



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

YUMUŞAK FİBROM ETYOPATOGENEZİNDE ENDOTELYAL
HÜCRELER, FİBROBLASTLAR, MAST HÜCRELERİ VE DİĞER
İNFLAMATUVAR HÜCRELERİN ROLÜ

Dr. ABDULSELAM TANRİVERDİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. ÜMİT TÜRSEN

MERSİN - 2017



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

YUMUŞAK FİBROM ETYOPATOGENEZİNDE ENDOTELYAL
HÜCRELER, FİBROBLASTLAR, MAST HÜCRELERİ VE DİĞER
İNFLAMATUVAR HÜCRELERİN ROLÜ

Dr. ABDULSELAM TANRİVERDİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. ÜMİT TÜRSEN

MERSİN - 2017

TEŞEKKÜR

Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, tez çalışmamda desteğini esirgemeyen tez danışmanın, değerli hocam Prof.Dr. Ümit TÜRSEN' e,

Eğitimimde emeği geçen, bilimsel bilgi ve birikimi ile yol gösteren, bilimsel anlamda her türlü desteği sağlayan, mesleğimi öğreten, hayata ve geleceğe bizleri hazırlayan değerli hocalarım Prof.Dr. Güliz İKİZOĞLU, Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA, Prof.Dr. Ayşın KÖKTÜRK, Prof.Dr. Kıymet BAZ İNAN, Prof.Dr. Ayça CORDAN YAZICI' ya

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bu güzel çalışma ortamını sağlayan asistan arkadaşlarım Dr. Gamze YANPAR, Dr. Mehmet DEMİREL, Dr. Büşra DENİZ, Dr. Begüm ÜNLÜ, Dr. Nihan YÜKSEL ve ayrı bir parantez açmak istediğim sadece iş arkadaşım değil değerli bir dost olan Dr. Ufuk KAVUZLU' ya

Patoloji Anabilim Dalı'nda verileri toplamamda ve değerlendirmede bana yardımcı olan ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen Doç.Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI'ya

Tez çalışmamda sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Yrd.Doç.Dr. Semra ERDOĞAN'a

Desteğini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime, her zaman bana yardımcı olan, beni destekleyen, yanımda olan çok sevdiğim eşime ve hayatımıza renk katan canım kızıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
1. Derinin Yapısı	9
1.1 Epidermis Tabakası	9
1.2 Dermis Tabakası	9
1.3 Subkutan Yağ Doku	10
2. Derinin Fibröz Tümörler	10
3. Yumuşak Fibrom	12
3.1 Yumuşak Fibrom Epidemiyolojisi	14
3.2 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezi	14
3.2.1 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde Mast Hücresi	15
3.2.2 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde VEGF	16
3.2.3 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde FGF	17
3.2.4 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde CD31	18
3.2.5 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde İnflamatuvar Hücreler	18
3.3. Yumuşak Fibrom Klinik Bulguları	20
3.4 Yumuşak Fibrom Histopatolojisi	20
3.5 Yumuşak Fibrom Tanısı	20
3.6 Yumuşak Fibrom Tedavisi	21
GEREÇ VE YÖNTEM	22
1. Olgu Seçimi	22
2. Araştırma Etik Kurul İzni	22
3. İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği	22
4. Toluidin Boyama Tekniği	23

5. Primer Antikorlar	24
6. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	25
7. İstatistiksel Analiz	25
BULGULAR	
1. Çalışmaya alınan kontrol ve deney gruplarına ait tanımlayıcı bilgiler	26
2. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçları	27
3. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının bFGF sonuçları	27
4. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama sonuçları	28
5. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal boyama sonuçları	30
6. Deney ve kontrol grubunda mast hücrelerinin dağılımı ve ilişkisi	32
7. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçlarının karşılaştırılması	33
8. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının FGF sonuçlarının karşılaştırılması	33
TARTIŞMA	36
SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	59
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	60
TABLolar DİZİNİ	61
EKLER	62
EK-1 Etik Kurul İzni	62

ÖZET

Yumuşak fibromlar en sık görülen bağ dokusu tümörleridir. Genellikle asemptomatik olmasına karşın, çoğu zaman kozmetik nedenlerden dolayı eksize edilmektedir. Etyopatogenezi net olmayıp bununla ilgili yapılan çalışmalarda görüş birliği yoktur.

Çalışmamızda Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D. arşivinde bulunan, histopatolojik olarak yumuşak fibrom tanısı almış 50 hastaya ait dokular ve Ocak 2016-Haziran 2016 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle ampute edilen 34 olguya ait dokuların normal derileri kontrol grubu olarak alındı. Mast hücre sayısı, inflamatuvar hücre sayısı, fibroblast sayısı ve vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), CD31 ekspresyonu değerlendirildi.

Yumuşak fibromlu hasta grubunda Hemetoksilen&Eozin (H&E), VEGF, bFGF ile boyanan fibroblast sayısı ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). H&E ile boyanan lenfosit sayısı ortalamasının yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirlendi ($p<0.003$).

Çalışmamızda yumuşak fibromlarda artan lenfosit sayısının ve fibroblastlarda VEGF, bFGF ekspresyonunun etyopatogeneizde önemli faktör olabileceği kanaatine vardık. Ayrıntılı ve geniş hastaları içeren bizim yaptığımız gibi yeni çalışmalar sonucunda etyopatogenezin daha iyi anlaşılabilceğini, bu şekilde yumuşal fibromun önlenebileceğini ve hatta medikal tedavisinde yeni seçenekler bulmamızı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Yumuşak fibrom, fibroblast, VEGF, bFGF, CD31

ABSTRACT

The role of endothelial of cells, fibroblasts and mast cells in soft fibroma etiopathogenesis

Soft fibromas are the most common connective tissue tumors. Although the soft fibromas are asymptomatic, the patients prefer to get excision of them due to cosmetic reasons. The pathogenesis of this tumour is still unclear, there is not a consensus of authors about the pathogenesis.

In our study, we have evaluated the medical records of 50 patients who admitted to our hospital in between january 2011-december 2013 and had soft fibroma diagnosis proved by histopathological examination by Mersin University medical school pathology department. The control group of this study is consist of 34 cases who have gotten amputated tissue for several reasons in between january 2016-june 2016 and had a normal skin tissue diagnosis confirmed by histopathological examination. We have evaluated the number of mast cells, inflammatory cells, fibroblasts and the expression of Vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), CD31.

Hematoxylin&Eosin (H&E), VEGF, bFGF was found higher than the control group. This difference in staining was found statistically significant ($p<0.001$). The number of lymphocytes which is stained with H&E was found higher than the control group. This difference in staining was found statistically significant ($p<0.003$).

In our study, we concluded that the number of lymphocytes increased in soft fibroma and the expression of VEGF, bFGF in fibroblasts may be an important factor in etiopathogenesis. The studies with larger patient groups and detailed records, may help to clear the etiyopathogenesis, prevent the development of skin tags and create new options in the treatment.

Keywords: Soft fibroma, fibroblast, VEGF, bFGF, CD31

GİRİŞ VE AMAÇ

Yumuşak fibromlar (YF) yaygın görülen, dermisin benign yumuşak bağ doku tümörleridir. Deri renginden koyu kahverengine kadar değişen saplı ya da sapsız papillomlar şeklinde görülür¹. Boyutları genellikle 1 milimetre (mm) -1 santimetre (cm) arasında değişirken, ancak 5 cm çap gibi daha büyük olan lezyonlar da bildirilmiştir². Göz çevresinde, boyun, koltukaltı ve daha az olarak gövde ve kasıklarda yerleşirler³. Yumuşak fibromlar özellikle orta yaş ve ileri yaşlarda yaygındır, insidansı % 46 -% 50 arasında değişir ve yaşla birlikte artar. Erkeklerde ve kadınlarda benzer oranlarda görülür¹. Yumuşak fibromların genellikle friksiyon, obezite, diyabet, insülin direnci, hormonal bozukluklar, artmış mast hücre sayısı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar olmasına rağmen, bu faktörlerin YF etyopatogenezinde nasıl rol oynadıkları net değildir⁴.

Yumuşak fibromlar histopatolojik olarak gevşek kollajen liflerden ve dilate kan damarlarından oluşur. Oluşumundaki esas patogenez fibroblast proliferasyonu ve epidermal hiperplazidir. Dermiste hafif düzeyde kronik inflamasyon görülür⁵⁻⁷. Mast hücreleri kan damarları ve deri ekleriyle ilişkili olarak dermiste bulunur⁸. Mast hücrelerinden salınan interlökin (İL), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), histamin, bFGF, trombositlerce salınan büyüme faktörü (PDGF) ve triptaz doğrudan veya dolaylı olarak fibroblastların büyüme, farklılaşma ve kollajen birikimini uyarmaktadır. Bununla beraber keratinosit proliferasyonunu stimüle etmekte ve epidermal akantoziste rol oynamaktadırlar⁹. Bazik fibroblast büyüme faktörü dermal fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri ve melanositlerin büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan çok işlevli bir polipeptittir. Mitojenik ve anjiyojenik özelliklerinden dolayı doku yenilenmesi, yara iyileşmesi, neovaskülarizasyon ve tümör gelişimine katkıda bulunur¹⁰. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF); vasküler-lenfatik endotelial hücrelerde, makrofajlarda, monositlerde, hematopoetik kök hücrelerde, megakaryositlerde ve nöronal hücrelerde reseptörleri vardır. Özellikle yara iyileşmesi sırasında trombositler, fibroblastlar, keratinositler, makrofajlar VEGF sentezleyerek endoteli uyarır^{11,12}. Vasküler endotelial hücreler için belirteç olan CD31 hücre adezyonunda, lökosit migrasyonunda, trombosit ve T hücre aktivasyonunda, hücre apoptozisinin inhibisyonunda,

endotel hücrelerinin etkileşiminde, vasküler geçirgenlikte ve anjiyogenezisin düzenlenmesinde rol oynar^{13,14}.

Bu çalışmamızda yumuşak fibrom tanısı alan doku materyalleri ile amputasyon olmuş olgulara ait normal deriye ait dokularda mast hücre sayısı, inflamatuvar hücre sayısı (eozinofil, nötrofil, lenfosit), damar sayısı, fibroblast sayısı ve sitokinlerden VEGF, bFGF, CD31 ekspresyonu, YF etyopatogenezine ve yeni tedavi yöntemlerine katkıda bulunması amacıyla karşılaştırıldı.



GENEL BİLGİLER

1. Derinin Yapısı

Deri insan vücudunun en geniş organıdır. Erişkinlerde ortalama 1.75 m² dir. Deri kıl, tırnak, bezler ve özel duyu hücreler gibi çeşitli adneksiyal yapılar içerir. Bunların görevi koruma, vücut hemostazı ve duyu iletimini sağlamaktır¹⁵. Deri üç tabakadan oluşur ve bu tabakalar epidermis, dermis ve subkutan yağ dokusundan oluşur. Bu tabakaların kalınlıkları buldukları yere göre belirgin farklılık gösterir. Epidermis, yaklaşık 1.5 mm kalınlığıyla avuç içleri ve ayak tabanlarında en fazla kalın bulunmaktadır. Göz kapağı, 0.1 mm kalınlıkla epiderminin en ince olduğu yerdir. Dermis, sırtta en kalın olup, bu kalınlık üzerindeki epiderminin 30-40 katı kadar olabilmektedir. Subkutan yağ dokusu ise göbek ve kalçalarda bol miktarlarda bulunurken, sternum üstünde ve burunda oldukça azdır¹⁶.

1.1 Epidermis Tabakası

Diferansiye çok katlı skuamoz epitelden meydana gelir. Majör hücrelerini % 95 oranında bazal membrandan hücre yüzeyine doğru göç eden keratinositler oluşturmaktadır. Keratinositler ektodermal kökenlidir ve aynı zamanda kıl ve tırnakların yapısını oluşturan keratini üretirler. Keratinositler bFGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin üretiminden sorumludurlar. Bu büyüme faktörleri keratinositlerin ve diğer bazı hücrelerin proliferasyonunda ve migrasyonunda rol oynar. Derinin epidermal tabakası kısmında, stratum spinosumda bulunan Langerhans hücreleri mezoderm kökenlidir ve kemik iliğinde üretilir. Melanositler epiderminin pigment üreten hücreleri olup, bazal tabakada bulunur ve nöral krest kökenlidir¹⁶⁻¹⁸.

1.2 Dermis Tabakası

Kökenini nöral kristadan alan sinirler dışında tüm mezoderm bileşenleri mezoderm kökenlidir. Papiller ve retiküler dermisten meydana gelmektedir. Dermisin ana bileşeni kollajendir ve derinin kuru ağırlığının %70' ini oluşturur. Tip 1 kollajen derinin ana bileşenidir ve fibroblastlar tarafından prokollajen olarak sentezlenir. Mezoderm kökenli olan fibroblastlar esnekliğin

korunmasında görevli olan elastik lifleri, ayrıca glikozaminglikanlardan ve mukopolisakaritlerden oluşan ara maddesini de sentezler. Dermiste bulunan mast hücreleri granüller içeren hücreler olup, hücre zarında IgE reseptörleri bulunur ve toluidin boyası ile mor boyanır. Özellikle anaflakside rol oynar. Histamin, triptaz, kimaz ve lökotrien gibi medyatörler salgılar^{16,18}.

1.3 Subkutan Yağ Doku

Fibröz septumlarla bölünmüş yağ dokusundan oluşur. Hücreler fazla miktarda yağ içerirler ve hücre içindeki çekirdeği sitoplazmik zara doğru iterler. Böylece hücreler fuziform bir şekil alır¹⁸.

2. Derinin Fibröz Tümörleri

Fibroblast ve varyantlarından gelişen mezenşimal tümörlerdir. Histopatolojik incelemelerinde fibroblast proliferasyonu dışında kollajen ve elastin de artmaktadır. Fibroblastlar kollajen, elastin ve dermal müsin üretirler. Fagositoz yapabilen fibroblastlardan gelişenlere fibrohistiyositik tümörler adı verilmektedir. Fibröz tümörler şu şekilde sınıflandırılabilir¹;

A- Benign fibröz tümörler: Tablo 1'de gösterilmiştir.

B- Malign fibröz tümörler

➤ Fibrosarkom

C- Benign fibrohistiyositik tümörler

➤ Fibröz papül

➤ Dermatofibrom

➤ Retikülo-histiyositom

➤ Ksantogranülom

D- Malign fibrohistiyositik tümörler

➤ Atipik fibrosarkom

➤ Dermatofibrosarkoma protuberans

➤ Malign fibröz histiyositom

Tablo 1. Bening fibröz tümörlerin sınıflandırılması¹⁹⁻²¹

Benign fibröz tümörler	Tanım
Yumuşak Fibrom	En sık görülen mezenşimal tümörlerdir. Histolojik olarak dilate kan damarı, fibroblast ve kollajen liflerden zengindir.
Edinsel dijital fibrom	En sık parmaklara yerleşip, kan damarları ile sarılmış kalın kollajen bantlardan oluşur.
İnfant fibröz hamartom	Ağrısız, soliter, deri renginde subkutan nodül şeklinde görülür.
İnfantil dijital fibromatozis	Tek veya çok sayıda sert, eritemli veya deri renginde nodül ile karakterizedir.
Dermatomiyofibrom	Genç kadınlarda daha çok görülen, genellikle omuz, boyun ve aksillada görülen plaklardır.
Desmoid tümörler	Travmaya cevap olarak oluşabilen ve fibromatozis olarak kabul edilen lokal infiltratif tümörlerdir.
Eklem yastıkçığı (Knuckle pads)	Ellerin dorsal yüzünde yerleşen keskin sınırlı, sert kıvamda ve deri renginde papülo-nodüllerle karakterizedir.
Nodüler fasiit	Fibroblast ve miyofibroblastların benign reaktif bir proliferasyonudur. Hızlı büyüyen nodül ile karakterizedir.
Keloid	Reaktif fibröz proliferasyon vardır. Fibroblast aktivitesinde ve kollajen sentizinde artma vardır.

3. Yumuşak Fibrom

Yumuşak fibromlar (YF) sık görülen, dermisten köken alan yumuşak fibrozdaki oluşan benign konnektif doku tümörleridir. Aynı zamanda akrokordon veya skin tags olarak da bilinen YF sıklıkla boyun, koltukaltı ve göz çevresinde daha az olarak gövde ve kasıklarda görülen, deri renginden koyu kahverengine kadar değişen saplı ya da sapsız papillomlardır^{22,23,24} (resim 1-2-3).



Resim 1. Göz kapağında yumuşak fibrom



Resim 2. Boyunda yaygın yumuşak fibromlar



Resim 3. Gövdede üzerinde hiperkeratoz olan büyük çaplı yumuşak fibrom

3.1 Yumuşak Fibrom Epidemiyolojisi

Yumuşak fibromlar sık görülen, insidansı genel populasyonda % 46 olarak bulunan bir benign tümördür. Beşinci dekattan itibaren YF' ların sıklığı artmaktadır. Yetmişli yaşlardaki insidansı % 59' dur. Erkek ve kadınlarda eşit oranlarda görülmektedir^{21,25}.

3.2 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezi

Etyolojisi halen bilinmemekle beraber çeşitli çalışmalarda obezite, diyabet, dislipidemi, hiperinsülinemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, hormonal dengesizlikler, friksiyon, gebelik, akromegali, bağırsak polipleri, organ nakli, artmış mast hücre sayısı, kan leptin düzeyi, artan androjen ve östrojen reseptörleri ve çeşitli sendromlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{7,26-28}.

Yumuşak fibromların kadınlarda gebelik ve menapoz olmak üzere iki dönemde arttığı görülmüş olup, gebelikte artan östradiol keratinosit ve fibroblast proliferasyonunu indüklemektedir. Menapozda artan androjen ise keratinosit proliferasyonunu uyarır ve fibroblast aktivitesini düzenler²⁹. Obez insanlarda friksiyona ve periferik östrojen seviyesinde artışa bağlı olarak YF sayısı artabilir^{20,31}. Serum leptin düzeylerinin vücut kitle indeksi ve yağ kütlesi ile güçlü ilişki düzeyi saptanmış olup, obezitede arttığı görülmüştür³⁰. Leptinin keratinositler ve fibroblastlar üzerinde proliferatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Yumuşak fibromlu bireylerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum leptin düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca leptin seviyesi küçük YF' u olanlarda büyük YF' u olanlara göre serum daha yüksek bulunmuştur^{2,27}.

Özellikle multipl YF' lar sıklıkla obezite ve insülininden bağımsız diyabet hastalarında gözlenmektedir. Bunun sebebi ise artan insülin düzeyinin YF' ların üzerinde bulunan IGF-1 reseptörlerini aktive etmesi ve buna bağlı olarak fibroblast proliferasyonunu arttırmasıdır²⁶. YF' u olan hastalarda yüksek total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol bulunduğu dair çalışmalar olup, aynı zamanda sistolik ve diyastolik arter basınç değerleri de anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. YF hastalarında serum AST, ALT, GGT

ve ALP değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş olup, YF ve karaciğer hastalıkları arasında ilişki olabileceğine dair görüşler mevcuttur³². Akromegalide artan IGF-1 ve GH' un YF etyolojisinde rol oynadığı dşnlmektedir. IGF-1 keratinositlerin çoğalmasını uyarırken, GH dermal fibroblast çoğalmasını arttırdığı bulunmuş olup, insülin direnci ve dislipideminin de rolü olabileceği öne srlmřtr³³.

Yumuşak fibrom olgularında HPV' nin nasıl bir rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda HPV tip 6 ve 11 DNA' larına rastlanmış, ama oluşumda rolü net olarak anlařılamamıřtır³⁴. Sürtünmenin veya travmanın mast hücre sayısını arttırabileceğini ve bunun yumuşak fibrom oluşumunu başlatabileceğine dair yayınlar mevcuttur³⁵. Özellikle travma sonrası artan TNF- α düzeyinin önemi belirtilmiştir. Ancak obeziteye bağlı olarak sürtünmenin mast hücre sayısını arttırdığı, bunun da mast hücre sayısıyla korele olmadığı gsterilmiřtir⁶. Mast hücre sayısı artımı, HPV gibi infeksiyonlar ve hiperinsülinemi fibroblast ve keratinositlerin proliferasyonunu indükleyebilir ve epidermal hiperplaziyi arttırabilmektedir⁹. Yumuşak fibromlar nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu, Birt–Hogg-Dube sendromu, Cowden sendromu, nörofibromatozis, tubero skleroz, gastrointestinal sistem ve böbrek tümörleri ile de beraber grlebilmektedir²⁰.

3.2.1 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde Mast hücresi

Mast hücresi kemik iliğinden köken alan dolaşımda progenitör hücre olarak bulunan, olgunlaşma ve farklılaşmaları dokuda gerçekleşen oval veya iğsi şeklinde, merkezinde yuvarlak ya da oval çekirdek bulunan hcrelerdir^{36,37}. Bağ dokusu ve mukoza mast hücresi olmak üzere iki ana tip mast hücresi vardır. Mast hücreleri kan damarları, sinirler ve eklerine yakın olarak bulunur. Normal deride her mm³' te 7.000 kadar mast hücresi bulunur¹⁸. Mast hücreleri solunum yolları, gastrointestinal sistem ve deri gibi vücudun dış ortamlara açıldığı dokularda daha zengindir. Bu nedenle çeşitli allerjenler, patojenler, diğer proinflamatuvar ve toksik maddelere yanıt veren ilk proinflamatuvar hücrelerden biri olması muhtemeldir³⁸. Mast hücreleri kemik iliğinde kök hücre faktörünün (SCF) c-kit reseptörüne bağlanması ve İL-3, İL-4, İL-9 ve İL-10 gibi

sitokinlerin uyarması ile farklılaşması ve proliferasyonu gerçekleştirir³⁹. Mast hücrelerini tanımlamak için toluidin blue, alsiyan blue ve monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Mast hücre granülleri toluidin blue ile mor renkte görülmektedir. Monoklonal antikorlar, direk mast hücre reseptörlerine (yüksek IgE reseptörleri) bağlanır. Granüler proteazlar (triptaz, kimaz ve mast hücre karboksipeptidaz A' sı) mast hücrelerinin belirlenmesinde yararlıdır^{36,40}. Allerjenler serum IgE ile birleşip, mast hücre yüzeyindeki FcεRI reseptörlerine bağlanırlar. Böylece mast hücreleri aktive olur ve lökotrien, prostoglandin, TNF-α, IL-4, IL-5 (eozonofillerin büyüme ve farklılaşmasını uyarır), IL-6, histamin, triptaz ve kimaz gibi nötral proteazlar, bFGF ve PDGF salınır. Histamin vasküler permeabilitede ve adezyonda artış yapar³⁹. Mast hücrelerinden salınan IL, TNA-α, histamin, bFGF, PDGF, triptaz doğrudan veya dolaylı olarak fibroblastların büyüme, farklılaşma ve kollajen birikimini uyarmaktadır. Bununla beraber keratinosit proliferasyonunu stimüle etmekte ve epidermal akantoziste rol oynamaktadırlar⁹. Yumuşak fibromların özellikle friksiyon bölgelerinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Aynı zamanda travmaya sekonder olarak mast hücrelerin erken yanıt olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir³⁵.

3.2.2 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde VEGF

VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, plasental büyüme faktörü (PIGF), VEGF-F olmak üzere glikoprotein yapıda yedi üyeden oluşur⁴¹. VEGF' ye özgü 5 farklı reseptör bulunmaktadır (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, s VEGFR-1 ve s VEGFR-2) ve bunlar tirozin kinaz bağımlı reseptörlerdir⁴². Normal deride ekspresyonu düşük olmasına rağmen, doku hasarının tetiklediği hipoksiyle sentezi hızlı olarak artmaktadır. Hipoksiyle beraber transforming büyüme faktörü(TGF-β1), bFGF ve PDGF-B de VEGF için indükleyicidir. Endotelial hücreler, makrofaj ve aktive T hücreleri tarafından üretilir. Vasküler-lenfatik endotelial hücrelerde, makrofajlarda, monositlerde, hematopoetik kök hücrelerde, megakaryositlerde, nöronal hücrelerde reseptörleri vardır. Özellikle yara iyileşmesi sırasında trombositler, fibroblastlar, keratinositler, makrofajlar VEGF sentezleyerek endoteli uyarır^{11,12}. VEGF-A en etkili proanjyogenik proteindir. Anjyogenezisin ve fizyolojik vaskülogenezisin önemli basamaklarında VEGF sentezinin arttığı görülmüştür. Endotel

hücrelerinin apoptozisini önler. Hematopoetik kök hücreler, monositler ve osteoblastlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak kemotaksiyi ve osteoblastlar üzerinden kemik oluşumunu indükler⁴³.

VEGF-B işlevi belirsizdir. Kardiovasküler gelişimde ve anjiyogeneziste görev almamasına rağmen erişkinlerde normal kalp fonksiyonları için gerekli olduğu gösterilmiştir. Özellikle çizgili kaslardan, miyokarttan ve kahverengi yağ dokusundan önemli oranda eksprese edilir. Bu nedenle görevinin hücrel enerji metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. VEGF-C ve VEGF-D esas olarak lenfogeneziste rol oynar, ama aynı zamanda anjiyogenezisi de uyardığı gösterilmiştir^{43,44}. PlGF arteriyogeneziste rol oynar ve kollateral arter oluşumunu tetikler. Gelecekte tıkaçıcı arter hastalıklarında tedavi edici olarak kullanılabileceği söylenmektedir⁴⁴.

VEGF' ün sinir hücrelerini indüklediği ve astrosit mitozunu uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca nötrofil, monosit, doğal öldürücü hücreler ve mast hücre adezyonuna yardım etmektedir. Tümör hücrelerinin anjiyogenezisine bağlı solid tümörlerin büyüme ve metastazdan sorumludur. Bununla beraber oküler hastalıklarda yeni damar oluşumunda rol oynayıp, romatoid artrit, psöriyazis, kontakt dermatitte de VEGF' ün arttığı gösterilmiştir⁴⁵.

3.2.3 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde FGF

Fibroblast büyüme faktörleri en az 9 heparin bağlanma ünitesi içeren polipeptit yapılu büyüme faktörleridir. En önemli iki üyesi 15 kDa'lık bazik FGF (FGF2) ve asidik FGF (FGF-1)' dir^{46,47}. Bazik FGF asidik FGF' den 30-100 kat daha potanttır. FGF' ler parçalanmadan korunmak için düşük afiniteli heparan sülfat proteoglikanlarına tutunur ve hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanırlar⁴⁸. Bazik FGF ve asidik FGF fibroblastlar, endotelial hücreler, keratinositler üzerinde kuvvetli mitojenik aktiviteye sahiptir⁴⁶. Bazik FGF esas olarak mezenseyal kökenli hücreler tarafından üretilmekle beraber T hücreleri, makrofajlar, granülositler tarafından da üretilmektedir⁴⁹. Bazik FGF hücre proliferasyonu, hücre migrasyonu, vaskülogenezis, hücre diferansiyasyonu ve kök hücre yenilenmesinde rol oynar. Melanositlerin proliferasyonunda ve farklılaşmasında bununla beraber

epidermiste subrabazal keratinositlerin morfogenezinde ve epidermal kalınlaşmada etkilidir. Ayrıca bFGF' nin doku tamiri, anjiogenezis, kemik gelişimi ve nörojenerasyonda da önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bazik FGF' nin anjiogenezisi uyarmasına bağlı olarak yara iyileşmesinde ve tümör gelişiminde de etkisi vardır^{50,51}.

3.2.4 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde CD31

CD31 (PECAM) immünglobülin süper ailesine ait 130 kda' luk bir transmembran glikoproteinidir¹³. CD31 endotelial hücrelerden, trombositlerden, nötrofilik granüositlerden, monositlerden ve bazı T hücre tiplerinden ekspres edilir^{13,52}. Gelişmekte olan ve olgunlaşmış vasküler endotelial hücrelerden ekspres edildiği için, CD31 vasküler endotelial hücreler için belirteç olarak kullanılmaktadır¹³. CD31 hücre adezyonunda, sinyal iletiminde, lökosit migrasyonunda, trombosit ve T hücre aktivasyonunda, hücre apoptozisinin inhibisyonunda, endotel hücrelerinin etkileşiminde, vasküler geçirgenlikte ve anjiyogenezisin düzenlenmesinde rol oynar^{13,53}.

CD31' in ateroskleroz, lösemi gibi birçok hastalıkta ve aynı zamanda oral hemanjiyom, piyogenik granülom gibi etyolojisinde anjiyogenezisin önemli olduğu durumlarda rol oynadığı gösterilmiştir¹³.

3.2.5 Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde İnflamatuvar Hücreler

Bu hücreler granüositler (eozinofil, nötrofil, bazofil), monosit, makrofaj, lenfosit ve seyrek olarak plazma hücrelerinden oluşur. Granüositler ve monositler yalnız kemik iliğinde oluşur, lenfositler ve plazma hücreleri ise esas olarak lenfoid dokularda ve kemik iliğinde üretilir⁵⁴. Özellikle inflamatuvar dermatozlarda dermis ve epidermise infiltrasyonları gözlenmektedir. Normal deride derinin bağışıklık sistemine bağlı olarak bu hücreler düşük miktarda bulunmaktadır³⁶.

Eozinofil, sitoplazmasında eozinofilik granüller ve karakteristik bilobüle nükleus içerir. Rutin boyama yöntemleri ile bu granüller gösterilebilir³⁶. Kemik iliğinden salınımları özellikle IL-5 ve eotaksin ile regüle edilir. IL-16, VEGF,

eotaksin, Platalet aktive edici faktör (PAF) gibi sitokinler ve kemokinler ile eozinofil migrasyonu ve kemotaksisi indüklenir⁵⁵.

Nötrofil, bu hücreler kandaki lökositlerin % 60-70 'ini oluşturur. Çapları 12-15 mikrometre (kan yaymalarında) olup ince kromatin iplikleri ile başlanan 2-5 loplulu bir çekirdek içerirler. İki tip granül bulunmaktadır. Daha çok bulunan özgül granüller pembe boyanan ufak granüllerdir. Azurofilik granüller ise daha az sayıda bulunan kırmızı-mor boyanan büyük granüllerdir^{56,57}. Nötrofiller normalde deride bulunmamakla beraber dermatit, infeksiyon, ürtiker, vaskülit, nötrofilik dermatoz ve inflamatuvar dermatozlarda deride görülebilmektedir³⁶.

Lenfositler, T ve B lenfositler olarak 2' ye ayrılırlar. Lenfositlerden 6-8 mikrometre arasında olanlar küçük lenfositler, 18 mikrometreden büyük olanlar büyük lenfositler olarak kabul edilir. Baskın olan küçük lenfositlerin çekirdekleri yuvarlaktır ve bazen çentikli olabilirler. Boyanmalarda koyu görülür. Sitoplazmaları çok azdır ve yayma preparatlarında çekirdeği çevreleyen ince kenar halinde görülür. Hafif bazofiliktir ve boyanmış yaymalarda açık mavi renk alır. Birçok azurofilik granül içermektedir. Çeşitli inflamatuvar olaylarda dermiste T hücreleri bulunmaktadır. T lenfositlerinin epidermise göçü, keratinositleri etkileyerek spangiozis ve apoptozis gibi bazı patolojik değişikliklere yol açmaktadır^{36,57}.

Fibroblast, dermiste bulunan mezenşimal hücrelerden gelişir. Aktif fibroblastlar çoğunlukla kollajen demetlerinin yakınında ve bunların uzun eksenine paralel olarak yerleşirler. Özellikle hücrenin aktif olarak ara madde (matriks) bileşenlerini ve fibrilleri ürettiği durumlarda (büyüme sürecinde ve yara iyileşmesinde), mikroskop ile incelendiğinde iyi gelişmiş Golgi aygıtı ve granüllü endoplazmik retikulum keseleri göze çarpar⁵⁸. Etkilerini salgıladıkları otokrin ve parakrin etkileri olan sitokin ve büyüme faktörleri ile gösterirler. Bu salgıladıkları faktörler arasında TGF, FGF, İL-1 ve İL-6 bulunmaktadır. Bu otokrin ve parakrin etkiler arasında fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, keratinositlerin büyümesi ve farklılaşması, neovaskülarizasyon, lenfanjiyogenez, deri hemostazı ve yara iyileşmesi yer almaktadır^{36,59}.

3.3 Yumuşak Fibrom Klinik Bulguları

Yumuşak fibromlar deri renginden kahverengine değişen, toplu iğne başından büyük çaplara kadar olan, sıklıkla boyun, göz kapağı, koltuk altı ve majör fleksural bölgelerde bulunan yumuşak, yuvarlak veya irregüler saplı ya da sapsız benign fibröz doku lezyonlarıdır^{2,30}. Boyutları genellikle 1 mm - 1 cm arasında değişmektedir. Ancak 5 cm çap gibi daha büyük olan lezyonlar da bildirilmiştir². Genellikle asemptomatik olmasına karşın, elbiselerin ve takıların irritasyonuna bağlı kaşıntı hissi ve YF' ların inflamasyon, torsiyon ve infarktına bağlı ağrı oluşabilir. Boyutu 1-2 mm gibi olanlar çoğunlukla koltuk altı ve inguinal bölgelerde, filiform büyük papüller herhangi bir yerde, daha büyük olanlar ise genellikle gövde alt kısmında bulunabilir²⁰.

3.4 Yumuşak Fibrom Histopatolojisi

Epidermiste yer yer hafif papillamatozis, hafiften orta düzeyde değişen akantoz gösteren filiform görünüm göze çarpmaktadır. Konnektif dokudan oluşan sap kısmı gevşek kollajen liflerden ve eritrositlerle dolu çok sayıda dilate kapillerden oluşur⁶⁰. Bazal keratinositlerde artmış melanin pigmenti olabilir. Deri ekleri genellikle yoktur²⁰. Olguların % 30' unda nevüs hücreleri bulunabilirken, bu durum YF' ların gerilemekte olan melanositik nevüs olduğuna işaret edebilmektedir. Büyük saplı olanlar, merkezinde matür yağ hücreleri içermektedir. Bazı durumlarda yağ hücreleri belirgindir ve lezyonlar lipofibrom olarak adlandırılır^{20,60}.

3.5 Yumuşak Fibrom Tanısı

Yumuşak fibromlar benign konnektif doku tümörleridir³⁵. Klinik bulgular tanı için yeterli olmasına karşın, hiperpigmente ve inflame lezyonlarda ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme gerekebilmektedir²⁰. Klinik olarak sıklıkla intradermal melanositik nevüs, saplı nörofibromlar, premalign fibroepitelyal tümör, seboreik keratoz, genital ya da genital olmayan verrüler, hamartomlar ile karışabilir⁶¹. Histolojik olarak ise ayırıcı tanıda seboreik keratoz, anjiyofibrom, intradermal nevüs ve yüzeysel lipomatöz nevüs öncelikli olarak düşünülmelidir²¹.

3.6 Yumuşak Fibrom Tedavisi

Yumuşak fibromlar genellikle kozmetik problem oluşturmaktadır. Kozmetik nedenlerle, irritasyon oluşan lezyonlarda ve torsiyona bağlı nekroz gelişenlerde tedavi gereklidir²⁰. Birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar arasında kriyoterapi, eksizyon, ligasyon ve elektrokoter öncelikli tedavi seçenekleridir. Yaygın olanlarda hangisinin uygulanacağına karar vermek zordur. Lokal anestezi ile eksizyon ve lokal anestezi ile eksizyon işlemlerinin ikisi de belirli derecede ağrıya sebep olmaktadır. Etil klorit uygulaması sonrası küçük makas veya küçük forseps ile eksizyonla hızlı ve ağrısız tedavi sağlanabilir⁶². Saplı lezyonların bir bistüri ile veya makas ile eksize edilmesi ve kanama kontrolü için alüminyum klorit atuşmanının yapılması sık uygulanan bir yöntemdir²⁰.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Olgu Seçimi

Çalışmamızda Ocak 2011 - Aralık 2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi retrospesfik olarak taranarak bulunan, histopatolojik olarak yumuşak fibrom tanısı almış olgulara ait Hematoksilen & Eosin ile boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi ve boyamalar için doku yeterliliği sağlanan 50 hastaya ait tümör dokuları ve Ocak 2016- Haziran 2016 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle ampute edilen 34 olguya ait dokuların normal derileri kontrol grubu olarak alındı. Her iki gruba ait hastaların klinik bilgileri (yaş ve cinsiyet), YF' lu hastaların tümör lokalizasyon verileri hastanemiz bilgisayar sisteminden sağlandı, YF' lar lokalizasyonlarına göre göz-boyun-aksilla ve gövde-bacak olmak üzere gruplandırıldı. Ayrıca % 10' luk formalinde fikse edilmiş parafin bloklar H&E ile standart tekniklerle boyandı. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi için 4 mikrometrelik kesitler alındı. İmmünohistokimyasal boyama için VEGF, bFGF ve CD31 kitleri ve histokimyasal olarak da Toluidine blue kullanıldı.

2. Araştırma Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nda 25/08/2016 tarihinde 2016/291 no' lu karar ile izin alınmıştır (Bkz. EK-1).

3. İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği

İmmünohistokimyasal boyama tekniği aşamaları aşağıdaki şekilde uygulanmıştır.

1- Parafin bloklardan poly-L-Lysin' li lamlara 4µm' lik kesitler alındı.

2- Deparafinizasyon işlemi için kesitler 60 derecelik etüvde 120 dakika (dk) bekletildi ve etüvden alınan kesitler her birinde 10' ar dk olmak üzere 3 ayrı ksilolden geçirildi.

3- Absolü alkolde 5dk, %96' lık alkolde 5 dk, %70' lik alkolde 5 dk olacak şekilde alkolden geçirilerek rehidrate edilen kesitler distile suda ve pH 7.2 fosfat tuzu tamponunda (PBS) 12' şer dk olacak şekilde yıkandı.

4- Antijen retviral amacıyla; VEGF, bFGF,CD31 antikorları için hazırlanan kesitler Ph=6, sitrat tampon solüsyon (1/10) ve pH=8 EDTA solüsyonu (1/10)içinde mikrodalga fırına yerleştirilerek 7 dk yüksek ısıda, 5 dk orta yüksek ısıda, 5 dk orta ısıda bekletildi.

5- Preparatlar oda sıcaklığında 20 dk bekletildikten sonra PBS' de yıkandı.

6- Dokuların etrafı doku sınırlama kalemi (PAP Pen) ile çizildi.

7- Dokuda endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3' lük hidrojen peroksit damlatılıp 10 dk bekletildi ve dokular primer antikor için uygun duruma getirildi.

8- Dokular tekrar PBS ile yıkandı. Ardından chamber' a yerleştirildi, üzerine VEGF, bFGF, CD31 primer antikorları damlatıldı, nemli ortam sağlanması için chamber zeminine kaynamış su konup kapağı kapatılarak 90 dk bekletildi.

9- Kesitler PBS' de 5 dk yıkandı ve bağlanmamış antikorlar yıkandı.

10- Kesitlere bağlayıcı biotinize sekonder antikor damlatıldı ve 10 dk beklendi.

11- Kesitler PBS' de 5 dk yıkandı.

12- Kesitler üzerine Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatılarak 10 dk bekletildi.

13- Kesitler PBS' de 5 dk yıkandı.

14- Peroksidaz aktivitesini göstermek için kromojen olarak AEC substrat solüsyonu kesitler üzerine damlatıldı, 10 dk beklendi ve sonra kesitler distile suda yıkandı. Tüm kesitlerde zıt boyama sağlamak için Mayer hematoksilen kullanıldı. Akan çeşme suyunda yıkandıktan sonra sırasıyla %70' lik, %90' lık ve %96' lık etil alkollerden ve ksilolden geçirilerek şeffaflaşması sağlandı.

15- Entellan ile kapatıldı.

4. Toluidin Blue Boyama Tekniği

Toluidin Blue boyama tekniği aşamaları aşağıdaki şekilde uygulanmıştır.

1-Parafin bloklardan poly-L-Lysin' li lamlara 4 µm' lik kesitler alındı.

2- Deparafinizasyon işlemi için kesitler 60 derecelik etüvde 120 dakika (dk) bekletildi ve etüvden alınan kesitler her birinde 10' ar dk olmak üzere 3 ayrı ksilolden geçirildi.

3- Distile suda 5 dk yıkandı

4- Kesitler deparafinize ve dehidrate edilerek distile su aşamasına gelindi

5- Kesitler distile suda çalkalandı.

6- Kesitler %95 ve absolü alkol ile dehidrate edildi.

7- Kesitler ksilen ile şeffaflandırılıp, kapatıldı.

5. Primer Antikorlar

➤ VEGF

Dolüsyon:1/30

Lot: 1526P1305F

Üretici firma: Neomarkers. USA

➤ bFGF

Dolüsyon:1/50

Lot: A3004

Üretici firma: Santa gruz. Biotechnology. USA

➤ CD31

Dolüsyon: 1/10

Klon: Jc/70A

Üretici firma: Santa gruz. Biotechnology. USA

6. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Örneklerde mast hücreleri OS El Safoury ve arkadaşlarının²³, immünohistokimyasal değerlendirme Distler O. ve arkadaşlarının⁶³ ve Yadaw A. ve arkadaşlarının⁶⁴ çalışmasına göre modifiye edilerek ışık mikroskopunda iki patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Örnekler, subepitelyal alanda en yoğun bölge seçilerek hem H&E kesitlerde hem de immünohistokimya boyalı preparatlarda endotelial hücreler, fibroblastlar ve eozinofil, lenfosit, nötrofil içeren inflamatuvar hücreler, histokimyasal olarak mast hücre sayımı şeklinde gerçekleştirildi. Hücre sayımları; x100 ve x400 olmak üzere 5 büyük büyütme alanında VEGF ve FGF ile boyanan fibroblastlar ve inflamasyonun en yoğun olduğu alanlarda inflamatuvar hücrelerin sayımı ve boyanma olup olmadığı, subepitelyal alanda damarlanmanın en yoğun olan odaklarda H&E kesitlerde ve CD31 ile damar sayımı, VEGF ve bFGF ile boyanan kapiller damarlardaki endotel hücrelerde boyanma olup olmadığı şeklinde gerçekleştirildi. Ayrıca subepitelyal mast hücrelerinin en yoğun olduğu alanlarda x400 büyük büyütme alanında Toluidine Blue histokimya boyası ile boyanan mast hücre sayımı gerçekleştirildi. Değerlendirme sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

7. İstatistiksel Analiz

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Sürekli ölçümlere ait grup karşılaştırmaları Student t testi ile yapılmıştır. Ayrıca, görülme yerlerine göre mast sayıları arasındaki farklılıklar One Way ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği için Levene testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson ki-kare ve Likelihood Ratio ki-kare testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

BULGULAR

1. Çalışmaya alınan kontrol ve deney gruplarına ait tanımlayıcı bilgiler

Çalışmaya 50 (%59.5) deney ve 34 (%40.5) kontrol olmak üzere 84 birey dâhil edilmiştir. Yumuşak fibrom tanılı hastalardan alınan biyopsi materyalleri % 50' si gövde, % 20'si göz, % 18' si boyun bölgesinde ve % 10' u aksillada görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 51.7±??, kadın sayısı 33 (%39.2) ve erkek sayısı ise 51 (%60.8) idi. Yumuşak fibromların 25' i (%50.0) gövdede, 10' u (%20.0) gözde ve 9' u boyunda (%18.0) görülmekteydi. Bunlara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı bilgiler

Parametreler	Deney		Kontrol		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde*
Cinsiyet						
Kadın	24	72.7	9	27.3	33	39.2
Erkek	26	50.9	25	49.1	51	60.8
Görülme yeri						
Göz	10	20.0				
Boyun	9	18.0				
Aksilla	5	10.0				
Gövde	25	50.0				
Bacak	1	2.0				
Toplam	50	100.0				

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

2. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçları

VEGF ile boyama sonucunda çalışmaya alınan deney grubundaki 50 kişi (%59.5) ve kontrol grubundaki 34 kişinin (%40.5) endotel hücrelerinde boyanma gözlemlendi. VEGF ile boyamada çalışmaya alınan 75 kişide (%89.3) inflamatuvar hücrelerde boyanma mevcutken, 9 hastada inflamatuvar hücrelerde boyanma olmadı. İnflamatuvar hücrelerde boyanma pozitif çıkanlardan 46' sı (%61.4) deney grubunda ve 29' u (%38.6) ise kontrol grubundaydı. VEGF ile boyanma olmayan 4 kişi (%44.4) deney grubunda, 5 kişi (%55.6) ise kontrol grubundaydı. VEGF ile boyama sonucunda çalışmaya alınan deney grubundaki 50 kişi (%59.5) ve kontrol grubundaki 34 kişinin (%40.5) fibroblast hücrelerinde boyanma gözlemlendi. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçları

Parametreler	Deney		Kontrol		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde*
VEGF-Endo +	50	59.5	34	40.5	84	100.0
VEGF-Inf +	46	61.4	29	38.6	75	89.3
VEGF-Inf -	4	44.4	5	55.6	9	10.7
VEGF-Fibr +	50	59.5	34	40.5	84	100.0

*Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

3. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının bFGF sonuçları

bFGF ile boyamada çalışmaya alınan 82 kişide (%97.6) endotel hücrelerde boyanma olurken, 2 hastada endotel hücrelerde boyanma olmadı. Endotel hücrelerde boyanma pozitif çıkanların 49' u (%59.8) deney grubunda ve 33' ü (%40.2) kontrol grubundaydı. FGF2 ile boyanma olmayan 1 kişi (%50) deney grubunda, 1 kişi (%50) ise kontrol grubundaydı. bFGF ile boyamada çalışmaya alınan 63 kişide (%75) inflamatuvar hücrelerde boyanma mevcut iken 21 (%25) hastada inflamatuvar hücrelerde boyanma olmadı. İnflamatuvar hücrelerde boyanma pozitif çıkanlardan, 39 kişi (%62) deney grubunda ve 24

kişi (%38) ise kontrol grubundaydı. bFGF ile boyanma olmayan 11 kişi (%52.4) deney grubunda, 10 kişi (%47.6) ise kontrol grubundaydı. bFGF ile boyamada çalışmaya alınan 83 kişide (%98.8) fibroblast hücrelerinde boyanma olurken, 1 kişide (%1.2) fibroblast hücrelerinde boyanma olmadı. Fibroblast hücrelerinde boyanma pozitif çıkanların 50 kişi (%60.2) deney grubunda ve 33 kişi (%39.8) ise kontrol grubundaydı. bFGF ile boyanma olmayan 1 kişi ise kontrol grubundaydı. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının FGF-2 sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının FGF-2 sonuçları

Parametreler	Deney		Kontrol		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde*
bFGF-End +	49	59.8	33	40.2	82	97.6
bFGF-End -	1	50.0	1	50.0	2	2.4
bFGF-Inf +	39	62.0	24	38.0	63	75
bFGF-Inf -	11	52.4	10	47.6	21	25
bFGF-Fibr +	50	60.2	33	39.8	83	98.8
bFGF-Fibr -	0	0.0	1	100.0	1	1.2

*Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

4. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama sonuçları

Deney grubunun H&E ile boyanan damar sayısı ortalamasının kontrol grubu H&E ile boyanan damar sayısı ortalamasından yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.592$).

Deney grubunun H&E ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasının kontrol grubu H&E ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasından yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.001$).

Deney grubunun H&E ile boyanan lenfosit sayısı ortalamasının kontrol grubu H&E ile boyanan lenfosit sayısı ortalamasından yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.003$).

H&E-boyaması ile nötrofil sayılarının ortalaması kontrol grubunda deney grubuna göre daha yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.005$). H&E-ile eozinofil sayılarının ortalaması deney grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.005$). Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının H&E boyama sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının H&E boyama sonuçları

Parametre	Deney (n=50)	Kontrol (n=34)	p
H&E-Dmr	44,16 ± 22,86	41,32 ± 24,86	0,592
H&E-Fbr	170,20±68,288	88,53±67,672	<0,001
H&E-Lnf	67,64±72,770	29,85±39,305	0,003
H&E-Notrf	7,32±15,865	10,62±27,413	0,488
H&E-Eoz	6,84±9,498	4,59±11,621	0,333

5. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal boyama sonuçları

Deney grubunun bFGF ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasının kontrol grubu bFGF ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasından yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($p<0.001$). Deney grubunun VEGF ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasının kontrol grubu VEGF ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasından yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($p<0.001$). Deney grubunda CD 31 ve mast hücre sayılarının ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p>0.005$). Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal boyama sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal boyama sonuçları

Parametre	Deney (n=50)	Kontrol (n=34)	p
CD31dm	39,94±16,90	32,71±26,35	0,129
bFGFfb	132,64±55,189	57,91±55,089	<0,001
VEGFfb	150,90±62,112	53,91±41,381	<0,001
M-Sayısı	34,44±18,123	34,12±45,427	0,964

6. Deney ve kontrol grubunda mast hücrelerinin dağılımı ve ilişkisi

Deney grubunda bulunan kadın ve erkeklerin mast sayılarına göre karşılaştırmalar yapıldığında, cinsiyetler bazında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p=0.728$). Kadınlardaki mast sayısı ortalaması, 33.5 ± 19.2 , erkeklerde ise 35.3 ± 17.5 olarak hesaplanmış ve aradaki bu farklılığın tesadüfen ileri geldiği belirlenmiştir ($p>0.005$). Yaş ile mast sayısı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($r=-0.098$, $p=0.500$).

Görölme yerlerine göre mast sayıları arasındaki farklılıklar incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,671$). Görölme yerlerine göre ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Görölme yerlerine mast hücre sayısının dağılımı

Görölme yeri	Sayı	Ortalama	p
Göz	10	34.90±17.65	0.671
Boyun	9	32.78±15.69	
Aksilla	5	30.80±23.31	
Gövde	25	36.56±18.64	
Bacak	1	10.00	
Toplam	50	34.44±18.12	

Görölme yerleri gruplamasına göre mast sayıları arasındaki farklılıklar incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,660$). Görölme yerleri gruplamasına göre ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Görölme yerleri gruplamasına göre mast hücre sayısının dağılımı

Görölme yeri	Sayı	Ortalama	p
Göz-boyun ve aksilla	24	33.25±17.46	0.660
Gövde ve bacak	26	35.54±18.99	

7. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçlarının karşılaştırılması

Deney grubunda VEGF ile boyanan inflamatuvar hücre yüzdesi, kontrol grubunda VEGF ile boyanan inflamatuvar hücre yüzdesinden daha yüksekti ancak aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.475$). Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçlarının karşılaştırılmasına ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri Tablo 9’ da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçlarının karşılaştırılması

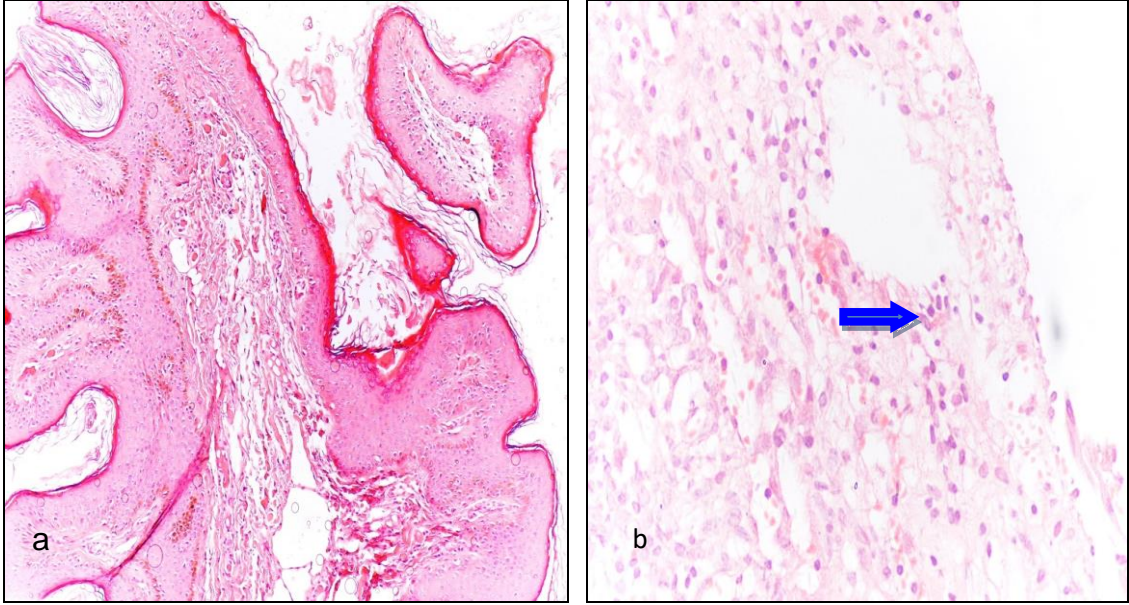
Parametre		Deney		Kontrol		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
VEGF-Endo	+	50	100.0	34	100.0	-
VEGF-İnf	-	4	8.0	5	14.7	0.475
	+	46	92.0	29	85.3	
VEGF-Fibr	+	50	100.0	34	100.0	-

8. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının FGF sonuçlarının karşılaştırılması

Deney grubunda bFGF ile boyanan endotel hücre yüzdesi, kontrol grubunda bFGF ile boyanan endotel hücre yüzdesinden daha yüksekti ancak aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.783$). Deney grubunda bFGF ile boyanan inflamatuvar hücre yüzdesi, kontrol grubunda bFGF ile boyanan inflamatuvar hücre yüzdesinden daha yüksekti ancak aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.441$). Deney grubunda bFGF ile boyanan fibroblast hücre yüzdesi, kontrol grubunda bFGF ile boyanan fibroblast hücre yüzdesinden daha yüksekti. Ancak aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.441$). Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının FGF sonuçlarının karşılaştırılmasına ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

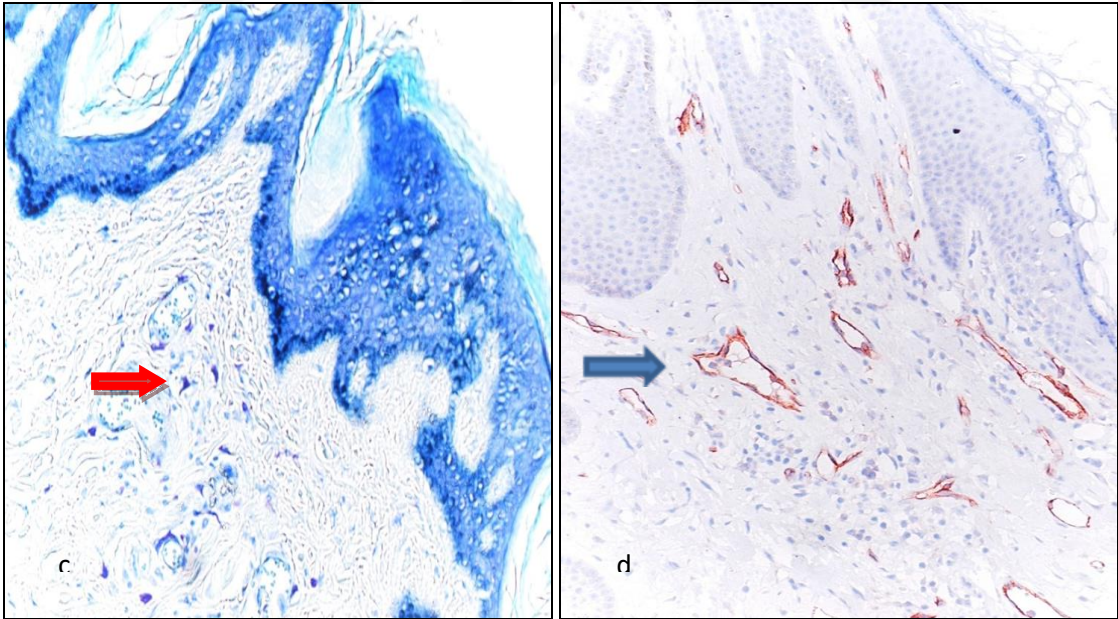
Tablo 10. Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının bFGF sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre		Deney		Kontrol		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
FGF-End	-	1	2.0	1	2.9	0.783
	+	49	98.0	33	97.1	
FGF-İnf	-	11	22.0	10	29.4	0.441
	+	39	78.0	24	70.6	
FGF-Fibr	-	0	0.0	1	2.9	0.405
	+	50	100.0	33	97.1	



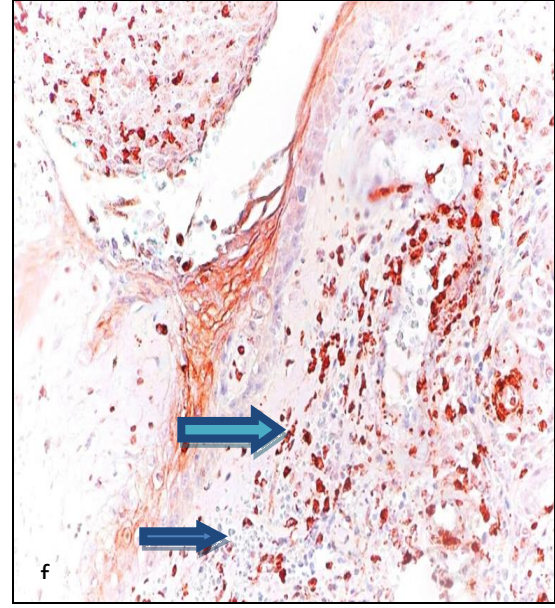
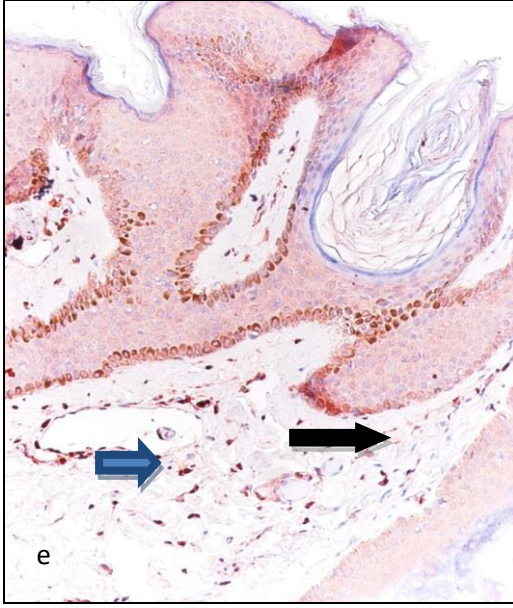
Resim 4a. Yumuşak fibrom; Stroma, vasküler yapılar ve inflamatuvar hücreler, H-E, x100.

Resim 4b. Yumuşak fibrom, lenfositler H-E, x200



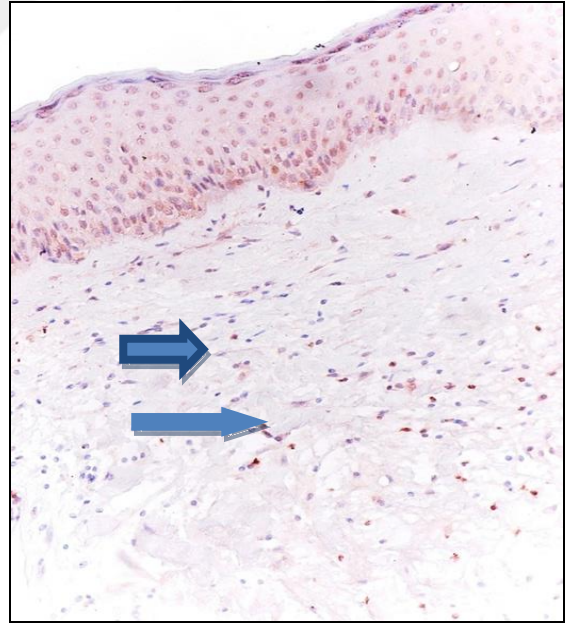
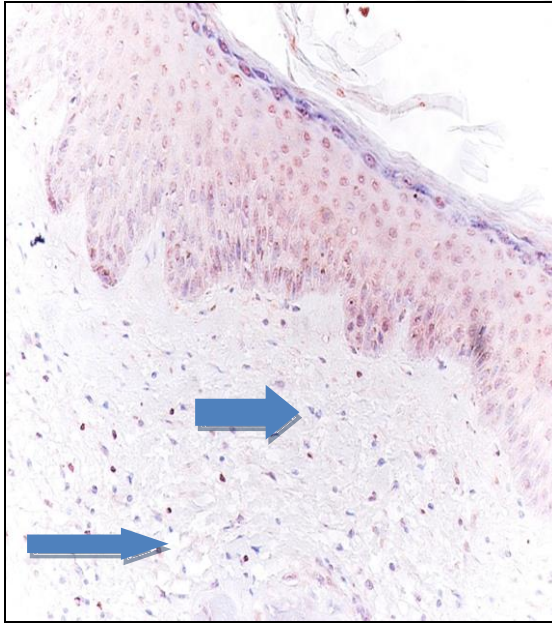
Resim 5c. Yumuşak fibrom; mast hücreleri (ok), Toluidine Blue, x100.

Resim 5d. Yumuşak fibrom; Damar duvarlarında (ok) olumlu boyanma CD31, x100.



Resim 6e. Yumuşak fibrom; Fibroblast (açık renkli ok) ve inflamatuvar hücrelerde (koyu renkli ok) VEGF boyanması, VEGF, 1x100

Resim 6f. Yumuşak fibrom; Fibroblast (açık renkli ok) ve inflamatuvar hücrelerde bFGF (koyu renkli ok) boyanması, bFGF, x100



Resim 7a. Kontrol; Fibroblast (kalın ok) ve inflamatuvar hücrelerde (ince ok) VEGF boyanması, VEGF, x100

Resim 7b. Kontrol; Fibroblast (kalın ok) ve inflamatuvar hücrelerde (ince ok) bFGF boyanması, bFGF, x100

TARTIŞMA

Skin tags veya akrokordon olarak da bilinen YF deri renginden koyu kahverengine kadar değişen küçük, yumuşak, genellikle saplı epidermal ve dermal dokudan oluşan sıklıkla göz kapağında, boyunda, aksiller bölgede ve gövdede bulunan benign tümörlerdir^{65,66}.

Yumuşak fibromlar irritasyon ya da inflame olmadıkça semptom vermezler. Çapları çoğunlukla 2-5 mm arasında iken bazen çapları 5 cm kadar olabilir^{25,65}. YF' lar sık görülüp, insidansı genel popülasyonda %46 olarak bulunmuştur ve 5. dekattan itibaren YF' ların sıklığı artmakta iken, 70' li yaşlarda insidansı %59' dur²⁵.

Yumuşak fibromların etyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber, esas olarak fibroblast proliferasyonu ve epidermal hiperplaziye bağlı olduğu düşünölmektedir. Yaş, obezite, diyabet, bozulmuş karbonhidrat ve lipit metabolizması, karaciğer hastalıkları, hipertansiyon, akromegali, Crohn hastalığı, kolon polipleri, artmış mast hücre sayısı, gebelik, friksiyon, kan leptin düzeyi, artan androjen ve östrojen hormon düzeyi ile reseptörleri ve çeşitli sendromlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{7,26,27,66}.

Safoury ve arkadaşlarının 40 YF' lu hasta ve 40 kontrol grubu hasta ile yaptığı çalışmada YF' lu hastalarda kontrol grubuna göre bel çevresinin, vücut kitle indeksinin, açlık kan glikozunun, insülin seviyesinin ve insülin rezistansının daha yüksek olduğu ortaya konmuş, ayrıca trigliserit ve kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, HDL seviyesinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Leptin düzeyinin YF' lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiş, ancak YF sayısı ile leptin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Yumuşak fibromlu hastalar ile kontrol grubu arasında diyabet ve hipertansiyon varlığı bakımından anlamlı fark görülmemiştir⁶⁷.

Yumuşak fibromlarda epidermis, hafif orta düzeyde değişen akantoz gösteren filiform görünümündedir. Dermis gevşek ödematoz fibrovasküler çekirdek içeren, hafif düzeyde kronik inflamasyon görölen yapıdadır. Konnektif

dokulardan oluşan sap kısmı gevşek kollajen liflerden ve eritrositlerle dolu çok sayıda dilate kapillerden oluşur^{7,60}.

Bu çalışmamızda yumuşak fibrom tanısı alan doku materyalleri ile amputasyon olmuş olgulara ait normal deriye ait dokular mast hücre sayısı, inflamatuvar hücre sayısı (eozinofil, nötrofil, lenfosit), damar sayısı, fibroblast sayısı ve sitokinlerden VEGF, FGF2 (bFGF), CD31 ekspresyonu YF etyopatogenezine katkı amacıyla karşılaştırıldı. Çalışmaya 50 YF hastası ile 34 kontrol grubu olmak üzere 84 kişi dâhil edildi.

Harputluoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YF' u olan 45 hastanın 18' inin kadın(%40), 27' sinin erkek (%60) olduğu saptanmış olup kadın/erkek oranı 0.66 olarak bulunmuştur⁶⁸. Akpınar ve arkadaşlarının 192 YF' lu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların 124' nün kadın (%64.6), 68' inin erkek (%35.4) olup kadın/erkek oranı 1.8 olarak gözlenmiştir⁶⁹. Shah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise 110 YF' lu hastanın 65' i kadın (%59), 45' i erkek (%41) ve kadın/erkek oranı 1.4 şeklinde gözlenmiştir²⁴. Kahana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YF' u olan 216 hastanın 82' si kadın (%38), 134' ünün erkek (%62) olduğu belirlenmiş, kadın/erkek oranı 0.61 olarak gözlenmiştir⁷⁰.

Çalışmamızda hasta (deney) grubu YF' u olan 50 kişiden oluşmuş olup, bunların 24' ü kadın (%48) ve 26' sı erkek (%52) olarak saptanmıştır. Kadın/erkek oranı 0.92 olarak tespit edildi. Ülkemizde ve diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı arasında farklılıklar görüldüğü göze çarpmaktadır. Bazı çalışmalarda kadınlarda veya erkeklerde bu oran daha yüksek bulunmuşken, bazılarında her iki cinsiyette benzer oranda bulunmuştur.

Shah ve arkadaşlarının 110 hasta ile yaptığı çalışmada 62 hastanın YF' larının 46' sı boyunda (%42), 27' si aksiller bölgede (%25), 13' ü gövdede (%12) saptanmıştır²⁴. Bakry ve arkadaşlarının çalışmasında ise 62 hastanın YF' larının dağılımı şu şekildedeydi; 36' sı boyunda (%58.1), 14' ü aksiller bölgede (%22.6), 12' si gövdede (%19.3) yerleşmişti²⁹. Salem ve arkadaşlarının 20 hasta ile yaptığı çalışmada YF' ların 12' si boyunda (%60), 4' ü aksiller bölgede (%20) ve 4' ü ise gövdede (%20) saptanmıştır⁶. Şenel ve arkadaşlarının yapmış olduğu

çalışmada 110 hastanın YF' larının lokalizasyonunun oranı boyun bölgesinde %40, aksiller bölgede %26 ve gövdede ise %13 bulunmuştur³².

Bizim çalışmamızda YF' ların 25' i gövdeden (%50), 10' u göz kapağından (%20), 9' u boyundan (%18) ve 5' i aksiller bölgeden (%10) alınmıştır. Çalışmamızda gövde tutulumunun daha fazla görülmesi, bize göre gövdede YF' ların klinik olarak melanositik nevüs, saplı nörofibromlar, premalign tümörler, seboreik keratoz, verrular ve hamartom⁶¹ ile ayırıcı tanıya daha çok girebilmesi nedeniyle biyopsi oranının daha fazla görülmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Mast hücre sayısı artışının, salgıladıkları nötral proteazların ve sitokinlerin YF' ların oluşmasında, sayıca artmasında ve büyümesinde rolü olduğuna dair çalışmalar vardır.

Zaher ve arkadaşlarının yapıdığı çalışmada 15 diyabetik ve 15 diyabet olmayan hastadan 1 büyük (çap>4 mm), 1 küçük (çap<2 mm) 2 adet YF ve 1 adet normal deri biyopsisi alınmıştır. Yapılan değerlendirmede YF' lar ile normal deri biyopsisi arasında mast hücre sayısında anlamlı fark bulunmuş, ancak diyabet ve diyabet olmayan hastalara ait YF' larda mast hücre sayısında anlamlı fark bulunmamış, yine küçük ve büyük çaplı YF' larda mast hücre sayısı arasında anlamlı fark saptanamamıştır⁹.

Abdou ve arkadaşlarının 30 YF' lu ve 10 kontrol grubuna ait normal deri biyopsileriyle yaptıkları çalışmada, YF' lardaki mast hücre sayısının ve mast hücre triptazının normal deri biyopsilerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır⁷¹. Yapılan çalışmalarda benzer şekilde psoriyatik lezyonlarda da triptaz düzeyi ve mast hücre sayısı normal deriye göre yüksek olduğu tespit edilmiş, ancak psoriasisın patogenezindeki rolleri tam olarak açıklanamamıştır. Triptazın mast hücrelerini aktive ettiği, bununla beraber fibroblast ve epidermis proliferasyonunu uyardığı düşünülmektedir⁷².

Safoury ve arkadaşlarının 15 YF' lu hastada yaptığı bir çalışmada her hastadan 1 büyük (çap>4 mm), 1 küçük (çap<2 mm) 2 adet YF ve 1 adet normal deri biyopsisi alınıp, YF' larda mast hücre sayısı ve leptin düzeyi

bakılmıştır. Yapılan değerlendirmede YF' lar ile normal deri biyopsisi arasında mast hücre sayısında ve leptin düzeyinde anlamlı fark bulunmuş, ancak mast hücre sayısı ile leptin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Küçük YF' larda leptin düzeyi büyük YF' lara göre daha yüksek gözlenmiştir. Bu çalışmada leptinin YF oluşumunu tetikleyebileceği öne sürülmüştür²⁷. Yine Safoury ve arkadaşlarının diyabet olmayan 15 YF' lu hastada yaptığı çalışmada friksiyon bölgelerinden 2 adet YF ve 1 adet normal deri alınıp, yapılan değerlendirmede YF' larda mast hücre sayısı ve TNF-alfa düzeyi yüksek bulunmuş olup TNF-alfanın da fibroblast proliferasyonunu tetikleyebileceği öne sürülmüştür³⁵.

Çalışmamızda 50 hastadan alınmış olan YF' lardaki mast hücre sayısı kontrol grubu olan 34 normal deri biyopsilerindeki mast hücre sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta saptanmamıştır (p=0.964).

Salem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YF' larda mast hücre sayısı ile yaşın korele olmadığı gösterilmiştir⁶. Bizim çalışmamızda benzer şekilde yaş artımı ile mast hücre sayısı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p=0.500).

Yumuşak fibromu olan kadın ve erkeklerin mast hücre sayılarına göre karşılaştırma yapıldığında kadınlarda mast hücre sayısı ortalaması 33.5, erkeklerde 35.3 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.728). Bu farklılığın tesadüfen ileri geldiği belirlenmiştir.

Salem ve arkadaşlarının 20 YF' u olan hasta ile yapılan çalışmalarında fleksiyon bölgelerindeki YF' larda mast hücre sayısı yüksek bulunmuş, ancak mast hücre sayısı ile BMI korele bulunmamıştır⁶.

Abdou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 YF' lu hastada boyun ve göz etrafındaki mast hücre sayısı diğer bölgelerden alınan YF' lardaki mast hücre sayısından düşük saptanmıştır⁷¹.

Maraeea ve arkadaşlarının 30 YF' lu hastadan alınan biyopsilerde yaptığı çalışmada yüzden alınan YF' larda mast hücre sayısı fazla bulunmuştur²².

Bizim çalışmamızda friksiyon bölgelerinden (göz-boyun–aksilla) alınan YF' lardaki mast hücre sayısı ortalaması 33.25 ± 17.46 , diğer bölgelerden (gövde-bacak) alınan YF' lardaki mast hücre ortalaması 35.54 ± 18.99 olarak bulundu. Gövde ve bacadan alınan YF' lardaki mast hücre sayısı daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.660$). Farklı çalışmalarda bölgelere göre mast sayısının değiştiği görülmüştür. Bu nedenle friksiyon ile mast hücre sayısı arasında net bir ilişki olmadığı düşünüldü.

Mast hücreleri epidermal hiperplazi ve fibroblast proliferasyonunu artırarak, bütün YF türlerinin etyopatogenezinde rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Mast hücreleri, birçok fonksiyonu olan sitokinler, proteazlar ve büyüme faktörleri üretir. Bunlar mast hücresi ile fibroblast etkileşiminde rol oynar. Triptaz, kimaz, histamin, İL-4, bFGF ve TNF- α en çok ön plana çıkanlardır. Bunlar doğrudan veya dolaylı olarak fibroblast büyümesini, farklılaşmasını ve kollajen birikimini uyarır^{35,61}. Bununla beraber fibroblastların mast hücre maturasyonunu ve farklılaşmasını etkilediğine dair kanıtlar bulunmaktadır⁷³.

Yüksek mast hücresine sahip lokalizasyonların YF oluşumunu başlatabileceği düşünülmektedir. Özellikle friksiyona bağlı olarak mast hücrelerinin fibroblast ve keratinositlerle etkileşime girerek YF oluşumunu başlatabileceğine dair yayınlar vardır. Ancak YF ve mastositoz birlikteliği gösterilmemiştir. Bu nedenle tetikleyici bir faktör olmadan yüksek mast hücre sayısının YF oluşumunu başlatamayacağı ileri sürülmektedir³⁵. Bizim çalışmamızda friksiyon bölgeleri ve diğer bölgeler arasında mast hücre sayısı ortalaması arasında anlamlı fark bulunmaması ve başka çalışmalarda diğer bölgelerdeki mast hücre sayısının friksiyon bölgelerindeki mast hücre sayısından yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir.

Yumuşak fibromlu hastalarda artmış mast hücre sayısından ziyade, mast hücrelerinden triptaz sekresyonu fazla olabilir. Çalışmamızda triptaz düzeyi bakmamamıza karşın, bu enzimin psoriasis gibi hastalıkların patogenezinde C3a ve C3 üretimi yoluyla rol aldığı ileri sürülmektedir. Triptazın epitelyal hücreler için mitojen olup, IL-8 üretimini uyardığı ve bu hücrelerden ICAM-1

ekspresyonunu sağladığı bilinmektedir. Triptaz IL-1-beta ve IL-8 mRNA ekspresyonunu sağlayıp, endotelial hücrelerden IL-8, lenfosit ve monositlerden TNF-alfa, IL-1beta ve IL-6 salınımını uyardığı saptanmıştır. Nötrofiller için kemoatraktan olmasının yanı sıra, triptaz mast hücreleri aktive edip, kininojenden kinin oluşumunu uyarır ve deriye lökosit infiltrasyonuna da yardımcı olur. Bu lökosit infiltrasyonunu kısmen endotelial PAR-2 yoluyla lökosit yuvarlanma, yapışma ve endotelial PAF salınımını uyarma vasıtasıyla sağlar. PAR-2 aktivasyonu yoluyla, triptaz Langerhans hücrelerinin gelişimini de tetikler. Bu enzim fibroblastlar için mitojen olup, IGF-1 üretimini de tetikler. Triptaz, jelatinaz ve stromelizin-1(MMP-3)' i de aktive edip, bazal membran harabiyeti sağlamaktadır⁷². Belki de yumuşak fibrom lezyonlarının deriden fıtıklaşmasında da bu şekilde rol alabilirler.

Travmayı takiben artmış triptaz seviyeleri Koebner fenomeninde önemli mekanizmalardan biridir. Köbner fenomeni pozitif bir hastalık olan ve travma veya friksiyonla indüklenen hastalık şeklinde gözlenen YF' ların etyopatogenezinde de bu şekilde rolü olabileceği düşünülebilir. Abdou ve ark da benzer şekilde, yüksek mast hücre triptaz ekspresyonunun yumuşak fibromlarda kollajenezis ile korele olduğunu saptamışlar ve bunun yumuşak fibromlarda fibrosisi indükleyip, eozinofillerle birlikte yumuşak fibrom gelişimine yol açabileceğini düşünmüşlerdir⁷¹. Çalışmamızda ise eozinofil sayısı ortalaması YF grubunda daha yüksekti, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.005$). Obez hastaların daha fazla mast hücre ve triptaz ekspresyonu gösterdiği, Salem ve ark tarafından ileri sürülmüştür⁶. Bizim normal mast hücre sayısı tespit etmemiz konusunda, hastalarımızın beden-kitle indekslerinin ihtimali olarak düşük olmasıyla da açıklanabileceği düşünülebilir.

Anjiyogenezis, yeni damar oluşumu, küçük çaplı damarlardan köken alan yeni damar oluşumudur. Bu yeni damarlar endotel hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Anjiyogenezis çevre dokulardan salgılanan faktörlerce düzenlenir ve kontrol edilir. VEGF, FGF, PDGF, α ve β anjiyopoetin damar endoteli büyüme faktörleridir⁷⁴. VEGF bilinen en güçlü endotelial hücreye özgü mitojenik ve anjiyojenik büyüme faktörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda

VEGF' nin sadece anjiyogeneziste rol oynamakla kalmayıp aynı zamanda tümörlerde oluşan yeni damarların yaşam süresini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur⁷⁵. FGF-2 endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve anjiyogenezisi indükler. Özellikle hipoksi sonrası makrofajlardan salınan FGF-2 endotel hücrelerini uyarır⁵¹.

CD31 proanjiyojenik ve proinflamatuvar aktiviteye sahip bir hücre adezyon molekülüdür ve endoteller arasında adezyonu sağlar⁷⁶. Matür vasküler endotelyal hücreler CD31 eksprese ederler, bu yüzden endotelyal hücreler için CD31 belirteç olarak kullanılmaktadır. Hemanjiyom, piyojenik granülom ve Kaposi sarkomu gibi etyolojisinde anjiyogenezisin rol oynadığı tümörlerde tanı amacıyla kullanılmaktadır^{13,77}.

Flavi ve arkadaşlarının 24 Kaposi sarkomu hasta ile yaptığı çalışmada 17 hastada güçlü ve diffüz boyanma olmuş, 5 hastada orta düzeyde boyanma olmuş, 2 hastada ise CD31 ile boyanma olmadığı saptanmıştır⁷⁸.

Rezvani ve arkadaşlarının piyojenik granülomu olan 20 hastada yaptıkları çalışmada, tüm materyallerde CD31 ile boyanma olduğu bulunmuştur⁷⁹.

Bizim çalışmamızda YF' larda CD31 ile boyanan damar sayısı ortalaması (39,94±16,90), normal deride H&E ile boyanan damar sayısı ortalamasından (32,71±26,35) yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.129). Yine YF' larda H&E ile boyanan damar sayısı ortalaması (44,16±22,86) normal deride H&E ile boyanan damar sayısı ortalamasından (41,32±24,86) yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığı tespit edilmiştir (p=0.592).

Endotel hücrelerinde VEGF ve bFGF ile yapılan boyanmada tüm YF' lu ve normal derilerde VEGF ile boyanma olurken, bFGF ile boyanmada YF ve normal deride 1' er adet olguda boyanma olmadı. VEGF ve FGF-2 tümör anjiyogenezisinde önemli rolleri olan büyüme faktörleridir. Bizim çalışmamızda 50 YF' da endotel hücrelerinin tamamında, FGF-2 ile boyanmada ise 49 YF' da boyanma olmuştur. VEGF ve FGF-2'nin YF' larda anjiyogenezisi uyardığı ve YF' ların gelişiminde rolü olabileceği düşünüldü.

Derinin bariyer fonksiyonundaki birincil bozukluklar atopik dermatit ve psoriasis gibi inflamatuvar dermatozların etyolojisinde önemlidir. Bu hastalıkların patogeneğinde sitokin/büyüme faktörleriyle epidermal jenerasyon ve epidermal onarım mekanizmalarında bozulmalar sonucu hiperplazi ve inflamasyon gelişimi ileri sürülmektedir. Elias ve ark, VEGF-A ekspresyonu ile kılız farelerde akut bariyer bozuklukları tespit etmişlerdir. VEGF' ün epidermal bariyer dengesinde önemli bir fonksiyon gördüğü, epidermal VEGF üretimi ve dermal anjiyogenezle epidermal hiperplazi geliştiği ileri sürülmektedir⁸⁰. Sıklıkla dış travmalarla etkilenen izomorfik Koebner fenomeni pozitif olan YF' larda fazla VEGF üretimi, baskın anjiyogenez ve fibroblast çoğalımı, altta yatan patogenetik mekanizmalardan biri olabilir.

Yumuşak fibromlarda dermis gevşek ödematöz fibrovasküler çekirdek içeren, hafif düzeyde kronik inflamasyon görülen yapıdadır⁷. Kronik inflamasyon genellikle ekstrasvasküler bağ dokuda inflamatuvar hücre birikimi ile karakterizedir. İnflamatuvar hücrelerden lenfositler bağ dokuda bulunan fibroblastlarla etkileşir⁸¹. Yumuşak fibromlar daha çok friksiyon bölgelerinde görülmektedir. Obez insanlarda artan friksiyona bağlı olarak YF oluşumunun daha fazla olduğu düşünülmektedir⁶. Travma sonrası özellikle keratinositlerden salınan İL-1 T lenfositler için kemotaktik faktördür⁸². Psöriyazis hastalarında travma sonrası oluşan psöriatik lezyonlarda normal deriye göre T lenfositlerin arttığı görülmüştür⁸³. Fibröz tümörlerden olan keloidde fibroblast ve kollajen sentezi artışı bulunmaktadır. Yapılan histopatolojik çalışmalarda keloidde fibroblastlarla etkileşimde olan T ve B lenfositler görülmüş ve T hücrelerinin aşırı dermal kollajen birikimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁶. Sistemik sklerozda artmış fibroblastik aktivite ve dermiste fibrozda artış vardır. T hücreler ve diğer hücrelerden üretilen TGF- α ve β , İL-1, PDGF, EGF gibi sitokinler ve büyüme faktörleri fibroblastları uyarır⁸⁵. T hücreleri inflamatuvar bölgeye VEGF salınımını artırarak anjiyogenezde rol oynarken VEGF' de proinflamatuvar T hücrelerinin farklılaşmasını sağlar, ayrıca T lenfositleri bFGF sentez ve salınımına yardımcı olur^{86,87}.

Çalışmamızda YF' larda H&E ile boyanan lenfosit sayısı ortalamasının normal deriye göre yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak

anlamli olduğu belirlendi. Nötrofil ve eozinofil hücre sayılarının ortalaması YF ve normal deride benzer olarak saptandı.

VEGF ve bFGF ile boyanmada YF ve normal deri arasında inflamatuvar hücre boyanmasında anlamlı fark görülmedi, ancak çalışmaya alınan 75 kişide (%89.3) inflamatuvar hücrelerde VEGF ile boyanma mevcut iken, 9 hastada inflamatuvar hücrelerde boyanma olmadı. bFGF ile boyanmada 63 kişide (%75) inflamatuvar hücrelerde boyanma mevcut iken 21 (%25) hastada ise inflamatuvar hücrelerde boyanma gözlenmedi.

Yumuşak fibromlarda kronik inflamasyon vardır. Travma sonrası ortamda özellikle T lenfosit sayısı artmaktadır. T lenfositlerin TGF- α ve β , İL-1, EGF, VEGF ve FGF-2 gibi sitokinler ve büyüme faktörleri sentezlediği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sitokinler ve büyüme faktörlerinin fibroblast proliferasyonunu uyardığı, kollajen sentezini artırdığı ve anjiyogeneziste önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. T lenfositlerinin salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri ile YF' ların ortaya çıkmasında, gelişmesinde ve kollajen sentezinde rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Gudmundsson ve ark, fibroblastik proliferasyon olan Dupuytren kontraktüründe T lenfosit ekspresyonunun arttığını ve immunolojik mekanizmaların etyolojide rol alabileceğini ileri sürmüştür⁸⁸.

Baird ve ark da Dupuyten kontraktürünün T hücre bağımlı otoimmun hastalık olduğu ve tedavisinde cerrahi yerine, buna yönelik medikal önlemlerin alınabileceğini ileri sürmüşlerdir⁸⁹. Benzer şekilde biz de yaygın YF' ların tedavisinde, ilerde cerrahi yöntemlerin yerine lenfositleri baskılayan topikal veya sistemik medikal tedavilerin kullanılabileceğini düşünebiliriz.

Fibroblastlar mezenjimal hücrelerden köken alıp, dermiste çoğunlukla kollajen demetlerin yakınında ve bunların uzun eksenine paralel olarak yerleşmektedir⁵. Fibroblastlar kollajen, proteoglikan, fibrin, fibronektin ve glikozaminglikan gibi ekstrasellüler matriks sentezler⁹⁰. Fibroblastlar VEGF, TGF- β , PDGF, FGF ve İL-1 salgılar. Otokrin ve parakrin etkilerle fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, tümörlerde anjiyogenezis ve yara iyileşmesi

sağlanır^{36,59,91}. Fibroblastlar melanositlerin proliferasyonunu ve melanin sentezini artırır⁸⁴. Yumuşak fibromlardaki ana patolojik durum epidermal hiperplazi, fibroblast proliferasyonu ve bunun sonucunda olan kollajen sentezidir. YF' ların açık renkten koyu kahverengine kadar değişen görünümü vardır^{23,66}.

VEGF tümör hücreleri, makrofaj ve keratinosit başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenmektedir. VEGF tümör gelişiminde, anjiyogenezinde, proliferasyonunda ve tümörün metastazıyla ilişkili görev almaktadır⁹². VEGF epidermiste lokalize olup yara iyileşmesi sırasında keratinositlerden salınmaktadır. Normal deride VEGF üretimi fibroblastlarda olmaz iken, keloidlerde hücre kültüründe aktive fibroblast ve yüksek düzeyde VEGF saptanmıştır⁹³.

Bazik FGF dermal fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri ve melanositlerin büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan çok işlevli bir polipeptittir. Mitojenik ve anjiyojenik özelliklerinden dolayı doku yenilenmesi, yara iyileşmesi, neovaskülarizasyon ve tümör gelişimine katkıda bulunur¹⁰.

Çalışmamızda deney grubunun FGF-2 ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasının kontrol grubu FGF-2 ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasından yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi.

Deney grubunun VEGF ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasının kontrol grubu VEGF ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasından yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi.

Deney grubunun H&E ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasının kontrol grubu H&E ile boyanan fibroblast sayısı ortalamasından yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

Jiang ve ark, fibrosarkoma fare modelinde ısı şok proteinlerinden özellikle HSP25' te azalmanın VEGF ekspresyonunda artışa yol açarak metastazlara neden olabileceğini göstermişlerdir. Özellikle ısı şok faktörü-1 (HSF-1)' in tümör modülasyonu sağladığını ileri sürmüşlerdir⁹⁴. Kanserlerde ve YF gibi benign tümörlerde bu faktörlerin modülasyonu tedavi imkânı sağlayabileceği ileri sürülebilir.

Fibroblastik bir tümör olan Dupuytren kontraktürü dokusunda, kontrole göre yüksek TGF-beta, IL-1 ve VEGF ekspresyonu ekstrasellüler matris ve fibroblast ve miyofibroblastların sitoplazmalarında gösterilmiştir. Bianchi ve ark bu sonuçla VEGF hedefleyen tedavilerin bu hastalıkta faydalı olabileceğini ileri sürmüştür⁹⁵. Benzer şekilde biz de yüksek ekspresyonunu gösterdiğimiz YF' ların tedavisinde de gelecekte topikal veya sistemik anti-VEGF tedavilerinin kullanılabilirliğini ileri sürebiliriz.

Mast hücreleri salgıladıkları PDGF, VEGF, FGF-2' nin yanı sıra histamin ve triptaz aracılığı ile epitelyal hücrelerde ve fibroblastlarda proliferasyonu uyarır. Yaralanma sonrası doku onarımında özellikle mast hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastların ve keratinositlerin çoğalmasını, göçünü uyararak anjiyogenezis, kollajen depolanması, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonuna katkıda bulunur. Özellikle mast hücreleri fizyolojik damar gelişiminde, tümör anjiyogenezinde rolü olan VEGF sentezler. Substans P ve IL-33 sinerjik etki ile mast hücrelerinde VEGF üretimini ve salgılanmasını artırır^{96,97}.

Mast hücreleri FGF-2, FGF-7, FGF-10 sentezlerler. Bu büyüme faktörleri dermal fibroblastları uyarır. Mast hücrelerinden salınan FGF-2 fibroblastların ve keratinositlerin gelişimini, diferansiyasyonuna katkıda bulunmakta, ayrıca bu hücrelerden salınan faktörlerde mast hücrelerini etkilemektedir. FGF-7 keratinositler için büyüme faktörüdür. Diğer hücrelerin keratinositlere dönüşümünü uyarır, ayrıca keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlar. Mast hücrelerinden salınan histamin FGF-7 sentezini artırarak fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyarır. Histaminin farelerde epidermal hücrelerde proliferasyon etkisi gösterilmiştir. Mast hücrelerinden salınan triptaz da FGF üretimini artırarak kollajen sentezine katkıda bulunur⁹⁸. Mast hücreleri VEGF, FGF-2, histamin ve triptaz salgılayarak özellikle YF' ların esas yapısını oluşturan fibroblastlar, epidermis ve keratinosit gibi hücreler üzerinden YF' ların ortaya çıkmasında ve gelişmesinde rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Epidermal hiperplazi, fibroblast proliferasyonu ve bunun sonucunda olan kollajen sentezi YF' lardaki ana patolojik durumdur. Epidermis hafiften orta

düzeyde değişen akantoz gösteren filiform görünümündedir. Yumuşak fibromlarda dermis gevşek ödematöz fibrovasküler çekirdek içeren, hafif düzeyde kronik inflamasyon görülen yapıdadır. Yumuşak fibromlarda sap kısmı gevşek kollajen liflerden ve eritrositlerle dolu çok sayıda dilate kapillerden oluşur^{7,60,66}.

Çalışmamızda YF' larda H&E, VEGF, FGF-2 ile boyanan fibroblast sayısı ortalaması normal deriye göre anlamlı saptandı. H&E ve CD31 ile boyanan damar sayısı ortalaması normal deriden yüksekti. Kronik inflamasyonun esas hücresi olan lenfosit çalışmamızda anlamlı olarak yüksek bulduk. Mevcut bulgular çalışmamalarla benzer bulundu.



SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda mast hücre sayısının YF' larda normal deriye göre artmadığı, H&E VE CD31 ile boyanan damar sayısının ortalamasının yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Çalışmamızda H&E ile YF ve normal deride fibroblast, lenfosit, eozinofil ve nötrofil sayısı bakılmış, yumuşak fibromlarda anlamlı olarak yüksek sayıda fibroblast ve lenfosit görülmüştür. Hem YF'larda hemde normal deride fibroblast, endotel ve inflamatuvar hücrelerde VEGF ve FGF-2 ile boyanma gözlenirken, VEGF ve FGF-2 ile boyanan fibroblast sayısı YF' larda normal deriye göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çeşitli faktörlerle uyarılan mast hücrelerinin VEGF, FGF-2, TNF- α - β , histamin, triptaz gibi büyüme faktörleri ve nötral proteazlarla YF' ların ortaya çıkmasında etkili olabileceği öne sürülebilir. Artmış lenfositlerin İL-1, VEGF, FGF-2, TNF- α - β ile YF oluşumunu tetikleyebileceği ve etyopatogenezde önemli rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle VEGF ve FGF-2 ile boyanan fibroblast sayısının YF' larda normal deriye göre anlamlı olarak yüksek bulunması nedeniyle fibroblast proliferasyonunda ve kollajen sentezinde VEGF ve FGF-2' nin anahtar rol oynadığı düşündük. Literatür taramasında daha önce YF' larda CD31, FGF-2 ve VEGF ile ilgili çalışma tespit edilememiştir. Ayrıntılı ve geniş hastaları içeren yeni çalışmalar sonucunda etyopatogenezin daha iyi anlaşılması, YF un önlenmesi veya medikal tedavisinde yeni seçenekler bulmamızı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Maluki AH, Abdullah AA. Metabolic Associations with Skin Tags. *Int J Dermatol Clin Res* 2016;2(1):003-011.
- 2- Seleit I, Bakry OA, Samaka RM, Samy M. Immunohistochemical Evaluation of Leptin Role in Skin Tags. *Ultrastruct Pathol* 2015;39(4):235-44.
- 3- Shenoy C, Shenoy MM, Krishna S, Pinto M. Skin tags are not merely cosmetic: A study on its association with metabolic syndrome. *Int J Health Allied Sci* 2016;5:50-2.
- 4- Hegazy SK, E El-Ashmawy N. Leptin and c-reactive protein are implicated in the pathogenesis of skin tags. *Journal of Diabetes Research and Clinical Metabolism* 2013;2(1):13.
- 5- Tosson Z, Ibrahim SA, Kandil AH, Husam M. Relationship between skin tags, leptin hormone and metabolic disturbances. *Egyptian Dermatology Online Journal* 2013;9(2):1-12.
- 6- Salem SAM, Attia EAS, Osman WM, El Gendy MA. Skin Tags: A Link Between Lesional Mast Cell Count/Tryptase Expression and Obesity and Dyslipidemia. *Indian J Dermatol* 2013;58(3):240.
- 7- Wali V, Wali VV. Assessment of Various Biochemical Parameters and BMI in Patients with Skin Tags. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(1):09-11.
- 8- Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, et al. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(2):237-46.
- 9- Zaher H, El Safoury OS, El Komy MM, et al. Study of mast cell count in skin tags. *Indian J Dermatol.* 2007;52:184–7.

- 10- Tiede S, Ernst N, Bayat A, et al. Basic fibroblast growth factor: a potential new therapeutic tool for the treatment of hypertrophic and keloid scars. *Ann Anat.* 2009;191(1):33-44.
- 11- Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery. *Adv Skin Wound Care.* 2012;25(8):349-70.
- 12- Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(3):227-41.
- 13- Feng YM, Chen XH, Zhang X. Roles of PECAM-1 in cell function and disease progression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(19):4082-8.
- 14- Tidwell WJ, Googe PB. Tissue histiocyte reactivity with CD31 is comparable to CD68 and CD163 in common skin lesions. *J Cutan Pathol.* 2014;41(6):489-93.
- 15- WA. High, CF. Tomasini, G. Argenziano, I. Zalaudek. Basic Principles of Dermatology. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al, eds. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2012: chap 0.
- 16- WD. James, TG. Berger, DM. Elston. Skin: Basic Structure and Function. In: WD. James, TG. Berger, DM. Elston. *Andrews' Diseases of the Skin.* Twelfth ed. Elsevier, Inc. 2016: chap:1
- 17- JA. McGrath, RAJ. Eady, FM. Pope. Anatomy and Organization of Human Skin. In: T.Burns, S.Breathnach, N.Cox, C.Griffiths. *Rook's Textbook of Dermatology.* Seventh ed. Blackwell Publishing Ltd. 2004: chap:3.
- 18- Tüzün Y. Derinin Yapısı ve Gelişmesi. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S (eds). *Dermatoloji.* 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 28.
- 19- Türsen Ü. Fibröz Tümörler. In: *Dermatolojide İpuçları.* 1. Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama Ltd. Şti. 2014:515-520.

- 20- Koca R. Fibröz ve fibrohistiyositik proliferasyonlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S (eds). Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1911-22.
- 21- Kamino H, Reddy VB, Pui J. Fibrous and Fibrohistiocytic Proliferations of the Skin and Tendons. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2012: chap 116.
- 22- Maraeaa AH, Abdoub AG, Shima F, Naserc SE. The role of mast cells and mast cell tryptase in skin tags: an immunohistochemical study. Menoufia Medical Journal 2015;28:355–9.
- 23- El Safoury OS, Fawzy MM, El Maadawa ZM, Mohamed DH. Quantitation of mast cells and collagen fibers in skin tags. Indian J Dermatol. 2009;54(4):319-22.
- 24- Shah R, Jindal A, Patel N. Acrochordons as a cutaneous sign of metabolic syndrome: a case-control study. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(2):202-5.
- 25- Schwartz, R.A. (2010) Acrochordon. eMedicine. Erişim adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/1060373>. Erişim tarihi: 06.02.2017.
- 26- Barbato MT, Criado PR, Silva AK, et al. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. An Bras Dermatol. 2012 Jan-Feb;87(1):97-104.
- 27- El Safoury OS, Fawzi M, Hay RMA , et al. Increased tissue leptin hormone level and mast cell count in skin tags: A possible role of adipoimmune in the growth of benign skin growths. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76(5):538-42.
- 28- Sari R, Akman A, Alpsoy E, Balci MK. The metabolic profile in patients with skin tags. Clin Exp Med. 2010;10(3):193-7.
- 29- Bakry OA, Samaka RM, Shoeib MA, Maher A. Immunolocalization of androgen receptor and estrogen receptors in skin tags. Ultrastruct Pathol. 2014;38(5):344-57.

- 30- Idris S, Sunitha S. Assessment of BMI, Serum leptin levels and lipid profile in patients with skin tags. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):1–3.
- 31- El Safoury OS, Rashid L, Ibrahim M. A study of androgen and estrogen receptors α , β in skin tags. *Indian J Dermatol.* 2010;55(1): 20–4.
- 32- Senel E, Salmanoğlu M, Solmazgül E, Berçik İnal B. Acrochordons as a cutaneous sign of impaired carbohydrate metabolism, hyperlipidemia, liver enzyme abnormalities and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;27:2637-43.
- 33- Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol.* 2006;24(4):256-9.
- 34- Gupta S, Aggarwal R, Gupta S, Arora SK. Human papillomavirus and skin tags: is there any association? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(3):222-5.
- 35- El Safoury OS, Fawzy MM, Hay RM, et al. The possible role of trauma in skin tags through the release of mast cell mediators. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):641-6.
- 36- Velazquez EF, Murphy GF. Histology of the Skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, et al, eds. *Lever's Histopathology of the Skin.* Tenth ed. Philadelphia:Wolters Kluwer Health, 2009: chap 3.
- 37- Bayramgürler D, Demirsoy EO. Mast hücreleri ve aktivasyonu. *Türkderm* 2013;47(1): 37-40.
- 38- Reber LL, Frossard N. Targeting mast cells in inflammatory diseases. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):416-35.
- 39- Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir Med.* 2012;106(1):9-14.
- 40- Gurish M, Castells MC. Mast cells: Development, identification, and physiologic roles. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/mast-cells-development-identification-and-physiologic-roles>.

- 41- Otrrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38(3):258-68.
- 42- Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis. *Genes Cancer.* 2011; 2(12): 1097–1105.
- 43- Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;62(3):179-213.
- 44- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997;18(1):4-25.
- 45- Yazır Y. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf): Reseptörleri Ve Fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;29(3):128-136.
- 46- Petrazzuoli M, Goldsmith LA. Molecular Mechanisms of Cell Signaling. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* Fifth ed. McGraw-Hill Companies, 1999: chap 8.
- 47- Kim HJ, Jung HH, Lee SH. Expression of acidic fibroblast growth factor and basic fibroblast growth factor in nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(6):600-5.
- 48- Dinbergs ID, Brown L, Edelman ER. Cellular response to transforming growth factor-beta1 and basic fibroblast growth factor depends on release kinetics and extracellular matrix interactions. *J Biol Chem.* 1996;271(47):29822-9.
- 49- Pazgal I, Zimra Y, Tzabar C, et al. Expression of basic fibroblast growth factor is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* 2002;86(11):1770-5.
- 50- Paluck SJ, Nguyen TH, Lee JP, Maynard HD. A Heparin-Mimicking Block Copolymer Both Stabilizes and Increases the Activity of Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2). *Biomacromolecules.* 2016;17(10): 3386–95.

- 51- Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, Rifkin DB. Biological roles of fibroblast growth factor-2. *Endocr Rev.* 1997;18(1):26-45.
- 52- Liu L, Shi GP. CD31: beyond a marker for endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2012;94(1):3-5.
- 53- Tidwell WJ, Googe PB. Tissue histiocyte reactivity with CD31 is comparable to CD68 and CD163 in common skin lesions. *J Cutan Pathol.* 2014;41(6):489-93.
- 54- Hall JE. Resistance of the Body to Infection: I. Leukocytes, Granulocytes, the Monocyte-Macrophage System and Inflammation. In: Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Thirteenth Ed.* Elsevier, Inc. 2016:chap:34.
- 55- Valent P, Gleich GJ, Reiter A. et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(2):157-76.
- 56- Erkek E. Doğal İmmün Sistem In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S (eds). *Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:112-115.*
- 57- LC. Junqueira, J. Carneiro. Blood Cells. In: LC. Junqueira, J. Carneiro. *Basic Histology.* McGraw-Hill, 2003:chap:12.
- 58- Güzel EE, Atilla P, Dağdeviren A. Fibroblast ve Fibroblast Benzeri Hücreler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:421-9.
- 59- Wong T, McGrath JA, Navsaria H. The role of fibroblasts in tissue engineering and regeneration. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1149-55.
- 60- Beer TW, Lam MH, Heenan PJ. Tumors of Fibrous Tissue Involving the Skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, et al, eds. *Lever's Histopathology of the Skin.* Tenth ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health, 2009: chap 32.
- 61- From L, Assaad D. Neoplasms, Pseudoneoplasms, and Hyperplasias of the Dermis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Fitzpatrick's*

Dermatology In General Medicine. Fifth ed. McGraw-Hill Companies, 1999: chap 111.

62- Görgülü T, Torun M, Güler R, et al. Fast and Painless Skin Tag Excision with Ethyl Chloride. *Aesthetic Plast Surg.* 2015;39(4):644-5.

63- Distler O, Distler JH, Scheid A et al. Uncontrolled Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2004;95 (1):109-16.

64- Yadav A, Desai RS, Bhuta BA, et al. Altered immunohistochemical expression of mast cell tryptase and chymase in the pathogenesis of oral submucous fibrosis and malignant transformation of the overlying epithelium. *PLoS One.* 2014;9(5):e98719.

65- Gupta G, Sinha R, Pandey S, Pandey LK. A giant skin Tag over labium majus: An unusual location of skin tag. *Egyptian Dermatology Online Journal* 2012;8(2):7.

66- Zebitay AG, Kahramanoglu I, Ilhan O, Verit FF. Unusually Large Skin Tag of Labium Majus. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology,* 2014;4:699-702.

67- El Safoury OS, Abdel Hay RM, Fawzy MM. et al. Skin tags, leptin, metabolic syndrome and change of the life style. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(5):577-80.

68- Harbutluoğlu MK, Karaman G, Şendur N. Molluskum Pendulum ile Karbonhidrat Metabolizması Bozukluğu Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Türk Derm* 2011;45:188-92.

69- Akpınar F, Dervis E. Association between acrochordons and the components of metabolic syndrome. *Eur J Dermatol.* 2012;22(1):106-10.

70- Kahana M, Grossman E, Feinstein A. et al. Skin tags: A cutaneous marker for diabetes mellitus. *Acta Derm Venereol* 1987;67:175-7.

- 71- Abdou AG, Maraee AH, Antar AG, Fareed S. Role of mast cells in skin tag development: an immunohistochemical study. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2014;36(4):222-30.
- 72- Namazi MR. Possible molecular mechanisms to account for the involvement of tryptase in the pathogenesis of psoriasis. *Autoimmunity*. 2005;38(6):449-52.
- 73- Levi-Schaffer F, Austen KF, Caulfield JP. et al. Fibroblasts maintain the phenotype and viability of the rat heparin-containing mast cell in vitro. *J Immunol* 1985;135:3454-6.
- 74- Güran S, Fen T, Tunca Y. Anjiyogenezis ve Antianjiyogenik İlaçların Kanser Tedavisindeki Rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(4):380-2.
- 75- McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist*. 2000;5 Suppl 1:3-10.
- 76- Park S, Sorenson CM, Sheibani N. PECAM-1 isoforms, eNOS and endoglin axis in regulation of angiogenesis. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(3):217-34.
- 77- Mansouri M, Douglas J, Patrick P. Rose et al. Kaposi sarcoma herpesvirus K5 removes CD31/PECAM from endothelial cells. *Blood*. 2006;108(6):1932–40.
- 78- Rosado FG, Itani DM, Coffin CM, Cates JM. Utility of immunohistochemical staining with FLI1, D2-40, CD31, and CD34 in the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related and non-acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(3):301-4.
- 79- Rezvani G, Azarpira N, Bitar G, Zeynab R. Proliferative activity in oral pyogenic granuloma: a comparative immunohistochemical study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(3):403-7.
- 80- Elias PM, Arbiser J, Brown BE. et al. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol*. 2008;173(3):689-99.

- 81- Murakami S, Okada H. Lymphocyte-fibroblast interactions. *Crit Rev Oral Biol Med.*1997;8(1):40-50.
- 82- Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):741-9.
- 83- Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8+ T cells and CD11c +macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res.* 1992;284(7):375-9.
- 84- Shaker SA, Ayuob NN, Hajrah NH. Cell talk: a phenomenon observed in the keloid scar by immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011;19(2):153-9.
- 85- Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2010;37(1):11-25.
- 86- Mor F, Quintana FJ, Cohen IR. Angiogenesis-inflammation cross-talk: vascular endothelial growth factor is secreted by activated T cells and induces Th1 polarization. *J Immunol.* 2004;172(7):4618-23.
- 87- Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, et al. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: differential production and release by CD4+ and CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(8):2890-94.
- 88- Gudmundsson KG, Arngrímsson R, Arinbjarnarson S, Olafsson A, Jonsson T. T-and B-lymphocyte subsets in patients with Dupuytren's disease. Correlations with disease severity. *J Hand Surg Br.* 1998;23(6):724-7.
- 89- Baird KS, Alwan WH, Crossan JF, Wojciak B. T-cell-mediated response in Dupuytren's disease. *Lancet.* 1993;341:1622-3.
- 90- Tracy LE, Minasian RA, Catterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(3):119-136.

- 91- Newman AC, Nakatsu MN, Chou W, et al. The requirement for fibroblasts in angiogenesis: fibroblast-derived matrix proteins are essential for endothelial cell lumen formation. *Mol Biol Cell*. 2011;22(20):3791-800.
- 92- Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF*. Landes Bioscience; 2000-2013.
- 93- Ong CT, Khoo YT, Tan EK, et al. Epithelial-mesenchymal interactions in keloid pathogenesis modulate vascular endothelial growth factor expression and secretion. *J Pathol*. 2007;211(1):95-108.
- 94- Jiang Q, Zhang Z, Li S, et al. Defective heat shock factor 1 inhibits the growth of fibrosarcoma derived from simian virus 40/T antigen-transformed MEF cells. *Mol Med Rep*. 2015;12(5):6517-26.
- 95- Bianchi E, Taurone S, Bardella L, et al. Involvement of pro-inflammatory cytokines and growth factors in the pathogenesis of Dupuytren's contracture: a novel target for a possible future therapeutic strategy? *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(8):711-20.
- 96- Da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function, a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(10): 698–738.
- 97- Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(2):327-35.
- 98- Artuc M, Steckelings UM, Henz BM. Mast cell-fibroblast interactions: human mast cells as source and inducers of fibroblast and epithelial growth factors. *J Invest Dermatol*. 2002;118(3):391-5.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktörü
cm	Santimetre
FGF-2	Fibroblast büyüme faktörü 2
GF	Büyüme faktörü
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HPV	İnsan papilloma virüs
HSF-1	Isı şok faktörü – 1
H&E	Hemetoksilen&Eozin
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İL	İnterlökin
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
mm	Milimetre
MMP-3	Stromelizin - 1
PAF	Platalet aktive edici faktör
PDGF	Trombositlerce salınan büyüme faktörü
PIGF	Plasental büyüme faktörü
SCF	Kök hücre faktörü
TGF	Transforming büyüme faktörü
TGF-B1	Transforming büyüme faktörü
TNF-alfa	Tümör nekroz faktör-alfa
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YF	Yumuşak fibrom

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa No
Resim 1 (Göz kapağında yumuşak fibrom)	12
Resim 2 (Boyunda yaygın yumuşak fibromlar)	13
Resim 3 (Gövdede üzerinde hiperkeratoz olan büyük çaplı yumuşak fibrom)	13
Resim 4a (Yumuşak fibrom; Stroma, vasküler yapılar ve inflamatuvar hücreler, H-E, x100)	34
Resim 4b (Yumuşak fibrom, lenfositler H-E, x200)	34
Resim 5c (Yumuşak fibrom; mast hücreleri (ok), Toluidine Blue, x100)	34
Resim 5d (Yumuşak fibrom; Damar duvarlarında (ok) olumlu boyanma CD31, x100)	34
Resim 6e (Yumuşak fibrom; Fibroblast (açık renkli ok) ve inflamatuvar hücrelerde (koyu renkli ok) VEGF boyanması, VEGF, 1x100)	35
Resim 6f (Yumuşak fibrom; Fibroblast (açık renkli ok) ve inflamatuvar hücrelerde bFGF (koyu renkli ok) boyanması, bFGF, x100)	35
Resim 7a (Kontrol; Fibroblast (kalın ok) ve inflamatuvar hücrelerde (ince ok) VEGF boyanması, VEGF, x100)	35
Resim 7b (Kontrol; Fibroblast (kalın ok) ve inflamatuvar hücrelerde (ince ok) bFGF boyanması, bFGF, x100)	35

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Bening fibröz tümörlerin sınıflandırılması)	11
Tablo 2 (Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı bilgiler)	26
Tablo 3 (Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçları)	27
Tablo 4 (Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının FGF-2 sonuçları)	28
Tablo 5 (Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının H&E boyama sonuçları)	29
Tablo 6 (Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının immünohistokimyasal boyama sonuçları)	30
Tablo 7 (Görülme yerlerine mast hücre sayısının dağılımı)	31
Tablo 8 (Görülme yerleri gruplamasına göre mast hücre sayısının dağılımı)	31
Tablo 9 (Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının VEGF sonuçlarının karşılaştırılması)	32
Tablo 10 (Çalışmaya alınan deney ve kontrol gruplarının bFGF sonuçlarının karşılaştırılması)	33

EKLER

EK-1 Etik Kurul İzni



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU




Sayı : 78017789/050.01.04/ 203835
Konu : Etik Kurul

26/08/2016

Sayın Prof. Dr. Ümit TÜRSEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Dermatoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Yumuşak Fibrom Etyopatogenezinde Endotelial Hücreler Fibroblastlar Mast Hücreleri ve Diğer İnflamatuar Hücrelerin Rolü" adlı araştırmaya ilişkin 25/08/2016 tarihli ve 2016/291 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz/rica ederim.


Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Kurul Başkanı

EKLER:

- 1- Kurulun 25/08/2016 tarihli ve 2016/291 sayılı kararı (1 sayfa)
- 2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)

Adres : MEÜ Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenişehir / MERSİN Ayrıntılı bilgi için irtibat:
Tel : 03243610001-4417 Fax :
e-posta : Elektronik Ağ : www.mersin.edu.tr

MEÜ.ID.FR-001/03

Sayfa 1/1

Yayın Tarihi : 22 / 11 / 2013

