılamayacağını tespit ettik. Diğer yandan KD ile sağlam deri arasında MH sayısı bakımından anlamlı sonuç elde ettik. Bu nedenle diğer histopatolojik bulgular ile MH sayısı KD'i normal deriden ayırmada yardımcı bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızın sonucunda ayrıca deri punch biyopsilerinde periferik sinir lif sayısının ve miyelin durumunun değerlendirilmesinin pratikte kullanılabilir bir yöntem olmadığını, periferik sinir liflerinin histokimyasal yöntemle ve ışık mikroskopunda değerlendirilmesinin yetersiz olacağını saptadık.

MH'leri salgılamış oldukları çeşitli mediyatörler, periferik sinir lifleri salgılamış oldukları nöropeptidler nedeni ile AD ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarının patofizyolojisinde çok önemli rol oynamaktadır. Bu hastalıkları

hem daha iyi anlamak, hem daha etkin tedaviler oluşturmak için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Badertscher K, Brönniman M, Karlen S et al. Mast cell chymase is increased in chronic atopic dermatitis but not in psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 296: 503-6.
2. Abels C, Proksh E. Therapy of atopic dermatitis. *Hautarzt* 2006 57:711-23.
3. Leung DY, Boguniewicz M, Howel MD et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
4. Harvima IT, Naukkarinen A, Harvima RJ, Aalto M-L, Neittaanmaki M, Harsmanheino M. Quantitative enzyme-histochemical analysis of tryptase and chymase-containing mast cells in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1990;282:428-33.
5. Harvima IT, Naukkarinen A, Harvima RJ, Aalto M-L, Neittaanmaki H, Harsmanheino M. Quantitation of tryptase and chymase containing mast cell in cutaneous lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1990;71:394-8.
6. Mihm MC, Soter NA, Ovarak HF et al. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976;67:305-12.
7. Heyer G. Abnormal cutaneous neurosensitivity in atopic skin. *Acta Derm Venereol* 1992;176:93-4.
8. Fantini F, Pincelli C, Romualdi P, Donatini A, Giannetti A. Substance P levels are decreased in lesional skin of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1992;1:127-8.
9. Church MK, Lowman MA, Robinson C, Holgale ST, Benyon RC. Interaction of neuropeptides with human mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;88:70-8.
10. Weisner-Menzer L, Schulz B, Vakilzadeh F, Czarnetzki BM. Electron microscopical evidence for a direct contact between nerve fibers and mast cells. *Acta Derm Venereol* 1981;61:465-9.
11. Tobin D, Nabarro G, Faille HB de la, Vlot en WA Van, Schuurman H-J. Increased number of immuno-reactive nerve fibres in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:613-22.
12. Heyer G. Abnormal cutaneous neurosensitivity in atopic skin. *Acta Derm Venereol* 1992;176:93-4.
13. Donald YML. Immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immuno Allergy Clin North Am* 2002;22:73-90.
14. Lowe A, Carlin J, Bennett C et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1190-5.
15. Klucken H. Atopic eczema/dermatitis syndrome a genetically complex disease. New advances in discovering the genetic contribution. *Allergy* 2003;58:5-12.
16. Champion Rh, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Rook A, Wilkinson DJ, Ebling FSG (eds). *Textbook of dermatology*. 4th edition. Oxford: Blackwell Sci Pub; 1986. 419-34.

17. Savaşkan H. Atopik dermatit. Tüzün Y, Kofagyan A, Aydemir EH, Baransu O (editörler). Dermatoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Kibabevleri; 1994. 257-65.
18. Hanifin JM. Allergy: Principles and practise. St Louis: Mosby Company; 1988. 1403-24.
19. Louma R, Koivikko A, Viander M. Development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis by the age of five years, prospective study of 543 newborns. Allergy 1983;38:339-46.
20. Barankin B, Dekoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. Can Fam Physician 2002;48:712-6.
21. Emerson RM, Wiliams HC, Alen BR. The Financial impact on Families of Children with Atopic Dermatitis. Br J Dermatol 2001;143:514-22.
22. Hashizume H, Takigava M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:335-9.
23. Mc Kenna SP, Doward L, Meads DM, Tennant A, Lawton G, Grueger J. Quality of life in infants and children with atopic dermatitis: addressing issues of differential item functioning a cross countries in multinational clinical trials. Health Qual Life Outcomes 2007;5:45.
24. Diepgen TL. Atopic dermatitis: The Rol of environmental and social factors the European experience. JAM Acad Dermatol 2001;45:44-8.
25. Arnold HL, Odom RB, James WD. Atopic dermatitis, eczema, noninfectious immunodeficiency disorders. In: Andrews diseases of the skin 8th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. 68-74.
26. Aberg N, Hesselman B, Eriksson B. Increase of asthma, allerjic rhinitis and eczema in Swidish school children between 1979 and 1991. Clin Exp Allergy 1995;25:815-9.
27. Yıldırım M, Ergür AT, Saraçlar Y, Tuncer A. Sivas il merkezindeki çocuklarda allerjik hastalıkların prevalansı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi 2002;45:226-32.
28. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. Allergy Clin Immunol 2003;112:118-27.
29. Barneston R, Roger SM. Childhood Atopic Eczema. BMJ 2000; 324:1376-9.
30. Nomura T, Sandilands A, Akiyama M et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichtiosis vulgaris and atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2007;119:434-40.
31. Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic eczema. In: Williams MC, ed. Atopik dermatitis. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 113-24.
32. Schafer T. Epidemiology of Atopic Eczema. In: Ruzicka T, Rihg J, Przybilla B (eds). Handbook of atopic eczema. 2nd edition. Berlin: Springer Verlag; 2006. 21-30.
33. Betz R, Pforr J, Flaquer A et al. Loss-of-Function mutations in the Flaggin Gene and Alopecia Areata: Strong Risk Factor for a Severe Course of Disease in Patients Comorbid for Atopic Disease. J Invest Dermatol 2007;127:2539-43.

34. Bellanti JA, Settupane RA. Atopic Dermatitis, Genetics, Immunology and T regulatory cells. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:507-9.
35. Graves PE, Siroux V, Guerra S, Klimecki WT, Martinez FD. Association of atopy and eczema with polymorphisms in T-Cell immunoglobulin domain and mucin domain-IL-2-inducible T-Cell kinase gene cluster in chromosome 5q33. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:828-33.
36. Soumeli V, Reche PA, Kanzler H et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673-80.
37. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:312-7.
38. Baker BC. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:1-9.
39. Maintz L, Novak N. Getting more and more complex the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol* 2007;(4):267-83.
40. Akdis AC, Akdis M, Bieber T et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults; European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy Asthma and Immunology PRACTALL Consensus Report *Allergy* 2006;61:969-87.
41. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:241-9.
42. Ong PY, Oktake T, Brandt C et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
43. Aydemir E. Atopik Dermatit Etiyopatogenezi. *Türkderm* 1997;31:141-6.
44. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanism in atopic dermatitis. *JAM Acad Dermatol* 2001;44:1-12.
45. Meagher LJ, Wines NY, Copper AJ. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol* 2002;53:247-54.
46. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol* 1998;134:1462-9.
47. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:71-9.
48. Jarvikallio A, Harvima IT, Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and numular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003;295:2-7.
49. Hsu CK, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin: an emerging star in atopic march. *J Formos Med Assoc* 2008;107:429-31.
50. Cairoc, Arabito E, Landi F et al. Analysis of circulating gamma delta + T cells in children affected by IgE-associated and non IgE-associated allergic atopic eczema/dermatitis syndrome. *Clin Exp Immunol* 2005;141:116-21.
51. Bonness S, Bieber T. Molecular Basis of Atopic Dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:382-6.

52. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wuthrich B. Epidemiology, clinical features and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001;56:841-9.
53. Ak A, Litchman AH (eds). *Basic immunology functions and the disorders of the immune system*. 2nd edition. Philadelphia: Sanders; 2006.
54. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DYM. In vivo expression of IL-12 and IL-13 atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 1996. 98: 225-31.
55. Donald YML, Neal J, Harvey LL. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2003;15:634-8.
56. Banfield CC, Callard RE, Marper JI. The role of cutaneous dendritic cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:940-6.
57. Stingl G. IgE-mediated, Fc (epsilon) R1- dependent allergen presentation: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1 suppl):517-20.
58. Fujii M, Nabe T, Tomozawa J, Kohno S. Involvement of skin barrier dysfunction in itch-related scratching in special diet-fed hairless mice. *Eur J Pharmacol* 2006;530:152-6.
59. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neuro sci* 2003; 23:6176-80.
60. Ui H, Andoh T, Lee JB, Nojima H, Kuraishi Y. Potent pruritogenic action of tryptase mediated by PAR-2 receptor and its involvement in anti-pruritic effect of nafamostat mesilate in mice. *Eur J Pharmacol* 2002;88:285-92.
61. Sugiura M, Meada T, Uehara M. Mast cell invasion of peripheral nerve in skin lesions of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;176:74-6.
62. Lonne-Rahm SB, Rickberg H, El-Nour H, Marin P, Azmitia EC, Nordlind K. Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:11-8.
63. Tobin O, Nabarro G, Faille HB de la, Vloten WA van, Schuurman H-J. Increased number of immuno-reactive nerve fibres in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:613-22.
64. Hisashi S, Mitsuyoshi O, Yusuka H, Kiichiro D, Masami U. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1997;289:125-31.
65. Pincelli C, Seignani C, Manfredini R et al. Expression and function of nerve growth factor and nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1994;103:13-8.
66. Nordlind K, Chin LB, Ahmed AA, Brakenhoff J, Theodorsson L, Liden S. Immunohistochemical localization of interleukin-6-like immunoreactivity to peripheral nerve-like structures in normal and inflamed skin. *Arch Dermatol Res* 1996;288:431-5.

67. Suzuki H, Kurosumi KI. Fine structure of the cutaneous nerve endings in the mole snout. *Arch Histol Jpn* 1972;34:35-50.
68. Akhavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clin Dermatol* 2003;21:225-40.
69. Habif TP. Atopic dermatitis. *Clinical Dermatology*; 3rd edition. St. Louis Mosby Times Mirror Company; 1996. 100-21.
70. Janumpally SR, Feldman SR, Gupta AK, Feisher AB. In the United State, blacks and asian/pacific islanders are more likely than whites to seek medical care for AD. *Arch Dermatol* 2002;138:634-7.
71. Moore M, Rifas-Shimn S, Rich-Edwards J. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004;113:468-74.
72. Mc Kee PH, Calonje E, Granter SR (eds). *Pathology of the skin. Spongiotic, psoriasiform and pustular dermatoses*. 3rd edition. USA: Elsevier Mosby; 2005. 171-215.
73. White GR. Histopathology of atopic dermatitis. *Semin Dermatol Jr* 1983;2:234-238.
74. Ackerman AB. Histologic findings in different types of contact dermatitis. In: Fisher A (ed). *Contact dermatitis*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. 46-8.
75. Taylor RM. Histopathology of contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1986;4:18-22.
76. Graneberg DA, Bester C, Grutzka UA, Serowka F, Fisher A, Henz BM, Welker P. Mast cells and vasculature in atopic dermatitis potential stimulus of neoangiogenesis. *Allergy* 2005;60:90-7.
77. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006;34:97-115.
78. Da Silva CA, Reber L, Frossard N. Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20:21-9.
79. Kobayashi H, Ishizuka T, Okayama Y. Human mast cells and basophils as sources of cytokines. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1205-12.
80. Bienenstock S. Relationships between mast cells and the nervous system. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:11-15.
81. Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Wakanishi M. N-Cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull* 2004;27:1891-4.
82. Irani AA, Schwartz LB. Neutral protease as indicators of human mast cell heterogeneity. In: Schwartz LB ed. *Neutral proteases of mast cells*. Basel Karger: Monegr Allergy 1990:146-62.
83. Robinson C, Benyon C, Holgate ST, Church MK. The IgE-andcalcium-dependent release of eicosanoids and histamine from human purified cutaneous mast cells. *JID* 1989;93:397-404.
84. Holgate ST. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000;30(suppl1):28-32.
85. Theaharies TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 46:1-12.

86. Horsmanheimo L, Harvima T, Järvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one major source of interleukine-4 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:348-53.
87. Walsh LS, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha which induces endothelial leukocyte adhesion molecul. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4220-4.
88. Sironi M, Sciacca FL, Matteucci C et al. Regulation of endothelial and mesothelial cell function by interleukin-13: selective induction of vascular cell adhesion molecule-1 and amplification of interleukin-6 production. *Blood* 1994;84:1913-1921.
89. Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedqwick JD, Tsai M, Gali SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast-cell-derived TNF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:6467-72.
90. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993;365:340-3.
91. Kanda N, Watanabe S. Histamine enhances the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor via protein kinase C alpha and extracellular signal-regulated kinase in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004;122:863-72.
92. Theiner G, Gessner A, Lutz MB. The mast cell mediator PGD2 supresses IL-12 release by dendritic cells leading to Th2 polarized immune responses in vivo. *Immunobiology* 2006;211:463-72.
93. Frandji P, Oskéritzian C, Cacaraci F et al. Antigen-dependent stimulation by bone marrow-derived mast cells of MHC class II-restricted T cell hybridoma. *J Immunol* 1993;151:6318-28.
94. Leung DY. Diseases management of atopic dermatitis: An updated practical parameters. *Ann Allergy, Asthma & Immunology* 200 Sep; 93(3supp2) S1-21.
95. Charman C, Willams H. The use corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:193-200.
96. Gupta K. Deciphing spongiotic dermatitis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*; 2008. 75: 523-6.
97. Altman E, Kamino H. Diagnosis: Psoriasis or not? What are the cleus? *Semin Cutan Med Surg* 1999;12:25-35.
98. Camp RD. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Rooks textbook of dermatology*. 6th edition. Oxford: Blackwell Publication; 1998. 1589-651.
99. Mehta S, Singal A, Singh N, Bhattacharya SN. A study of clinicihistological correlation in patients of psoriasis and psoriasisform dermatitis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2009;75:100.
100. Brenninkmejer EEA, Schram ME, Leeflang MMG, Bos JD, Spuls Phl. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008;158:754-65.
101. Eichenfield LF, Hanifin JM, Lenger TA, Stewens SR, Prider HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-95.



102. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:64-6.
103. Tomi NS, Luger TA. The treatment of atopic dermatitis with topical immunomodulators. *Clin Dermatol* 2003;21:215-24.
104. Boguniewicz M, Nicol N. Conventional therapy for atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:107-24.
105. Wahlgren CF, Hagermark Ö, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;122:545-51.
106. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM, Delca VA. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:107-24.
107. Scheimer RP, Schulman EC, Mac Glashan DW et al. Effects of dexamethasone on mediator release from human lung fragments and purified human lung mast cells. *J Clin Invest* 1983;71:1830-5.
108. Smith SJ, Piliponsky AM, Rosenhead F, Elchalal U, Naqler A, Levi-Schaffer F. Dexamethasone inhibits maturation, cytokine production and Fc epsilon R1 expression of human cord blood derived mast cells. *Clin Exp Allergy* 2002;32:906-13.
109. Kato A, Chustz RT, Ogasawara T, Kukla M, Saito H, Schleimer RP, Matsumoto K. Dexamethasone and FK 506 inhibit expression of distinct subsets of chemokines in human mast cells. *J Immunol* 2009;182:7233-43.
110. Mikhail GR, Miller-Milinska A. Mast cell population in human skin. *J Invest Dermatol* 1964;43:249-54.
111. Damgaard KT, Olesen AB, Sorensen FB, Pedersen KT, Schiotz PO. Mast cells and atopic dermatitis. Stereological quantification of mast cells in atopic dermatitis and normal skin. *Arch Dermatol Res* 1997;289:256-260.
112. Sugiura K, Omoto M, Hirota Y, Danno K, Uehara M. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1997;289:125-31.
113. Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. *Virchows Arch* 1998;432:363-70.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren, insanlara hoşgörü yaklaşımı ile iyi bir örnek oluşturan değerli hocam, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Şaduman Balaban Adım'a teşekkürlerimi sunarım.

Patoloji Bilim Dalı'nda eğitim aldığım süre boyunca klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan Prof. Dr. Şahsine Tolunay, Prof. Dr. Ömer Yerci, Prof. Dr. Sema Baykara, Prof. Dr. Gülaydan Filiz, Doç. Dr. Ulviye Yalçinkaya, Doç. Dr. Elif Ülker Akyıldız, Yrd. Doç. Dr. Hülya Öztürk Nazlıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Özlem Saraydaroğlu, Uz. Dr. Berna Aytaç, Uz. Dr. Nesrin Uğraş, Uz. Dr. Fatma Öz Atalay, Uz. Dr. Gonca Özgün'e; eğitim süresini birlikte geçirdiğim araştırma görevlisi, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma ve yardımcı personele her türlü yardımları için çok teşekkür ederim.

Mesleki hayatımda hep yanımda olan ve beni destekleyen ailem ve eşime çok teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

Ben Zarema Ferik 22 Eylül 1981 Özbekistanın Kokant şehrinde doğdum. İlkokul birinci sınıfı Özbekistanda bitirdikten sonra, ailemle Ukrayna'ya yerleştim ve ilköğrenimimi burada tamamladım. Lise eğitimimi 1996'da taşındığımız Bursa'da Ertuğrul Gazi lisesinde tamamladım. 1999'da üniversite sınavını kazanarak girdiğim Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2005'te mezun oldum. 2006 Eylül TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim ve 3.5 yaşlarında ikiz çocuk sahibiyim.