

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ
Prof. Dr. SAFFET SOLAK

Atopik Dermatitte Lenfosit Değişiklikleri

DR. SİBEL ALPER

T. C.
Yükseköğretim Kurumu
Dokümantasyon Merkezi

— İhtisas Tezi —

İZMİR
1990

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	1
GİRİŞ	3
MATERYAL METOD	25
BULGULAR	28
TARTIŞMA	39
SONUÇ ve ÖZET	46
KAYNAKLAR	47

Ö N S Ö Z

Görülme sıklığında progresif bir artış tesbit edilen atopik dermatitin teşhisi için kesin laboratuvar testleri yoktur. 1970'ten beri klinik tabloyu açıklayabilecek immunolojik patolojileri araştırmak amacıyla laboratuvar çalışmaları yapılmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda geliştirilen monoklonal antikorların kullanıldığı teknik, araştırmalara yeni bir boyut getirmiştir. Hastalığın immun yetmezliğe bağlı olabileceği görüşünden hareketle monoklonal antikorlar kullanılarak atopik dermatit etyolojisinde lenfosit anomalileri araştırılmıştır.

Tezimle ilgili çalışmalarım süresince büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimime değerli katkıları olan hocalarım sayın Profesör Dr. Saffet Solak'a ve sayın Profesör Dr. Atilla Varol'a; ihtisasım süresince bana her konuda destek olan, değerli bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde katkıda bulunan hocalarım sayın Profesör Dr. Nihat Benlioglu'na, sayın Profesör Dr. Sezer Erboz'a, sayın Profesör Dr. Halit Kapdağlı'ya; çeşitli konularda danıştığım, bilgilerinden yararlandığım sayın Doçent Dr. Günseli Üztürk'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın Dr. Gülgün Ergezer'e teşekkür ederim.

Ayrıca ihtisasım boyunca her zaman destek ve yardımlarını

gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ve serviste çalışan hemşire ve kliniğimiz değerli personeline teşekkürlerimi sunarım.



G I R I Ş

Atopi, immunoglobulin E antikorlarının yapımında artma ve bu antikorların rol oynadığı astma, saman nezlesi, atopik dermatit gibi hastalıklara eğilim ile karakterize genetik bir bozukluktur (18).

Atopik dermatit ise kendine özgü lokalizasyonu olan, şahsi ve aile anamnezinde allerjik hastalık hikayesi bulunan, kserozis, deri vaskülaritesinde fonksiyon bozukluğu ve immüno- lojik değişikliklerle kendini gösteren kutanöz enflamatuvar bir durumdur (12,18.33). Ekzematöz morfoloji, yanlış olarak, ekzema, infantil ekzema veya atopik ekzema denmesine neden olmuştur. Oysa kelime olarak ekzema kaynayıp taşma anlamına gelir. Hangi sebeple olursa olsun sulantılı dermatiti ifade eder. Bu terim atopik dermatitteki kuru, likenifiye, skuamlı dermatit halini açıklayamaz (18).

Atopik dermatit tarih boyunca birçok isimle anılmıştır. Hepsini toplayacak olursak, hastalığı sinonimleri :

Prurigo Diathésique	Besnier
Le Prurigo Asthma	Sabouraud
Prurigo Besnier	Rasch
Asthma-eczema	Jadassohn
Prurigo 'a forme eczemat-lichénienne	Brocq
Prurigo simplex chronica	Darier
Prurigo eczema	Kreiblich, Zurhcelle

Konstitutionelles Prurigo eczema	Bonnevie
Dermatitis lichenoides pruriens	Neisser
Mycosis Flexurarum	Hebra
Exudatives Ekzem	Schreuss
Früh-spät exudatives eczematoid	Stumpke
Neurogene Dermatose	Ebstein, Newland
Neuropathisches Ekzem	Brill
Ekzem Krankheit	Scholtz
Ekzematose	Darier
Konstitutionelles Ekzem	Behring, Koch
Vagotoner Ekzematiker	Pulary
Neurodermatitis constitutionalis	Borelli, Schnyder

Su an için hastalığın nedeni ve patogenezi tam olarak tanımlanıncaya kadar Atopik Dermatit terimini kullanmanın; kargaşalığı önlemek, Uniformite sağlamak, hastaları klinik ve bilimsel çalışmalar için gruptandırma açısından uygun olacağı görüşü mevcuttur (12,18).

Hastalığın tarifinin yapılması oldukça eski yıllara dayanmaktadır. 1607 yılında Helmont, astma ile ilişkili kaşıntılı bir döküntüden söz etmiştir. Trousseau ise astma ile bazı kaşıntılı dermatozların aynı antijenle ortaya çıktığını iddia etmiştir. 1844'te Hebra, kronik seyir, şiddetli kaşıntı gösteren, boyunda, antekübital bölgeler ve popliteal fossalarda lokalize plaklarla karakterli bir dermatozu Mycosis Flexurarum olarak isimlendirmiştir (33.39).

1891'de ise Brocq neurodermatitis terimini yerleştirmiştir. Yazar hastalığı lokalize ve dissemine formlar olarak iki

gruba ayırmıştır. Bundan sonraki kırk yıl boyunca da atopik dermatit, dissemine neurodermatitis olarak anılmıştır. Brocq ve Jacquet hastalığının anatomik ve psikiyatrik anlamda sinir sistemi ile ilişkili olduğunu, ayrıca:

Sinirlilik

Deride gözle görülür lezyonlar oluşturabilen kaşıntının varlığı (burada lezyon kaşıntıyı değil, kaşıntı lezyonu oluşturmaktadır)

Kaşıntı bölgesinde net hudutlu plak oluşması

Skleroderma en plaque benzeri konsantrik lezyonlar

Kserozis

Papillalarda hipertrofi

Kronisite, özelliklerini taşıdığını belirtmişlerdir (12,18, 33,39).

Besnier kaşıntılı deri döküntüsü, astma veya saman nezlesi, gastroentestinal bozukluklarla kendini gösteren kalıtsal bir hastalıktan söz etmiş ve prurigo diathésique adını vermiştir. Bugün hala Fransa, İngiltere ve İskandinav ülkelerinde atopik dermatit yerine prurigo Besnier terimi tercih edilmektedir (33).

1915'de Cedarcreitz, atopik dermatit ve neurodermatit arasındaki farkı belirtmiş, 1916'da ise Cooke ve Wanderveer beş yıl süren, 850 astma ve saman nezleli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucu bu hastalıkların oluşmasına yatkınlığın kalıtsal olduğunu ortaya koymuşlardır (12,18).

Coca, 1923 yılında sözü edilen kalıtsal geçişi sağlayan

dominant gen ile kontrol edilen idiosinkraziler için kendisine Columbia Üniversitesi profesörlerinden Edward D. Perry tarafından önerilen "atopi" kelimesini uygun görmüştür. Bu sözcük Yunanca'da yersiz, yerinde olmayan, değişik durum anlamına gelmektedir (13,18). Daha sonra Coca bu kelime ile insan hipersensitivitesinin klinik formlarını kastettiğini, bu durumun primitif canlılarda bulunmadığını, şimdilik astma ve saman nezlesini içerdığını, fakat ekzema, bazı ilaç ve yiyecek idiosinkrazilerinin de bu grupta yer alması gerektiğini belirtmiştir (31).

1933'de Wise ve Sulzberger, atopik ekzema yerine atopik dermatit terimini önermişlerdir. Bazı yazarlar 1930-1960 yılları arasında psikosomatik nedenler üzerinde durmuşlardır (13).

1970'lerde ise atopik dermatit ile ilgili immunolojik anormallikler konusunda çalışmalar başlamıştır. Bazı immunolojik sendromlar ve atopik dermatit arasında ilgi olabileceğinin ortaya çıkması üzerine araştırmalar hızlanmış, gecikmiş tip hipersensitivite, spesifik veya nonspesifik lenfosit transformasyonu, monosit ve lenfositlerin kemotaktik migrasyonu, hücrel sitotoksiste defektleri üzerinde durulmuştur (30).

Toplumdaki bütün atopik bozuklukların oranı % 2 ile % 20 arasında değişmektedir. Atopik dermatit daha çok bebek ve çocuklarda karşımıza çıkmaktadır. Son çalışmalarda atopik dermatite rastlanma sıklığında progressif bir artış tespit edil-

miştir. 1960-1969 arası doğan bebeklerde oran % 3, 1970-75 arasında % 7, 1976-80 arasında % 10 bulunmuştur (15,16). Tüm vakaların % 70'inde ailede atopi anamnezi mevcuttur. Kalıtımın poligenik olduğu düşünülmektedir. HLA sisteminin atopik dermatit üzerine etkisi yoktur (15,30).

Atopik dermatitin kesin nedeni bilinmemekle birlikte laboratuvar ve klinik araştırmalar atopik diatezin bir çok belirtisini açıklayabilmektedir. Tüm çalışmalar sonucunda iki ana hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan ilki immunolojik hipotez, ikincisi ise beta blokaaj hipotezidir (12,33).

İmmün sistem deri hastalıklarının bir çoğuna neden olan enflamasyonu başlatan bir sistemdir. Enfekte edici organizmalara, deri ve diğer organ malignitelerine karşı savunmayı sağladığı gibi, çeşitli allerjik ve hipersensitivite reaksiyonlarını başlatan veya durduran bir işleve sahiptir (32).

İmmun sistem birçok dokuyu, hücreyi ve vücut dolaşımındaki çeşitli kimyasal ajanları içerir. Bunlar arasında lenfositler, timositler, immüoglobulinler, lenfokinler, kompleman, enflamatuar mediatörler ve fagositler bulunur. Ayrıca özel durumlarda keratinosit, Langerhans hücreleri, plateletler, pıhtılaşma ve enzim sistemini de etkileyebilir (22,28,30).

Çok kompleks bir sistem olduğu için bir bütün halinde açıklamak zor olmaktadır. İmmun sistem ile enflamatuar sistem tek ünite halinde fonksiyon göstermektedir. Devamlı bir interaksiyon içinde homeostazi sağlamak için çalışmaktadırlar.

Bazı durumlarda immun sistem fonksiyonunu dogru yapmayabilir, bu nedenle oluşan enflamasyon yetersiz veya çok agresiv olur. Bunun sonucu ise deri veya diğer dokularda hastalık ortaya çıkmasıdır (10,37).

Allerjik değişiklikler tüm insanlarda oluşur. Bu değişiklik, aşı ve infektif organizmalara karşı antikor cevabında olduğu gibi yararlı, veya anafilaksi, gecikmiş hipersensitivite kontakt dermatiti, sitotoksik reaksiyonlarda olduğu gibi zararlı olabilir (7).

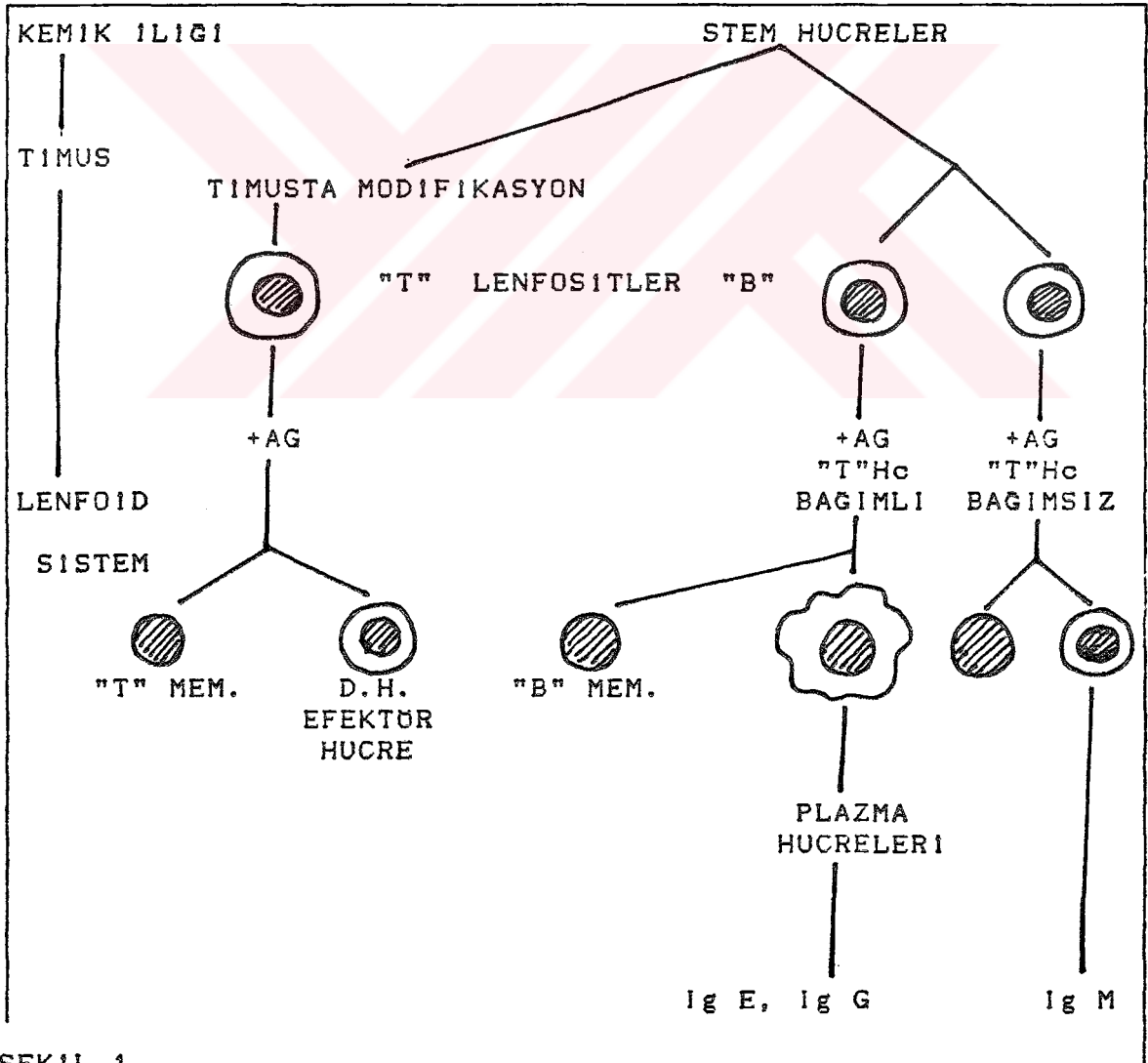
Antijen, humoral antikor yapımını stimüle eden veya lenfosit ve diğer hücrelerin reaktivitesini değiştiren, yani hücre sel cevaba neden olan bir maddedir (10). Bu madde in vitro olarak antikor ile karşılaştırıldığında yahut in vivo veya in vitro, dokulara deri testi şeklinde uygulandığında gözle görülebilen bir reaksiyon oluşturur (37).

Anafilaktik reaksiyon veya gecikmiş tip hipersensitiviteye yol açan antijenler ise allerjen adını alır (10). Bazı maddeler, ki bunların içinde düşük moleköl ağırlıklı kimyasal ajanlar da vardır, proteinlerle birleşmedikçe antikor yapımını stimüle edemezler. Bunlar hapten adını alır. Haptenler, proteine bağlanınca humoral antikorları uyarırlar veya gecikmiş tip hipersensitiviteye, yani hücre sel cevaba yol açarlar. Haptenler kontakt dermatitteki en önemli duyarlandırıcı ajanlardır (15,31).

Bazen kişi daha önce hiç karşılaşmadığı maddelere karşı da anormal reaksiyon gösterebilir. Bu reaksiyonlar nonspesi-

fik ve nonimmunolojik pseudo-allerjik reaksiyonlar veya idiosinkraziler olarak adlandırılırlar. Sonuçta değişik deri hastalıklarına neden olurlar (22).

HUCRESEL IMMUNITE : Burada primer hücre T lenfosittir. Periferik kandaki lenfositlerin % 80-90 kadarını oluştururlar. B hücreleri gibi kemik iligindeki stem hücreden köken alırlar. Burada protimosite dönüşürlü, kemik iligini terkederek timusa giderler. Orada matür T hücresi haline gelirler. Böylece dolaşıma, bazende dokulara katılırlar (18,33) (Şekil 1).



ŞEKİL 1.

T hücrelerinin membranlarında soluble antijenlere karşı reseptörler vardır. Bunlar antijen spesifiklerdir. T hücreleri antijene hemen reaksiyon vermez. Antijen önce mononükleer fagositlerce alınıp T hücrelerinin tanıyabileceği hale getirilmelidir. Bunun için bazı değişimler söz konusudur. T hücrelerinin antijen ile birleşebilmesi için T lenfositteki ikinci bir reseptör mononükleer fagosit membranı ile interaksiyona girmelidir. Bunun ardından blast transformasyon gelişir. Lenfositte çevreye lenfokinler salgılanır, diğer lenfositler de alana çekilerek reaksiyonun büyümesine neden olurlar (18,33).

İmmun cevabın başlaması, türü ve yoğunluğu T lenfositlerinin aracılığına bağlıdır. Bu lenfositlerin supresör ve helper subgrupları yanıtın oluşmasını veya baskılanmasını sağlar. Supresör hücreler, ya T hücrelerinin efektör ve helper hücreleri olarak fonksiyonunu etkiler veya B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü engeller. Böylece zararsız çevresel antijenlere karşı aşırı bir immün cevap oluşmaz (15,31, 32).

Çoğu T supresör hücreler sitotoksik aktivite gösteren, T- reseptörü taşıyan ve OKT8, OKT4 monoklonal antikoları ile reaksiyon veren alt grupta bulunurlar (15). Supresör hücreler, antijen spesifik veya nonspesifik olabilirler. İnsan periferik kanı ve dalagında bulunurlar (28).

Supresör hücre sisteminde bozukluk atopik dermatite ve oto-allerjik hastalıklara neden olur. Yaşlılarda oto-antikoların artmasına bağlı supresör aktivitede azalma görülür (4, 17,35).

Normal erişkinde hematojen lenfositlerin ortalama % 64'ü T lenfosit. % 17'si B lenfosit. Lenfosit popülasyonlarını yüzey değişikliklerine göre ayırmak hem zordur, hem de tam bilinmemektedir. Kan ve dokulardaki mononükleer hücreler membran reseptörlerine ve spesifik monoklonal antikolarla belirlenen hücre membranı antijenlerine göre tanınabilirler (3, 15).

Reseptör, hücre membranı üzerinde spesifik bir kimyasal grup olan determinant ile bağlanan bölümdür. Hücre membranlarında çok sayıda determinanta spesifik reseptör bulunur ve çoğunun özellikleri tam bilinmemektedir (18). T lenfositlerin tanınmasında en sık kullanılan testlerden biri T hücre membranına yıkanmış koyun eritrositlerinin bağlanması veya rozet oluşturmasıdır. Bu test matür T hücrelerine spesifik gibi görünmektedir (18). T hücresi, B hücresi ve makrofajların ayırımına yardımcı olacak bazı membran özellikleri vardır (7).

T hücre popülasyonlarını ayıran diğer bir teknik ise teofilinin T süpresörleri inhibe ederek rozet oluşumuna neden olması, T helper'ları ise etkilememesidir (10,37). Böylece alt gruplar hem membran reseptörlerince, hem de ilaçtan etkilene özelliğine göre ayrılmaktadırlar (12,33).

Bugün monoklonal antikoların bulunması ile diğer testlerin kullanımı çok azalmıştır. En iyi bilinen reagenler OKT serileridir. T hücre subpopülasyonunu belirleyen reagenler TABLO 1. de belirtilmiştir (12).

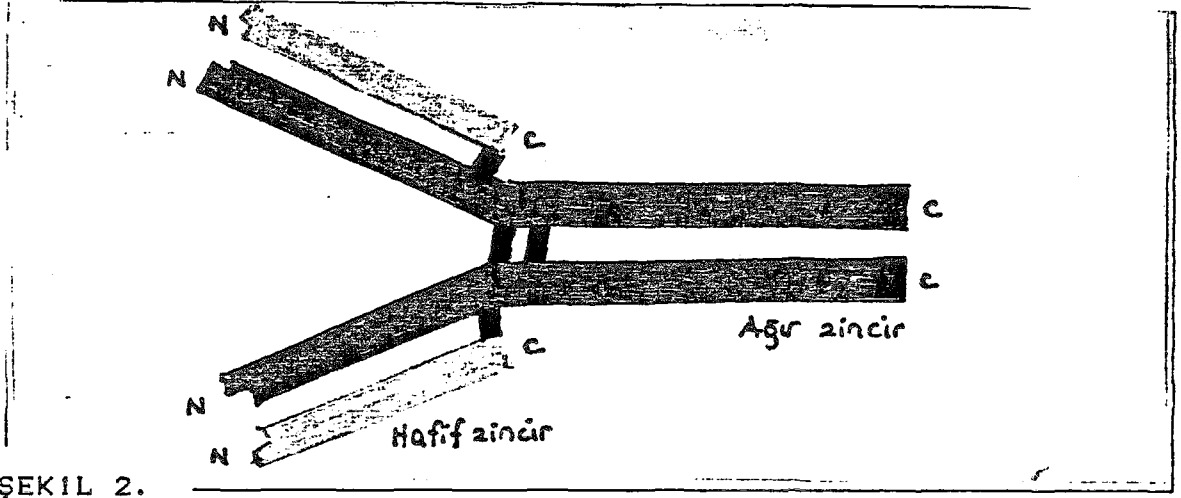
MONOKLONAL ANTİKORLAR		PERİFERİK "T" Hc BAĞLAMASI	SEÇİCİLİK
1.	OKT1 Leu1	> % 95	ÇOĞU
2.	OKT5 OKT8 Leu2a Leu2b	% 30	SUPRESÖR ve SİTOTOKSİK
3.	OKT4 Leu3a Leu3b	% 60	HELPER
4.	OKT3 Leu4	> % 95	ÇOĞU
5.	OKT11 Leu4 Leu9	% 100	
6.	OKT6 Leu6	< % 2	KORTİKAL TİMOSİTLER, LANGERHANS HÜCRELERİ

TABLO 1.

HUMORAL IMMUNITE : Burada sistem antikorlarla ilgilidir. İmmunoglobulinler ile onları sentezleyen hücreleri içine alır. Bu hücreler B lenfositler ve plazma hücreleridir (18).

Antijenler, immün cevap başlatabilen kimyasal maddelerdir. Kimyasal yapı olarak insanda bulunanlara benzemeyen kompleks moleküller halindedirler, yani insana yabancıdır (10).

Bütün antikorlar ise immunoglobulindirler, fakat bütün immunoglobulinler antikor değildir. Hepsinin benzer kimyasal yapıları vardır. Özellikleri ŞEKİL 2. de gösterilmiştir (32).



ŞEKİL 2.

Ig'ler büyük ve küçük polipeptid zincirlerden oluşurlar. Büyük zincire ağır zincir (H), küçük zincire ise hafif zincir (L) adı verilir. Temel olarak beş değişik ağır zincir vardır. Aralarındaki fark ise aminoasit dizilimine bağlıdır. Böylece IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE olarak adlandırılırlar (32).

Immunoglobulinler B lenfositlerce sentez edilirler. B hücreleri periferik kanda bulunmakla birlikte bazı lenfoid organlar ve dalakta da boldur. Bu hücreler kemik iligindeki prekürsör hücrelerden köken alırlar. Prekürsör B lenfositler, hücre duvarına reseptör olarak davranan immunoglobulinler salgırlar. Bunlar monometrik IgM ve IgD'dir. Antijen ile karşılaşıldığında bu immunoglobulinler matür B hücrelerinin oluşumuna neden olur ve yerlerine bilinen IgA, IgG, IgM, IgD ve IgE ortaya çıkar (31).

B lenfositlerce yapılan immunoglobulinler hem hücre membranında bulunurlar, hem de plazmaya salgılanırlar. Daha

sonraki adım ise B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesidir. Plazma hücreleri antikor fabrikası gibi davranırlar, sentezledikleri proteinin yarısı antikordur (15,22).

Immunoglobulinler veya antikorlar tüm memelilerin serum ve dokularında bulunan bir grup lipoproteinlerdir. Eksternal sekresyonlarda, respiratuar ve gastrointestinal traktusta, kan, lenf ve intersellüler alanlarda bulunurlar (32).

IgG'ler bireyin antikor aktivitesinin büyük bir kısmından sorumludurlar. Serumdaki immunoglobulinlerin % 70-75'ini oluştururlar. Plasentadan fetusa geçebilirler (33).

IgM ise % 10 civarındadır. Plasentayı geçemezler, kompleksler oluşturarak Arthus tipi reaksiyonlara neden olurlar; IgG ve IgA'da olduğu gibi bazı hastalık hallerinde miktarlarında artma veya azalma olabilir. Örneğin psoriasis ve dermatitis herpetiformiste düzeyleri normalin altında bulunmuştur (12).

IgA antikorların % 15-20'sini oluşturur. Serumda enfeksiyon ile mücadelede fonksiyonu, diğer immunoglobulinlere nazaran önemli rolü yoktur. Müköz membranlarda en yüksek oranda bulunurlar. Sekresyonlarda IgA miktarı fazladır, yapıları da farklı olup sekretuar IgA adını alırlar. Uzun süreden beri IgA'nın görevinin müköz membranları, toksinler ve enfeksiyöz ajanlardan korumak olduğu bilinmektedir (12,33). Atopik dermatitte selektif IgA eksikliği güncel bir araştırma konusudur. IgA düzeyi hayatın ilk üç yılında hızla artış gösterir. Atopik ebeveynlerin çocuklarında ilk altı ayda

geçici bir IgA yetersizliği olduğu bilinmektedir. Bu olay da onları allerji ve atopik dermatite predispoze hale getirir. Böyle çocuklarda ilk altı ay inek sütü ve ev tozundan uzak tutmak atopik dermatit insidensini azaltmıştır (7,17).

IgD'nin oranı % 1'i geçmez. Kesin olarak fonksiyonu aydınlanmamıştır (18).

IgE, ki birçok dermatozda karşımıza çıkan immunoglobulindir, mast hücreleri ve bazofillerin yüzey membranlarında bulunur. Reaginler olarak da isimlendirilirler (32). Her ne kadar IgG hafif derecede deriyi sensitize edebilirse de, esas anafaktik antikor, ani allerjik reaksiyonlara sebep olabilen IgE'dir. IgE normal kişinin serumunda çok az miktarda (10-70 g/100 ml) bulunur, serumda hızla katabolize edilmekle birlikte dokularda birkaç hafta kalabilir, miktarının çok az olması dolayısıyla kantitatif olarak ölçülmesi için özel laboratuvar tetkikleri gerekir. En çok kullanılan "paper disk radyoimmunoessay" tekniğidir. Son yıllarda "enzyme-linked immuno-essay" (ELIZA) daha çok gündemdedir (4,6).

Serumdaki IgE düzeyi her zaman allerjik duyarlılık düzeyini göstermeye yetmez. Serumdaki az miktarda IgE bile dokuları duyarlı hale getirmeye yetebilir (32).

IgE, bölgesel olarak tonsiller, adenoidler, bronş mukozası, periton ve daha az olarak gastrointestinal mukoza, dalak ve subkutan lenf nodüllerindeki plazma hücrelerince sentez edilir. Buna bağlı olarak nazal, bronşial sekresyonlar, tükürük, gastrointestinal sistem, idrar ve terde de görülür (33).

Mast hücreleri ve bazofillerde IgE'nin Fc bölgesine karşı reseptör bulunur. Antijen, anti-IgE hücrelerinden anaflaktik mediatör salınımına neden olur, plasentayı geçemez fakat fetus tarafından sentez edilir, komplemanı fikse etmez (12).

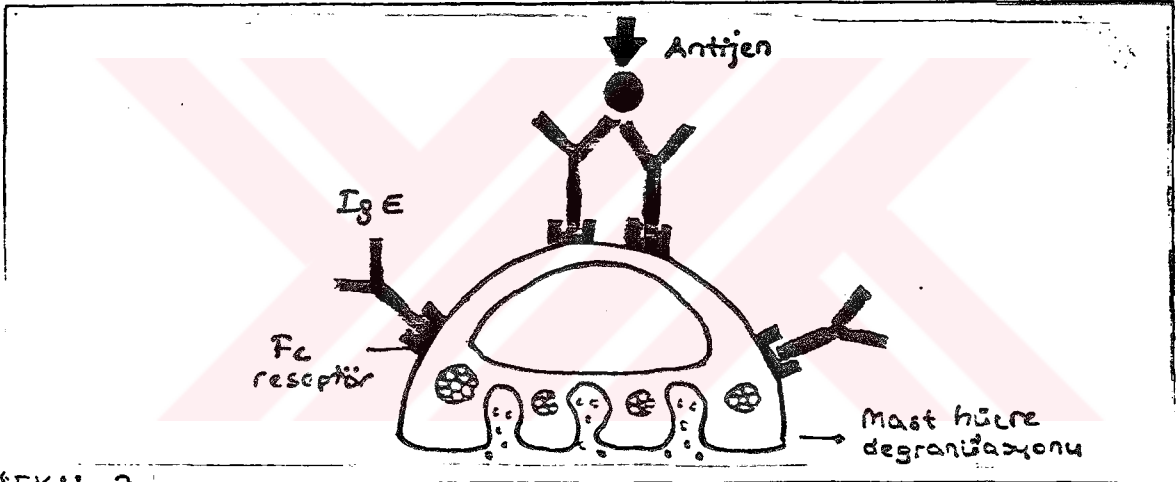
Makrofajlarda da IgE'nin Fc'sine karşı reseptörler bulunur. IgE ile duyarlanmış makrofajlar antijen veya anti-IgE ile muamele görürse lizozomal enzimler salgırlar. T ve B lenfositlerde de IgE'ye karşı zayıf affiniteli reseptörler bulunur. Bu hücreler IgE sentezini regüle ederler (6,34).

IgE atopik dermatitli kişilerde sıradan çevresel antijenlere karşı sentezlenebilir. Spontan olarak yapılan anti-kora reagin adı verilir. Non-atopik şahıslarda aşıllara ve parazitik enfeksiyonlara karşı IgE antikoru oluşur (34).

Reaginler, kişileri saman nezlesi ve astma gibi atopik hastalıkların anaflaktik tablolarına predispoze hale getirirler. Deride ürtiker ve anjio-ödeme neden olabilirler. Atopik dermatitli hastaların serumlarında sıradan allerjenlere karşı daha yüksek düzeyde IgE antikoru bulunur. Deri testlerinde ortaya çıkan ödem ve eritem reagin aktivitesine diğer bir örnektir (32) .

Humoral immünite mekanizmaları dörde ayrılır. Tip I cevap, anaflaktik bir reaksiyondur. Rol oynayan immunoglobulin ise IgE'dir; mast hücresi ve bazofillerin hücre yüzeyine bağlıdır. Böylece antikor, antijen ile karşılaşınca bu hücrelerden çevreye mediatörler salgılanır (12). Mediatörlerin biri histamindir, vazodilatasyona, sıvı ekstravazasyonuna ve

fagositik hücrelerin göçüne neden olur. Yani IgE damar duvarını açıp kapayan bir bekçi gibidir. Urtiker papülü tip I reaksiyona örnektir (33).Tip I reaksiyon antijen ile karşılaşmanın hemen ardından başlar. Buradaki antijen ise allergendir. Allerjen terimi ilk kez 1906'da Von Pirquet tarafından kullanılmıştır. Değişmiş reaktivite anlamına gelmektedir. Son yıllarda tip I reaksiyon ile allerji aynı anlamda kullanılmaya başlanmıştır (32) (ŞEKİL 3).



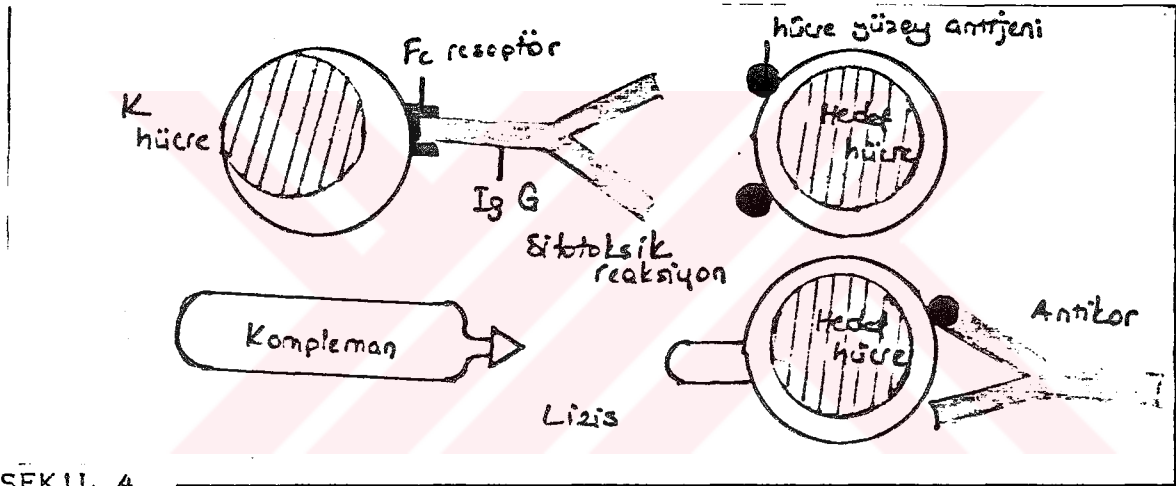
ŞEKİL 3.

Coca ve Cook tarafından tanımlanan atopi, tip I hipersensitivitenin klinik özelliklerini taşımaktadır (18).

Atopi mekanizmasının tarifi ilk kez 1921 yılında Prausnitz ve Kustner tarafından yapılmıştır. Bu yazarlar bir serum faktörünün reaksiyonu oluşturduğunu söylemişlerdir. 45 yıl sonra Ishizaka ve arkadaşları bu atopik reaginın yeni bir sınıf immunoglobulin olan IgE olduğunu kanıtlamışlardır (33).

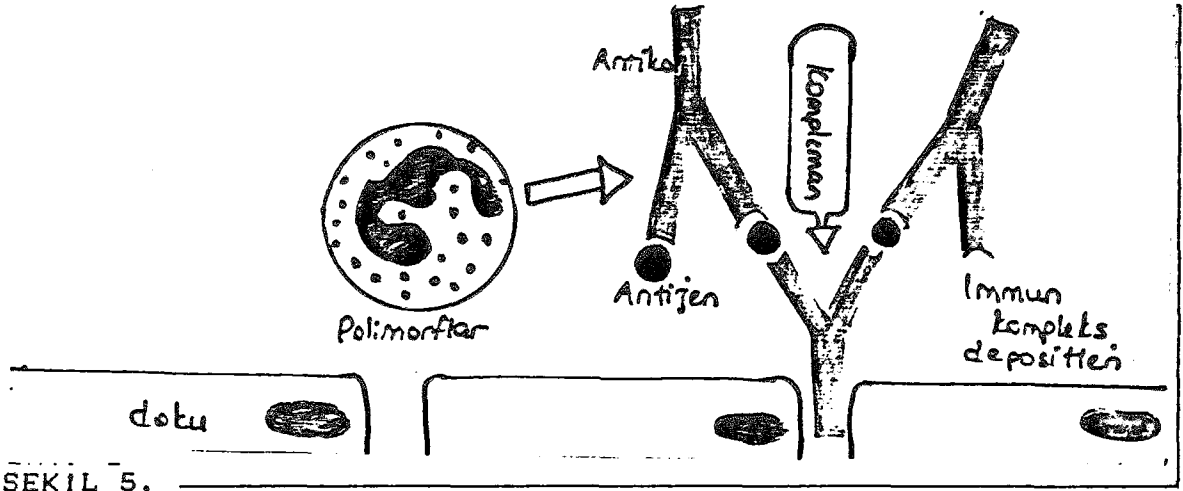
Tip II reaksiyon komplemanı fikse eden IgM ve IgG'yi i-

çine alır. Kompleman, antijen ve antikor birleşmesinden doğan kompleksin destrüksiyonunu sağlayan, plazma ve vücut dokularında bulunan bir seri faktördür (32). IgM ve IgG antijene bağlanınca kompleman da karşı uçtan bağlanır. Böylece hücre membranını lizise uğratan kimyasal mediatörlerin açığa çıkması ile birlikte antijeni yokeden fagositler de çoğalır. Tip II, yani sitotoksik reaksiyonlara örnek serum hastalığı ve Arthus reaksiyonudur (32) (ŞEKİL 4).



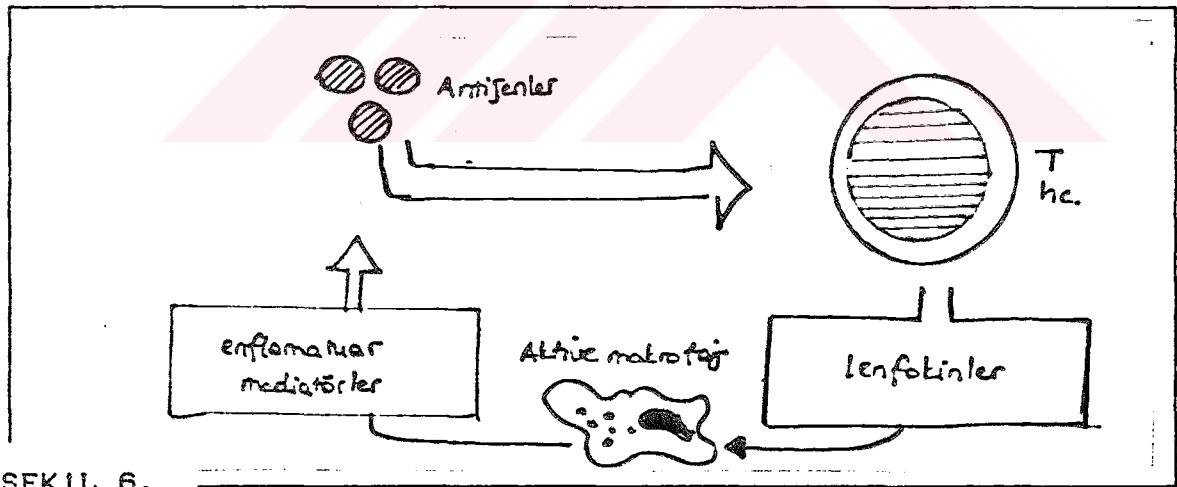
ŞEKİL 4.

Tip III reaksiyonda da IgG, IgM ve kompleman bulunur. Bir immün kompleks reaksiyonudur. Vaskülitler bu tür cevaba iyi bir örnektir. Tip III destrüktif bir reaksiyon değildir. Burada antikor hücre membranındaki reseptöre bağlanır. Daha sonra hücreden enzim ve hormonlar salgılanır, böylece doku hasarı ortaya çıkar. Örneğin, pemfigustaki intersellüler antikor epiteliyal hücre membranına bağlanarak epitel hücrelerinden proteaz salgılanmasına ve akantolize neden olur (12, 33,37) (ŞEKİL 5).



ŞEKİL 5.

Tip IV, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Antikora bağlı hücresel sitotoksik bir cevaptır. Bu tür hastalıklara örnek lepra, leishmaniasis, deri tüberkülozu ve derin mantar enfeksiyonlarıdır (15,28) (ŞEKİL 6).



ŞEKİL 6.

Normal immün cevapta immün sistem bir bütün olarak çalışır, fakat her insanda reaksiyon farklılık gösterir. Ayrıca her antijende değişik tipte reaksiyon ve enflamasyon oluşur. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda hem hücresel, hem de humoral immün cevap birlikte ortaya çıkar (7,10).

İmmun yetmezlik durumlarında bu cevapta azalma sözkonusudur. Böyle kişilerde mikro-organizmalar yok edilemez, klinik olarak tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkar. İmmun yetmezlikler hücre sayısında, antijen tanınmasında, antikor yapımında, lenfokin yapımında, hematotoksisite, kompleman aktivasyonunda ve hücreler arası kooperasyonda defekt gibi nedenlerle oluşabilir (17).

Atopik dermatitte tesbit edilen iki ana immunolojik defekt :

1. Stimüle hücrelerde siklik AMP düzeyinde düşüş

2. T lenfositlerde sayı ve fonksiyon azalması ile kendini gösteren immün yetersizlik. Burada diğer immunoglobulinlerin miktarı normal olup, IgE düzeyi artmış durumdadır. Bu iki defekt te birbiriyle ilişkilidir (12,32,33).

Temel immunoglobulin anormalligi, % 80 vakada gösterilebilen serumdaki total IgE'nin artması ve sindirime uğramış, inhalasyonla alınmış antijenlere karşı spesifik IgE antikorlarının düzeyinin yükselmesidir (20). Atopik dermatitli hastalar viral ve fungal enfeksiyonlara predispoze olup, hastalık tablosu daha ağır bir görünüm arzeder. Bu da hücresel bağışıklık defektinin bir göstergesidir. Birçok vakada stafilokokkus aureus hem normal, hem de hasara uğramış deride üretilmiştir (6,20,40).

IgE düzeyindeki yükseklik ile klinik tablonun şiddeti arasında korelasyon vardır. Eger sadece dermatit sözkonusu ise astmaya göre yükseklik minimaldir. IgE düzeyinin çok

artmış olması prognozun kötü olduğunun göstergesidir. Bunun aksi olarak, tedavi görmüş ve bir yıldır semptom vermemiş atopik dermatitlilerde IgE'nin düştüğü tesbit edilmiştir (25,40).

Bazı çalışmalarda supresör T hücreleriyle IgE'nin ters korelasyon gösterdiği, bazılarında ise T helper/T supresör oranı ile IgE düzeyinin ilişkili olmadığı iddia edilmiştir (4,34).

IgA, IgG ve IgM atopik dermatitlilerde genellikle normaldir. Ancak sekonder enfeksiyon gelişenlerde IgG yüksek bulunmuştur. Ayrıca B hücrelerinin cevabındaki yetersizliğe bağlı IgG sentezi azalabilir. Bunun yanısıra IgA yetmezliği olduğu ve burun mukozasından aşırı allerjen absorpsiyonunun IgE yapımında artışa yol açtığı iddia edilmiştir. IgA'daki yetersizlik bebeklikte bir-iki ay sürmekte, IgE artışı ise ileri yıllarda ortaya çıkmaktadır (38).

Sıradan çevresel antijenlere karşı IgE oluşturan kişilerde anafilaktik reaksiyon sıklığı yüksektir. Atopik dermatitlilerin çoğunda ve özellikle çocuklarda yiyeceklere karşı pozitif Prick test sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca kontakt urtikerial cevap ta siktir. Bilinen yiyecek allerjenlerinin diyetten çıkarılması, ki bunların başında inek sütü ve yumurta gelmektedir, semptomlarda rahatlama sağlayabilir (21).

Respiratuvar allerji ile atopik dermatit arasında ilişki mevcuttur. Havadaki allerjenler, ev tozu akarı, algae ve mantarlar solunum yolu allerjilerini arttırarak dermatitin alev-

lenmesine neden olabilirler (5,19).

IgE aracılığı ile olan allerji, yani tip I reaksiyonlar, kaşıntı, eritem ve vasküler permeabilite artışına neden olarak dermatiti arttırır, ayrıca bakteriyel enfeksiyon gelişmesine de zemin yaratırlar (21).

Atopik dermatitte gecikmiş tip hipersensitivite ve lenfositlerle ilgili anomaliler ise şöyle özetlenebilir :

1. Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu azalmıştır.
2. T supresör hücrelerinin sayısı azalmıştır.
3. Mikrobiel antijenlere cevapta azalma mevcuttur.
4. "Naturel killer" hücrelerin sayısında veya aktivitesinde azalma vardır.
5. IgE bağlayan B lenfosit sayısı artmıştır (19,26).

Antikor sentezi T helper hücreleri ile B lenfositler arasında interaksiyon ile ortaya çıkmakta ve T supresörlerin kontrolü altında olmaktadır (32,33). T supresör hücrelerde azalma, B hücreler tarafından IgE yapımının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca atopik dermatitte sensitize T hücrelerinin bazofil kemotaktik faktör salgılamasına bağlı olarak bazofil sayısı artmaktadır. Bu hücreler de aynı antijene karşı mediatörler ortaya çıkaracaklarından eritem ve eozinofili ortaya çıkar (3,34).

Lenfositlerin yanısıra atopik dermatitte lökosit anomalileri de mevcuttur. Şiddetli dermatiti olanlarda nötrofil ve monositlerde kemotaksis azalması dikkati çeker. Bunun nedeni tam bilinmemekle birlikte anaflaktik bazofillerin inhi-

bitör aktivitesine baglı olabilecegi söylenmektedir. Hista-
min, H 2 reseptör antagonistleri ile önlenebilen bir kemo-
taksis azalmasına neden olmaktadır. Nötrofil ve monosit de-
fekti deriyi enfeksiyona predispoze hale getirmekte de rol
oynar (7,17,36).

HISTOPATOLOJİ : Atopik dermatitin histopatolojisi biyopsinin
alındığı bölgeye ve hastalığın evolüsyonuna göre farklılık
gösterir. Bulgular subakut ve kronik ekzematöz dermatit gi-
bidir. infantil atopik dermatitin akut lezyonunda hiperke-
ratoz, parakeratoz, kaybolmuş veya azalmış granüler tabaka,
akantoz ve koriumda ödem görülür. Spongioz ilk ortaya çıkan
belirtilerdendir. Papillalar kalınlaşmış, epidermik kretler
uzamıştır. Kronik lezyonlarda ise likenifikasyon, vasküler
dilatasyon, perivasküler infiltrasyon dikkati çeker (8,14).

Atopik dermatit tanısı koymak için major ve minör kri-
terler belirlenmiştir. Atopik dermatit diyebilmek için en az
üç major ve üç minör kriter hastada tespit edilmelidir.

Majorler :

1. Prurit
2. Tipik morfoloji ve lokalizasyon
3. Kronisite göstermesi
4. Şahsi veya aile anamnezinde atopi

Minörler :

Kserosis, Tip I reaksiyon, serum IgE düzeyinde yükselme,
hücre sel immunitede yetersizlik, keilit, Dennie-Morgan
çizgisi, pityriasis alba, güne intolerans, bazı yiyecek-

lere intolerans (özellikle yumurta sarısı ve inek sütü), beyaz dermografizm gibi kriterlerden oluşur (12,16,32,33,39).

Atopik dermatit klinik olarak infantil, çocukluk ve erişkin atopik dermatiti olarak üç dönemde karşımıza çıkar. En erken bebek 2.5 ile 4 aylıkken başlayabilir, erişkin çağa kadar devam edebilir (18,30,37).

Literatüre göre % 50 vaka 13 yaşına kadar kaybolur; nadiren 30 yaşına kadar sürebilir. Atopik dermatitlilerin % 30-50'sinde ilerki yıllarda astma ve saman nezlesi gelişebilir (27,33).

Tedavide amaç kaşıntının giderilmesi, dermatiti alevlendirebilecek irritan dış faktörlerden hastanın korunması, yumurta ve inek sütü gibi gıdaların alınımında aşırılikten kaçınılmasıdır (1,11,12,29).

Atopik dermatitli hastalara ılık banyolar, topikal kortikosteroidli kremler, antipruritik etkili ilaçlar, sedatifler, 'water-in-oil' emulsiyonlar önerilebilir (32,33,37).

M A T E R Y A L - M E T O D

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine yatan veya Polikliniğine başvuran 17 atopik dermatitli hasta ve 10 kontrol alınmıştır.

Çalışmaya alınan 17 atopik dermatitli hastanın 10'u kadın, 7'si erkek olup, yaşları 3 ile 32 arasında değişmektedir (ortalama 14,4). Atopik dermatit tanısı, daha önce tanımlanan major ve minör kriterler göz önüne alınarak koyulmuştur. Ayrıca bu vakalardan erişkin yaş grubuna yakın olanlar histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Biyopsi alınarak, ışık mikroskopunda tetkik edilen vakaların hepsinde subakut veya kronik ekzematöz dermatit tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun ise 6'sı kadın, 4'ü erkektir. Yaşları 11 ile 55 arasında değişmektedir (ortalama 35,7). Kontrol grubuna alınan kişilerin gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmış ve paraziter enfestasyon olmadığı görülmüştür. Ayrıca immunolojik bir patolojileri de mevcut değildir.

Total IgE tayini, Farmacia firmasından elde edilen kitlerle radyoimmunoassay tekniği kullanılarak yapılmış, sonuçlar mililitrede enternasyonal ünite olarak verilmiştir (IU/ml).

Son yıllarda T hücre subgruplarının tanımlanmasında monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Böylece çeşitli hastalıklarda T hücre fenotip tayini ve B hücre araştırılması

mümkün olmuştur.

Çalışmadaki T lenfosit alt gruplarının tayini için gerekli anti-T 4 ve anti-T 8 monoklonal antikolar, floresans konjuge antikoları, gerekli tamponlar Coulter immunoloji firmasından sağlanmıştır. Monoklonal antikor tayini aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

1. Hastadan 5 ml heparinli venöz kan alınır.
2. 3 cc fosfat buffer saline (PBS) + fetal calf serumu (FCS) üzerine tabakalanır.
3. 1500 devirde 15 dakika santrifüj edilir.
4. Lenfositler 3 defa PBS + FCS karışımı ile yıkanır.
5. Bu tampon solüsyon içerisindeki lenfositler birim alanda 1.000.000 lenfosit olacak şekilde suspansiyon yapılır.
6. 100 mikrolitre lenfosit suspansiyonu üzerine 90 mikrolitre monoklonal antikor koyulur ve 30 dakika (+ 4) derecede enkübe edilir.
7. Üzerine 2 cc PBS + FCS karışımı koyularak iki kez yıkanır.
8. Lenfositler üzerine 50 mikrolitre floresan konjuge antikor koyularak 20 dakika + 4 derecede bekletilir.
9. 5 dakika santrifüj edilir.
10. 3 defa 400 devirde yıkanır.
11. 1 ml PBS koyularak karıştırılır, tekrar birkaç defa yıkanır ve floresans mikroskopta incelenir. Karanlık sahada, kullanılan monoklonal antikorum cinsine göre T 4, T 8 ve B lenfositler sayılır. Sayım sırasında karanlık oda kullanılır.

Siyah zemin Uzerinde reseptörün şekil ve sayısına göre değiş-
mek üzere, çepeçevre veya noktavi sarı-yeşilimsi floresans
verirler. Floresans veren hücreler ışık mikroskopunda da sa-
yılarak sonuç yüzde olarak ifade edilebilir.



B U L G U L A R

Klinik ve histolojik olarak atopik dermatit tanısı konulmuş 17 hastadan ibaret çalışma grubunda IgE düzeyleri ölçülmüş, bunlarda monoklonal antikörler tekniği kullanılarak T 4, T 8 ve B lenfosit sayıları tesbit edilmiştir. Normal T 4 değeri % 65, T 8 değeri ise % 35 civarındadır. Atopik dermatitli 17 vakada T 4 lenfositler ortalama % 71.4, T 8 lenfositler ise ortalama % 27.2 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T 4 lenfositler % 57.3, T 8, yani supresör lenfositler ortalama % 41.2 olarak tesbit edilmiştir. Kontrol grubu ve normallerle mukayese edildiğinde, atopik dermatitli hastalarda supresör T hücrelerde azalma dikkati çekmektedir. T 4 lenfositlerde ise böyle bir azalma söz konusu değildir. Çalışma grubundaki 17 atopik dermatitli hastanın dokuzunda T 8 değerleri düşük bulunmuştur ki bunun oranı % 52.9'dur.

Atopik dermatitli hastalarda selektif supresör lenfosit azalması helper/supresör (T 4/T 8) oranında belirgin bir değişikliğe yol açmaktadır. Kontrol grubunda T 4/T 8 oranı 1.2/1 dir, ve literatür bulgularına uymaktadır. Atopik dermatitlerde ise oran 2.6/1 olarak bulunmuştur. 17 hastanın onunda orandaki artma çok belirgindir.

B lenfositlerinin monoklonal antikörlerle incelenmesi sonucunda, kontrollerde % 23.6 bulunmasına karşın, atopik dermatitlilerde ortalama % 53.7'lik bir sayı elde edilmiştir.

Literatürdeki normal B lenfosit oranı % 30'dur. Hasta grubundaki bariz yükselme dikkat çekicidir.

Atopik dermatitli hastalarda ayrıca IgE düzeyleri de tayin edilmiştir. Bulunan değerler 69 ile 3907 IU/ml arasındadır. Ortalama değer ise 685.8 IU/ml'dir. Normal bireylerde IgE düzeyi 100 IU/ml'nin altındadır. Atopik dermatitli hastaların 14'ünde immunglobulin E bu değer üzerinde bulunmuştur. Elde edilen rakamlar literatüre uygunluk göstermektedir.

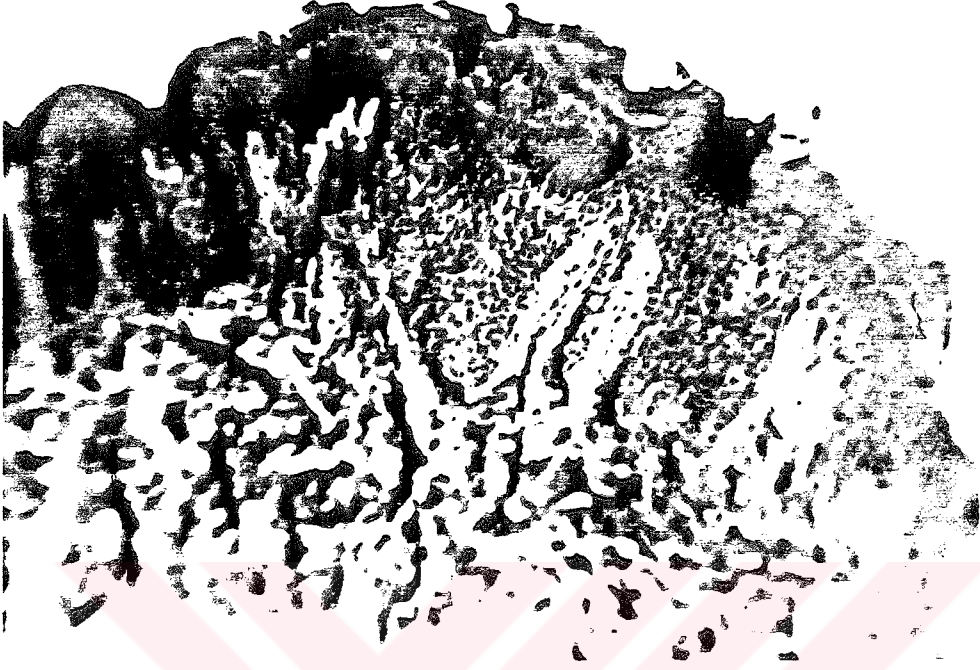
Çalışmada elde edilen sonuçlar atopik dermatitli hastalar için TABLO 2 de, kontrol grubu için TABLO 3. te verilmiştir.

	YAŞ	T 4	T 8	B	IgE
1.	3	45	55	50	69
2.	4	65	35	35	712
3.	11	45	55	30	1224
4.	13	78	22	35	562
5.	15	83	17	65	150
6.	14	55	45	60	928
7.	12	50	40	70	898
8.	30	93	7	65	882
9.	18	88	12	20	907
10.	22	57	43	65	152
11.	21	86	14	60	230
12.	20	89	11	55	170
13.	32	84	16	38	530
14.	11	86	20	56	3907
15.	7	78	14	60	99
16.	6	72	18	68	164
17.	6	60	40	38	76

T A B L O 2.

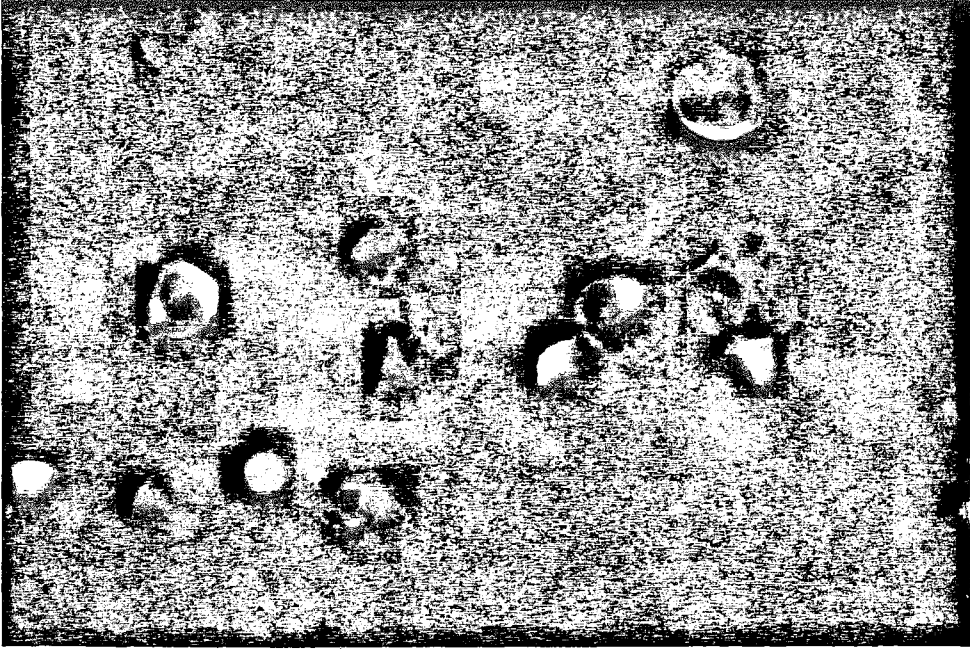
	YAŞ	T 4	T 8	B
1.	18	40	60	40
2.	11	70	30	30
3.	26	50	50	9
4.	31	50	50	45
5.	52	65	35	15
6.	46	45	55	15
7.	55	80	5	18
8.	47	50	50	10
9.	51	63	37	30
10.	42	60	40	24

T A B L O 3.

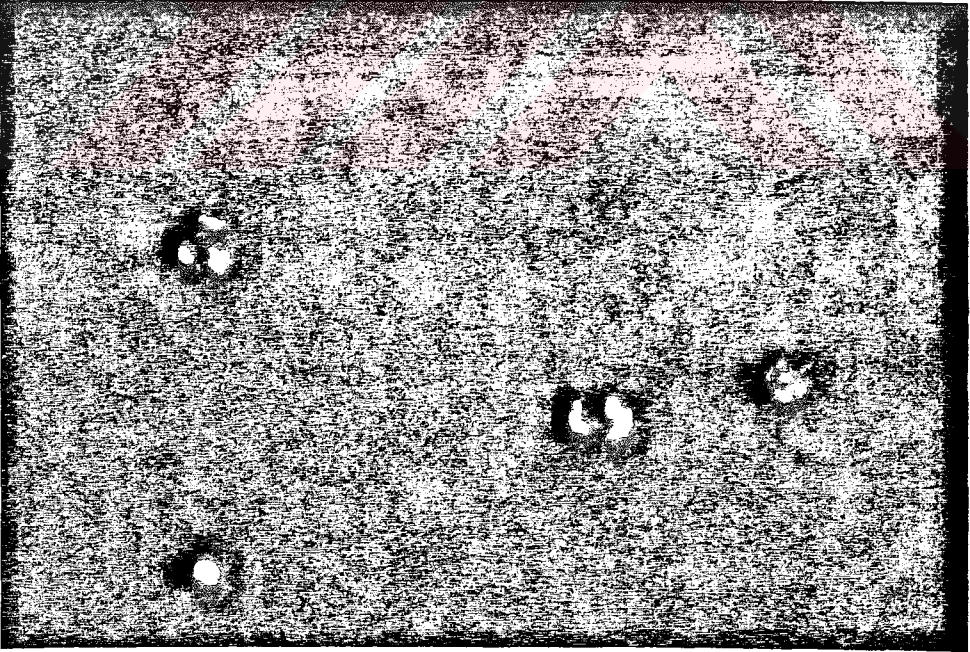


RESİM 1

Satıhta yer yer parakeratoz, epiderma kretlerinde akantoz, bir yerde muhtevalı vezikül ve bununla ilgili epidermik krette spongioz, papillalarda ödem, dermik elemanlarda hafif artma görülmektedir (614/89).



RESIM 2 : B Lenfositlerin immunfloresans görünümü.



RESIM 3 : Supressor T lenfositler.

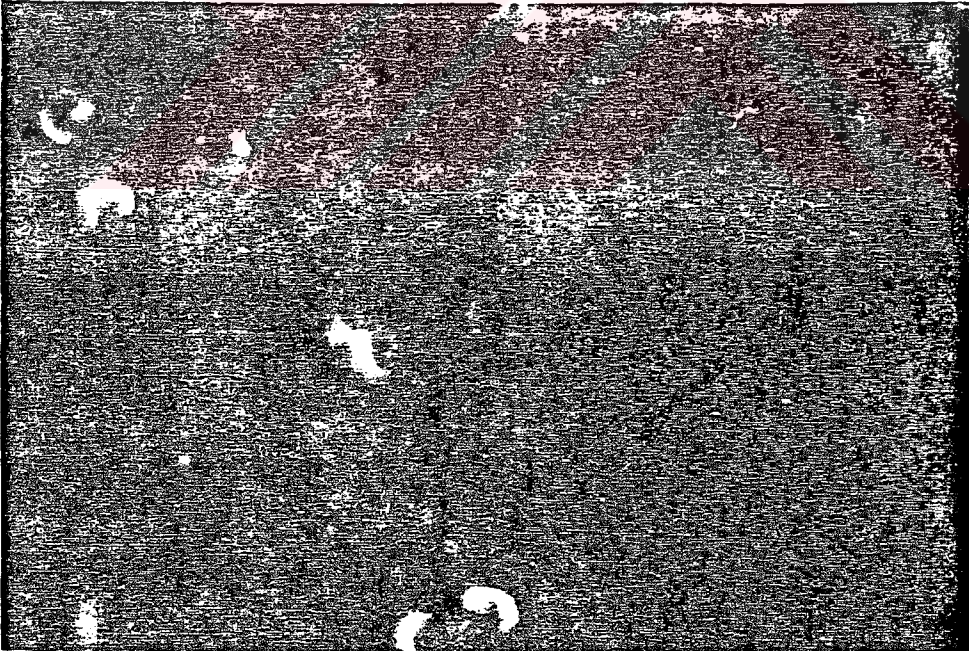


RESİM 4

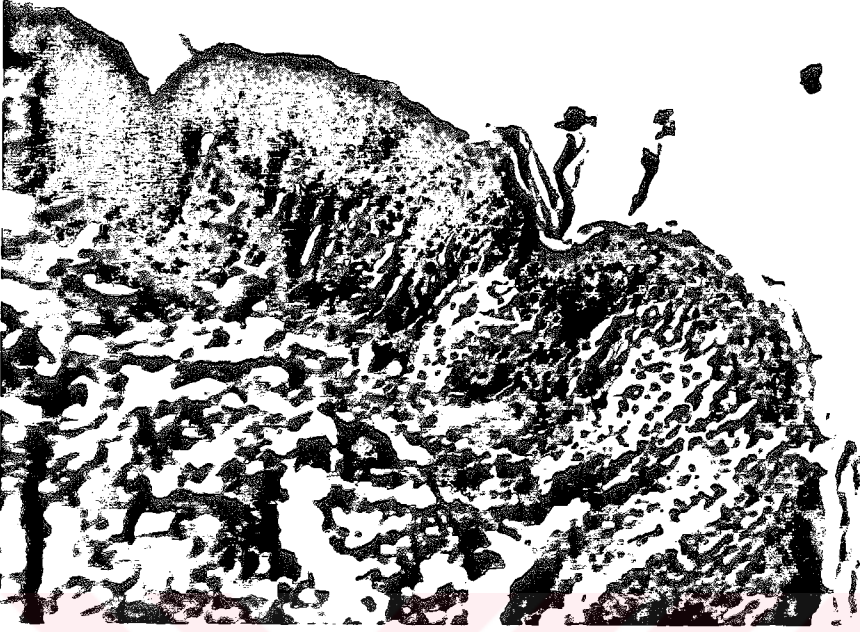
Satıhta ince lameller halinde hiperkeratoz, daha altta yer yer hipergranüloz, epidermik kretlerde distal uçlarda daha ince olmak üzere akantoz, dermo-epidermik hudutta ödem, papillalarda hafif yükselme ve yerli elemanlarda hafif artma (875/89).



RESİM 5 : Helper T lenfositler (T 4)



RESİM 6 : Supressor T lenfositler (T 8)

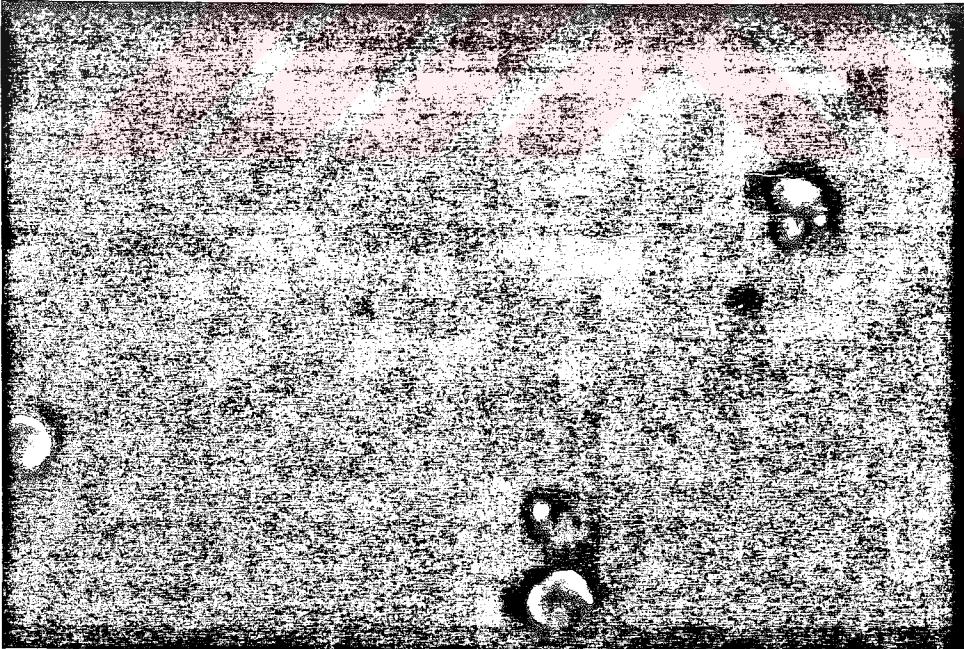


RESİM 7

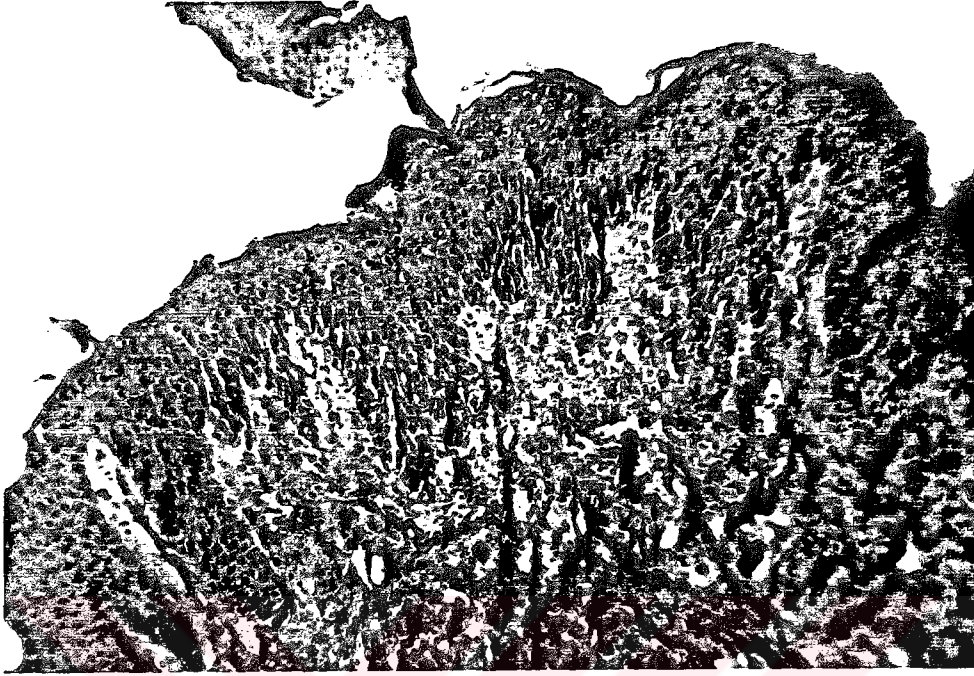
Lameller halinde satıhta hiperkeratoz, yer yer hipergranüloz, kretlerde akantoz, dermo-epidermik hudutta ödem
Yüzeyel dermada yerli elemanlarda hafif artma (902/89).



RESİM 8 : T 4 Hücreler.



RESİM 9 : T 8 Hücreler.



RESİM 10 :

Satıhta kısmen parakeratozik hiperkeratoz, epidermada ve kretlerinde akantoz, bazal kesimlerde spongioz, yüzeysel dermada ödem, vasküler yapıları takip eden lenfositler infiltrasyon (937 / 89).



RESİM 11 : T 4 Lenfositler.



RESİM 12 : T 8 Lenfositler.

T A R T I Ő M A

Atopik dermatit enflamatuvar bir deri hastalıdır ve çok defa diğer atopik hastalıklarla beraber görölür (7). Bugün atopik dermatitin teşhisi için kesin laboratuvar testleri yoktur.

1970'lerde atopik dermatitte immunolojik değişikliklerin araştırılması hastalığın patogeneğine yeni bir bakış getirmiştir. Özellikle atopik dermatitin bazı immun yetmezlik sendromlarıyla beraber bulunduğu dikkati çekmiştir (10,19, 31).

Taranan literatürde in vitro olarak atopik dermatitteki immun statusun araştırılmasıyla ilgili çalışmaların sonuçlarında çelişkiler mevcuttur. Klinik tablonun bir immun yetmezlik sonucu oluştuğu bilinmektedir, fakat yetmezliğin primer veya sekonder oluşu tartışmalıdır (12,15).

Yapılan araştırmalarda, özellikle Byrom ve Timlin'in 416 vakalık bir serisinde bütün hastalarda belirli bir T lenfosit depresyonu tesbit edilmiştir. Bunun sonucu olarak da atopik dermatitin hücresele immunitede tam bir olgunlaşmanın gelişmemesine bağlı ortaya çıktığı öne sürölmüştür (12).

Özellikle de IgE sentezini suprese eden T lenfosit subpopölasyonunda defekt sözkonusudur (20).

IgE yüksekliği tüm çalışmalarda tesbit edilmiştir ve dermatitin şiddeti ile doğru orantılıdır (35).

Atopik dermatitin immunopatojenik mekanizması tam olarak açıklanmış değildir. Tip I reaksiyon ve reagin ile ilgili bilgiler, saman nezlesi, ürtiker ve astmanın patogenezini açıklarken ekzema oluşumundan tamamen sorumlu tutulamamaktadır (32).

Bugün mekanizması en iyi bilinen kontakt allerjik ekzematöz dermatitte hücrel immunitede hiperreaktivite mevcudiyeti gösterilmekte ve bu durumun spesifik bir antijene bağlı olduğu ileri sürülmektedir (30).

Buckley ve arkadaşlarının çalışmalarına göre atopik dermatitteki hücrel immunité depresyonu aynı zamanda herpes virüs ve vaccinia'ya da predispozisyon hazırlar (6).

Grove ve arkadaşları gecikmiş hipersensitivite ile ilişki kurmaya çalışmışlardır fakat gecikmiş hipersensitivitenin saptanamadığı atopik dermatitli vakalar da vardır (17).

Bir kişinin immunolojik cevabı hücrel immunitéye ve humoral antikor yapımına bağlıdır. Bu sistemler normal, hiperreaktif veya hiporeaktif olabilirler. Immun yetersizlik hem herediter hem de akkiz olarak karşımıza çıkabilir (36, 37,41).

Atopik dermatitteki hücrel immunité defekti kendini bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarına eğilimle belli eder (6). Hücrel immunitédeki bozukluğun patogenezinde ise T lenfosit subpopülasyonlarındaki dengesizlik en önemli rolü oynar. Özellikle supresör T hücrelerinde bir yetmezlik, sıradan çevresel antijenlerle karşılaşmanın ardından IgE yapımında artışa neden olur (6.17.18.25).

Serum IgE düzeyleri atopik dermatitli olguların % 80'den fazlasında artmış olarak bulunur (20).

Çalışmamızda da 17 atopik dermatitli vakanın 14'ünde bulunan ve 3907 IU/ml'ye kadar varan artma dikkati çekmektedir. IgE düzeyinde yükselme atopik dermatitli vakaların % 82.3'ünde tesbit edilmiştir ve sonuç literatür bulgularına uymaktadır. Bu artış çok defa sekonder bir bulgudur. Genellikle IgE düzeyinin yükselmesi hastalığın şiddeti ile paralellik gösterir (20,25,43).

IgE ile aktif dermatit arasında klinik olarak bir korelasyon bulunsa da patogenetik olarak önemi fazla değildir (20). Vakaların % 20'sinde IgE normal bulunmuştur (23).

Kontakt dermatit, psoriasis ve parazitik enfestasyonlarda da IgE düzeyi yükselmiş olarak tesbit edilebilir (4). Atopik dermatitin histolojik deri belirtileri de erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki deri belirtilerine tam uymaz (8). Bugün artmış IgE düzeyi nonspesifik bir bulgu olarak kabul edilebilir (2).

Saxon ve arkadaşları artmış IgE sentezinin immun regülasyondaki bozukluktan ileri geldiğini göstermişlerdir (34).

IgE'nin B lenfositler tarafından sentezi T lenfositlerin kontrolü altındadır (28,30). Timik lenfoplazide IgE düzeyi artar ve allerjik semptomlar ortaya çıkar. Wiskott-Aldrich sendromunda IgE düzeyi yükselir, ekzema ve hücre sel immunitede bozukluk ortaya çıkar (35,37). IgE sentezini arttırıcı veya baskılayıcı faktörler T lenfositler aracılığı ile düzenlenir (32).

Atopik dermatitte, T hücrelerindeki değişiklikler dikkati çektiği 1980'li yıllarda ilk çalışmalar koyun eritrositleri ile E rozet tekniği kullanılarak yürütülmüştür. Bazı araştırmacılar T hücre düzeylerini normal bulurken bazıları da bu düzeyde düşme tesbit etmişlerdir (23,34).

Son yıllarda bu tekniklerin yerine monoklonal antikoların kullanılması almıştır. Bu antikoların ortoklon serileri (OKT3, OKT4, OKT8) tüm olgun periferik kan lenfositlerini tanımlamaktadırlar. Daha önce uygulanan metodlara göre teknik olarak tartışılmaz bir üstünlükleri vardır. Burada hücrelerin tanınması immun floresan teknikle olmaktadır (23,43). T lenfosit popülasyonu homojen değildir. Değişik lenfositler, farklı proteinler ve hücre membran reseptörleri taşırlar. Böylece fonksiyonlarında da farklılıklar ortaya çıkar (31, 35).

Zachary ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda supresör T hücrelerin immun cevabı baskıladıkları, T lenfositlerin antijen spesifik veya nonspesifik olabilecekleri gibi, hem lokal hem de yaygın intravasküler ve ekstravasküler alanda çalışabileceklerini bildirmişlerdir. T lenfositler hem hücre sel, hem de humoral cevaba etkilidirler (42,43).

Schuster ve arkadaşları yayınladıkları çalışmalarında daha basit bir teknik olan koyun eritrositleri ile rozet oluşturma yöntemini kullanarak atopik dermatitlilerde dolaşımdaki T hücrelerinde azalma tesbit etmiş ve hücre sel immunité defektini ortaya çıkarmışlardır. Ancak uygulanan bu teknige

göre değişik çalışmalarda farklı hücre sayıları elde edilmiştir (35).

Lobbitz ve Honeyman monoklonal antikorlar ile gösterilen (OKT8 ile) supresör T hücrelerinde azalmanın IgE sentezinde de artmaya neden olduğunu iddia etmişlerdir (25).

Lenfosit subpoplasyonlarıyla ilgili detaylı fonksiyonel ve kantitatif çalışmalar, radyosensitif T helper hücrelerinin olgunlaşmasındaki defektin T supresrlerin diferansiasyonunun azalmasına zemin hazırladığını göstermiştir (31,34).

Deri ve respiratuar mukozadaki allerjik reaktivite değişikliği, lökosit, mast hücreleri ve makrofajlar gibi kemik iliği kaynaklı hücrelerin anormal fonksiyonuna bağlı olabilir. Kemik iliği transplantasyonu ile atopik durumun transfer edildiğine dair yayınlar mevcuttur (36,41,42).

Bizim alışmamızda da OKT4, OKT8 monoklonal antikorları kullanarak helper (T 4), supresör (T 8) lenfositler sayıldığında atopik dermatitli hastaların T 8 lenfositlerindeki azalma dikkat çekici olmuştur. T 4 lenfositler ise sayıca normal bulunmuştur. Lenfositlerdeki bu sayısal anormallik T 4/T 8 oranını da etkilemiş, oranın yükselmesine neden olmuştur (37,41). Leung ve arkadaşları gibi Zachary de çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmiştir (23,24,43).

Kanımızca dermal dokuda lokal olarak yetersiz supresör T hücrelerinin bulunması Tip I ve dolayısıyla Tip IV hipersensitivite reaksiyonundan dolayı helper T aktivite artışına, IgE sentezinin supresyonunun azalmasına neden olmaktadır.

Bu da supresör T hücrelerin Tip I ve Tip IV cevapta düzenleyici rolü olduğunu ve atopik dermatitlilerde bu cevabın bozulduğunu göstermektedir (25,27).

Hastalarımızda B lenfositler sayıca artmıştır, bu lenfositlerle ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Grove ve arkadaşları B lenfositlerde bir artma tesbit edemezken, Spiegelberg B lenfositlerde belirgin bir artma tesbit etmiştir (17,28).

Jones ve arkadaşları IgE düzeyinin artmış olmasının helper aktivitesinin artmasına veya supresör aktivitenin azalmasına bağlı olabileceğini; supresör T hücre aktivitesindeki defektin dolaşımdaki IgE düzeyinin ve dokudaki lokal IgE yapımının artmasına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (20).

Normal koşullarda supresör T hücrelerinin otolog deri fibroblastlarına karşı lenfositlerin sitotoksik aktivitelerini kontrol ettikleri bilinmektedir. Atopik dermatitte T 8 hücrelerin azalması doğal olarak oluşan ototoksik lenfositlere bağlı hücresele immünite ile ilgili deri hasarına neden olabilir (36).

Atopik dermatitin patogenetik mekanizması çok komplike olup hem immunolojik hem de farmakolojik anormalliklerle ilişkilidir (2,3). Çalışmamızın sonucuna göre kanımız immunolojik defektin Tip I ve Tip IV hipersensitivite reaksiyonlarını ilgilendirdiği şeklindedir (4,5,6).

Olayın primer veya sekonder olduğu konusu tartışmalıdır. Çoğu yazar sekonder olduğunu belirtirken, bir aylık bebekler-

de düşük T lenfosit sayısı saptananların zamanla atopik dermatit geçirmeleri primer olduğu hipotezini desteklemektedir (7,17).



S O N U Ç V E Ö Z E T

Çalışmaya alınan atopik dermatitli hastalarda monoklonal antikorlar kullanılarak T4, T8 ve B lenfosit sayıları tayin edilmiş, ayrıca IgE düzeyleri ölçülmüştür.

Supresör T hücrelerde (T 8) belirgin bir azalma tesbit edilirken, helper T hücrelerinin (T 4) sayısında normale göre bir fark dikkati çekmemiştir. B lenfositlerin de monoklonal antikorlarla tayini sonucunda bariz bir yükselme ortaya çıkmıştır.

Atopik dermatitli hastalardaki IgE düzeyi ise normalin çok üstünde bulunmuştur.

T lenfositleri subpopülasyonundaki dengesizlik, yani supresör T hücrelerinin sayısının atopik dermatitli şahıslarda az olması çevresel antijenlere karşı oluşan IgE'de artışa neden olmaktadır. IgE'nin B lenfositler tarafından yapımı da supresör T lenfositlerin kontrolü altında olduğundan T 8 sayısındaki azalma bu kontrolde de bir yetersizlik doğurmaktadır.

Elde edilen sonuçlar ışığında, yetersiz supresör T hücreleri bulunmasının helper T lenfosit artışına ve IgE supresyonunda azalmaya neden olduğu, dolayısıyla T 8 hücrelerin Tip I ve Tip IV hipersensitivite reaksiyonlarındaki düzenleyici rollerinin bozularak atopik dermatitteki doku hasarına yol açtığı kanısına varılmıştır.

K A Y N A K L A R

1. Arndt K A : Manual of Dermatologic Therapeutics, third edition. USA, Brown and Company Inc., 1985, 43-46.
2. Braathen L R, Forre O, Natvig J B, Eeg-Larsen T : Predominance of T lymphocytes in the dermal infiltrate of atopic dermatitis. Br J Dermatol 100: 511-518, 1979.
3. Braathen L R, Forre O, Natvig J B, Rajka G : Lymphocyte subpopulations, serum immunoglobulins and complement factors in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 98: 521-527, 1978.
4. Brasher G W : IgE, supressor T cells and atopy. Lancet 29: 927, 1977.
5. Bruynzeel-Koomen C : IgE on Langerhans cells: new insights into the pathogenesis of atopic dermatitis. Dermatologica 172: 181-183, 1986.
6. Buckley R H, Wray B B, Belmaker E Z : Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics 49: 59-66, 1972.
7. Byrom N A, Timlin D M : Immune status in atopic eczema: a survey. Br J Dermatol 100: 491-496, 1979.
8. Civatte A : Atlas D'Histopathologie Cutanée. Paris, Masson et Cie, Éditeurs, 1957, 5-8.

9. Cormane R H, Husz S, Homerlinck F : Immunoglobulin and complement bearing lymphocytes in allergic contact dermatitis and atopic dermatitis.
Br J Dermatol 90: 597-604, 1974.
10. Çetin E T : Immunoloji. Istanbul, Bayda Yayınları, 1981, 51-62.
11. Darier J, Sabouraud R, Gougerot H, et al : Nouvelle Pratique Dermatologique, tome premier. Paris, Masson et Cie, Éditeurs, 1936, 428-430.
12. Demis D J, Dobson R L, McGuire J : Clinical Dermatology, eleventh edition. Philadelphia, Harper and Row Publishers, 1987, Vol 3, Unit 13-3, 1-29.
13. Domonkos A N, Arnold H L, Odom R B : Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology, seventh edition. Philadelphia, W B Saunders Company, 1982, 75-82.
14. Gans O, Steigleder G K : Histologie der Hautkrankheiten, zweite auflage. Berlin, Springer-Verlag, 1955, 290.
15. Golub E S : Immunology: A synthesis. Sunderland, Sinauer Associates, Inc, 1987, 378-393.
16. Gottron H A, Schönfeld W : Dermatologie und Venerologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1959, 430-436.
17. Grove D I, Reid J G, Forbes T J : Humoral and cellular immunity in atopic eczema. Br J Dermatol 92: 611-616, 1975.
18. Hanifin J M : Allergy: Principles and Practice. St Louis, The C. V. Mosby Company, 1988, 1403-1424.

19. Hanifin J M : Atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 73: 211-221,1984.
20. Jones H E, Inouye J C, McGerity J L, Lewis C W : Atopic disease and serum immunoglobulin E. Br J Dermatol 92: 17-24,1975.
21. Juto P, Strannegard O : T lymphocytes and blood eosinophiles in early infancy in relation to heredity for allergy and type of feeding. J Allergy Clin Immunol 64: 38-42, 1979.
22. Lawlor G J, Fischer T J : Manual of Allergy and Immunology. Boston, Little, Brown and Company, 1982, 183-191.
23. Leung D Y M, Rhodes A R, Geha R S : Enumeration of T cell subsets in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol 67: 450-455, 1981.
24. Leung D Y M, Saryan J A, Frankel R, Lareau M, Geha R S : Impairment of the autologous mixed lymphocyte reaction in atopic dermatitis. J Clin Invest 72: 1482-1486, 1983.
25. Lobitz W C, Honeyman J F, Winkler N W : Supressed cell mediated immunity in two adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol 86: 317-327, 1972.
26. Loveren H V, Askenase P W : Delayed-type hypersensitivity is mediated by a sequence of two different T cell activities. J Immunol 133: 2397-2401,1984.
27. Moschella S L, Hurley H J : Dermatology, second edition, 346-347, 1985.

28. Mygind N : Essential Allergy. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987, 374-391.
29. Nemliloglu F : Deri Hastalıkları, 209-211, 1979.
30. Rocklin R E, Pincus S : Immunological Diseases. Boston, Little, Brown and Company, 1988, 1221-1234.
31. Roitt I M : Essential Immunology, sixth edition. London, Blackwell Scientific Publications, 1988, 92-98.
32. Roitt I M, Brostoff J, Male D : Immunology, second edition. London, Gower Medical Publishing, 1989, units 9, 19.
33. Rook A, Wilkinson D S, Ebling F J G, Champion R H, Burton J L : Textbook of Dermatology, fourth edition. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1986, vol 3, 419-434.
34. Saxon A, Morrow C, Stevens R H : Subpopulations of circulating B cells and regulatory T cells involved in, in vitro immunoglobulin E production in atopic patients with elevated serum immunoglobulin E. J Clin Invest 65: 1457-1468, 1980.
35. Schuster D L, Bongiovanni B A, Pierson D L, Barbaro J F, Wong D T O, Levinson A I : Selective deficiency of T cell subpopulation in active atopic dermatitis. J Immunol 124: 1662-1666, 1980.
36. Secher L, Svejgaard E, Hansen G S : T and B lymphocytes in contact and atopic dermatitis. Br J Dermatol 97: 537-541, 1977.

37. Stites D P, Stobo J D, Fudenberg H H, Wells J V : Basic and Clinical Immunology, fourth edition. Los Altos, Lange Medical Publications, 1983, 373-374.
38. Taylor B, Norman A P, Orgel H A, Turner M W, Stokes C R, Soothill J F : Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantil atopy. Lancet 21: 111-113, 1973.
39. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T : Dermatoloji. Istanbul, Nobel Tıp Kitapları, 1985, 263-276.
40. Ventura A, Ciano G, Florcon P, Longo F, Longo G : The effect of bacterial infection in the worsening of atopic dermatitis. Ann Allergy 63: 121-126, 1989.
41. Yates M V, Kerr E I R, MacKie R M : Early diagnosis of infantil seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. Br J Dermatol 108: 633-638, 1983.
42. Zachary C B, Allen M H, MacDonald D M : In situ quantification of T lymphocyte subsets and Langerhans cells in the inflammatory infiltrate of atopic eczema. Br J Dermatol 112: 149-156, 1985.
43. Zachary C B, MacDonald D M : Quantitative analysis of T lymphocyte subsets in atopic eczema, using monoclonal antibodies and flow cytofluorimetry. Br J Dermatol 108: 411-422, 1983.

T. C.
Yükseköğretim Bakanlığı
Dokümantasyon Merkezi