

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ'NDE İZLENEN
HASTALARDA MASTOSİTOZ HASTALIĞI, TÜRLERİ VE
SİSTEMİK MASTOSİTOZ SIKLIĞI

Dr. Sibel KAPLAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen ve tezimin her aşamasında yol gösteren, akademik çalışmanın nasıl yapılması gerektiği konusunda yöntemler öğreten, mastositozla ilgili engin bilgilerini paylaşan ve tezimi yönlendiren tez danışmanlarım Prof. Dr. Barış Kuşkonmaz, Doç. Dr. Özge Soyer ve Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans'a, asistanlık eğitimimiz boyunca her konuda desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif Nursel Özmert'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen değerli hocalarıma; manevi destekleri için aileme teşekkür ederim.

Dr. Sibel Kaplan

ÖZET

Kaplan S. Hacettepe Üniversitesi'nde İzlenen Hastalarda Mastositoz Hastalığı, Türleri Ve Sistemik Mastositoz Sıklığı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019. Mastositoz mast hücrelerinin bir veya birden çok dokuda sayıca artması veya mast hücrelerinin anormal morfolojide olması sonucu oluşan nadir bir hastalıktır. Erken çocukluk döneminde veya erişkin yaşta görülebilmektedir. Pediatrik mastositoz nadir ve iyi seyirli bir hastalıktır ve çocuklarda genellikle izole deri tutulumu beklenmektedir. Klinik bulgular tutulan dokuya göre farklılık gösterebilmektedir. Başlıca bulgular kaşıntı, ani kızarıklık, ishal, karın ağrısı, hipotansiyon, kas ve kemik ağrılarıdır . Mastositozda döküntüler en fazla gövdede ortaya çıkmakla beraber vücudun her yerinde görülebilir. Tipik deri lezyonu ve darier bulgusu saptanması kutanöz mastositoz hastalığı için tipiktir. Çocuklarda sistemik mastositoz nadir görülmesine karşın organomegali saptanması, bisitopeni veya triptaz >20 ng/mL olması halinde sistemik mastositozdan şüphelenilmekte ve kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu yapılmaktadır. Bu çalışmaya, 1 Ocak 2014-31 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda mastositoz tanısıyla değerlendirilen 81 hasta dahil edildi. Mastositoz hastalarının 27'si kız (%33,3) ve 54'ü erkekti (%66,7). Erkek/kız 2/1 olarak görülmüştür. En sık kutanöz mastositoz tipi soliter mastositom olarak görülmüştür. Kutanöz mastositoz hastalarının 35'i (%43,2) soliter mastositom, 32'si (%39,5) makülopapüler kutanöz mastositoz, 2'si (%2,5) diffüz kutanöz mastositoz ve 12 (%14,8) hasta tanımlanamayan kutanöz mastositoz olarak değerlendirilmiştir. Lezyonun büyüklüğü ve yaygınlığı ile triptaz düzeyleri ve mastositoz tipleri arasında fark görülmemiştir. Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında döküntü çeşitleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001).* Makülopapüler kutanöz mastositozda en sık makül (12) ve makül-papül (7) olduğu görülmüştür. Soliter mastositomda ise plak (13) ve yama (8) olduğu görülmüştür. Hastalarının 15'inde (%18,5) hepatomegali ve/veya lenfadenopati saptanmıştır. Dört hastanın triptaz düzeyinin >20 ng /mL olduğu görülmüştür. Ciddi bulguları olan, triptaz yüksekliği ve hepatosplenomegalisi olan on dört hastaya (%17,2) kemik iliği aspirasyonu

yapılmış, sistemik mastositoz saptanmamıştır. Ancak kutanöz mastositoz olan vakalarda yıllar sonra dahi sistemik mastositoz gelişme ihtimali ve sistemik mastositozunda mortalitesi yüksek bir hastalık olması nedeniyle hastaların oranomegali, bisitopeni ve triptaz yüksekliği açısından izlemi gereklidir.



ABSTRACT

Kaplan S. Hacettepe Üniversitesi'nde İzlenen Hastalarda Mastositoz Hastalığı, Türleri Ve Sistemik Mastositoz Sıklığı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019.

Mastocytosis is a rare disease which occurs because of increased mast cells in tissues. It can be seen in early childhood or in adults. Pediatric mastocytosis is a benign disease and it usually only seen in skin but the symptoms can vary according to tissues which mast cells infiltrate. The itching, flushing, abdominal cramp and pain, diarrhea, hypotension, muscle pain or bone pain may be the complaints. The skin lesions in mastocytosis is mostly seen in trunk but can be seen in extremities, head or neck. The typical skin lesion and darier's sign are mandatory for cutaneous mastocytosis. The systemic mastocytosis is so rare in childhood. Organomegaly, bicytopenia or tryptase >20 ng/mL are indicators for systemic mastocytosis. When there is a suspicion a bone marrow aspiration must be done for diagnosis. In this study we examined 81 pediatric mastocytosis case which was applied to Hacettepe University İhsan Doğramacı Child Hospital Pediatric Hematology, Pediatric Allergy and Hacettepe University Dermatology departments in 01.01.2014-31.03.2019. The male/female ratio was two and there was 54 (%66,7) male and 27 (%33,3) female patients in this study. The most common seen cutaneous mastocytosis was solitary mastocytoma. There was 35 (%43,2) solitary mastocytoma, 32 (%39,5) maculopapuler cutaneous mastocytosis and 2 (%2,5) diffuse cutaneous mastocytosis. No correlations found between the size of the lesions or tryptase levels and cutaneous mastocytosis types. The flat lesions are seen in maculopapuler cutaneous mastocytosis and elevated lesions are seen in solitary mastocytoma and the difference is statistically important ($p=0,001$).* When macules (12) and macule-papules (7) are mostly seen in maculopapuler cutaneous mastocytosis, plaque (13) and patch (8) are seen mostly in solitary mastocytoma. There was hepatomegaly/lympadenopathy in 15 (%18,5) patients. Four patients tryptase levels was >20 ng /mL. There was no cytopenia. Bone marrow aspiration is done to 14 (%17,2) of patients because of organomegaly, cytopenia, high tryptase levels or severe mediator symptoms but no evidence for systemic mastocytosis is found. Cutaneous mastocytosis can progress

into systemic mastocytosis years later so the patients must be followed for organomegaly, cytopenia or tryptase levels.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mastositoz-Tarihçe	3
2.2. Mastositoz-Tanım	3
2.3. Mastositoz ile İlgili Epidemiyolojik Veriler.....	3
2.4. Mastositoz Patofizyolojisi	4
2.5. Mastositozda Tanı.....	8
2.6. Mastositoz Sınıflandırılması ve Tedavisi	11
2.6.1. Kutanöz mastositoz	12
2.6.2. Sistemik mastositoz	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. Olgu Grubu	19
3.2.Tanısal Testler	20
3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri	21
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	54
7.KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

PG: prostaglandin

PAF: trombosit aktive edici faktör

LT: lökotrien

IL: interlökin

TNF- α : tümör nekroz faktörü- α

USG : ultrasonografi

MCV : ortalama korpuskular hacim

ALT : alanin aminotranferaz

AST: aspartat aminotranferaz

RDW : kırmızı kan hücresi dağılım genişliği

ECNM : The European Competence Network on Mastocytosis

FISH : Floresan In Situ Hibridizasyon

Total IgE : Total Immunoglobulin E

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Mast hücre mediatörlerinin klinikle ilişkisi	6
Tablo 2.2. Mastositozda degranülasyona yol açabilecek faktörler.....	9
Tablo 2.3. Mastositozda temel bulgular ve uygun tedaviler.....	14
Tablo 2.4. Sistemik mastositozda B ve C bulguları	16
Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri.....	23
Tablo 4.2. Olgularda döküntülerin vücutta yerleşimi.....	24
Tablo 4.3. Olgularda döküntülerin çeşitleri.....	25
Tablo 4.4. Olgularda döküntülerin büyüklüğü	25
Tablo 4.5. Olgularda atopik hastalıklar	26
Tablo 4.6. Olgularda ailede alerjik hastalık öyküsü	26
Tablo 4.7. Olguların yaş ve triptaz düzeylerinin korrealasyonu.....	27
Tablo 4.8. Olguların yaş, lezyon büyüklüğü ve yayılımı	28
Tablo 4.9. Döküntü yerlerinin ikili karşılaştırılmaları ve triptaz düzeyi.....	29
Tablo 4.10. Olguların triptaz değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.11. Kutanöz mastositoz tipleri ve genel özellikleri	33
Tablo 4.12. Makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri	34
Tablo 4.13. Mastositoz hastalarında laboratuvar bulguları	35
Tablo 4.14. Mastositoz hastalarında şikayet/bulgular	37
Tablo 4.15. Mastositoz hastalarında şikayet /bulgular karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.16. Mastositoz hastalarında kullanılan ilaçlar	39

1. GİRİŞ

Mastositoz mast hücrelerinin bir veya birden çok dokuda sayıca artması veya mast hücrelerinin anormal morfolojide olması sonucu oluşan nadir bir hastalıktır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansı yılda milyonda 5-10 olarak tahmin edilmektedir (1, 2). Mastositozda başlıca klinik bulgular kaşıntı, ani kızarıklık, ishal, karın ağrısı, hipotansiyon, kas ve kemik ağrılarıdır (3). Klinik bulgular tutulan dokuya göre farklılık gösterebilmektedir. Mastositoz erken çocukluk döneminde veya erişkin yaşta görülebilmektedir. Pediatrik mastositoz nadir ve iyi seyirli bir hastalıktır ve çocuklarda genellikle izole deri tutulumu beklenmektedir. Sistemik tutulum nadirdir ancak ilerleyen yaşlarda tanı alan vakalarda sistemik tutulum olma ihtimali daha fazladır (1). Çocuklarda genellikle ilk bir sene içinde tanı almaktadırlar ve hastalık adolesan dönemde kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Erişkinlerde ise sistemik tutulum olma ihtimali daha fazladır ve kendiliğinden gerileme beklenmemektedir.

Mastositozda döküntüler en fazla gövdede ortaya çıkmakla beraber vücudun her yerinde görülebilir. En sık makülopapüler döküntü beklenmesine karşın papül, nodül, plak, eritem ve telenjektazi gibi deri bulguları da gözlenebilmektedir. Döküntü karakterinin çok farklılık göstermesi tanıyı da güçleştirmektedir ancak döküntünün fiziksel yolla uyarılmasından 5-15 dakika sonra mast hücre mediatörleri aracılığıyla ürtiker ve eritem oluşması bu hastalar için tipiktir (Darier bulgusu) (1, 4). Bu hastalarda normal deride fiziksel uyarıyla kızarıklık, ürtiker ve eritem oluşmaması (dermografizm) tanıyı desteklemektedir. Döküntüler fiziksel uyarı, sıcak, soğuk ve ilaçlarla belirginleşmektedir. Özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda mast hücre deşarjına yol açan uyarılar sonrasında döküntüde kabarıklık ve bül oluşumu gözlenebilmekte ve daha sonra iz bırakmadan iyileşmektedir (4, 5). Bu nedenle de çocukluk çağının büllöz hastalıklarıyla ayrımı yapılması gerekmektedir.

Lezyonların boyutu da farklılık göstermektedir. Çocuklarda birbirinden farklı boyutta ve çeşitte lezyonlar gözlenmekteyken erişkinlerde tek tip milimetrik lezyonlar olduğu görülmektedir. Bir santimetreden daha büyük lezyonların genellikle daha erken yaşlarda ortaya çıktığı, hastalık süresinin daha kısa olduğu görülmüştür (6). Daha küçük ve aynı tipte lezyonları olan hastalarda ise deri bulgularının daha

şiddetli ve uzun süreceği beklenmekte ve sistemik hastalık ihtimali de artmaktadır (1, 6).

Mastositoz döküntülerin birden alevlenebilmesi, ani kızarıklık, ishal, karın ağrısı, kemik ve eklem ağrıları olması nedeniyle hayat kalitesini etkileyen bir hastalıktır. Az bilinen bir hastalık ve ani ortaya çıkan bulguların da olması ailelerin endişe düzeyini arttırmaktadır. Kutanöz mastositoz genellikle iyi seyir gösterse de sistemik tutulum olduğunda fatal olabilmektedir (7). Meni ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada mortalite %2,9 oranında saptanmış ve erkek cinsiyette daha sık görülmüştür (8).

Bu çalışmada hastanemize başvuran deri ve sistemik mastositoz sıklığını ve tiplerini; deri mastositozu olan hastalarda döküntünün türü, boyutu, ortaya çıkış yaşı, hastaların şikâyetleri ve laboratuvar bulguları belirlenerek bu parametrelerin sistemik mastositozla ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mastositoz-Tarihçe

Mast hücreleri ilk defa 1878’de sitoplazması metakromatik granüller ile dolu olması nedeniyle Ehrlich “mastzellen” olarak tanımlanmış ve daha sonra yıllar içinde mast hücresi ismini almıştır (9). Ehrlich ayrıca bu mast hücrelerinin damarlar, sinir ve bez dokularında daha çok olduğunu fark etmiş ve bu durum 1908 yılında Ehrlich’e tıp alanında Nobel ödülü kazandırmıştır (9). 1894 yılında Unna, ürtikerya pigmentoza denilen cilt lezyonlarının artmış mast hücreleriyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (9, 10). Daha sonra 1930’lu yıllarda Jorpes heparin, Riley ise histaminin mast hücrelerinde taşındığını bildiren makaleler yayımlamıştır (11, 12). 1950’lerde ise mast hücrelerinin anafilaksi ile ilişkisi tanımlanmıştır. Mast hücrelerinin hastalıkla ilişkili olduğu Nettleship ve Tay tarafınca 1869’da tariflense de ürtikerya pigmentoza terimini ilk kullanan 1878 yılında Sangster olmuştur (9, 13, 14). Ellis ise 1949 yılında ürtikerya pigmentoza olan bir yaşındaki vakada deri, karaciğer, dalak, lenf nodları ve kemik iliğinde mast hücre infiltrasyonu olduğunu göstermiştir (15).

Mastositozun sınıflandırılmasına yönelik ilk yayın 1991de Dean Metcalfe tarafınca yayınlanmıştır (16). Daha sonra 2001, 2008 ve 2016 yıllarında bu sınıflandırmalar güncellenmiştir.

2.2. Mastositoz-Tanım

Mastositoz mast hücrelerinin bir veya birden çok dokuda sayıca artması veya mast hücre ekspresyonunun anormal morfolojide olması sonucu oluşan nadir bir hastalıktır (1). Genellikle tirozin kinaz reseptörünü etkileyen fonksiyon kazandıran aktivasyon mutasyonları sonucu oluşmaktadır (1).

2.3. Mastositoz ile İlgili Epidemiyolojik Veriler

Mastositoz nadir görülen bir hastalıktır ve sıklığına ilişkin henüz kesin veriler elde edilememiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde insidansı yılda milyonda 5-10 olarak tahmin edilmektedir (1, 2). Nadir bir hastalık ve az biliniyor olması nedeniyle 2012 yılında “The European Competence Network on Mastocytosis” (ECNM) bir veritabanı oluşturmuştur (17). Bu sayede mastositozun hem farkındalığının artacağı

hem de epidemiyoloji açısından daha kesin bilgiler edinileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse dahi herhangi bir cinsiyette daha sık görüldüğüne ilişkin istatistiksel anlamlı bir fark elde edilememiştir (1, 18). Nadiren ailesel vakalar tanımlansa dahi mastositoz kalıtsal bir hastalık değildir (18).

Mastositoz hastalarının yaklaşık üçte ikisi çocuklardır (1). Hastaların %55'i iki yaşına kadar tanı almaktadır. %10 hasta 2-15 yaşları arasında tanı alırken %35'i 15 yaşından büyükken tanı almaktadır (19). Pediatrik mastositoz hastalarının %80'inden fazlasında izole deri tutulumu olduğu görülmektedir (1).

Kutanöz mastositozlar; makülopapüler kutanöz mastositoz (monomorfik /polimorfik), diffüz kutanöz mastositoz, soliter mastositom olarak üçe ayrılmaktadır. Sistemik mastositoz tipleri organ tutulumu ve mast hücre yükü göz önünde bulundurularak indolent sistemik mastositoz, smouldering sistemik mastositoz, hematolojik malignansiler ile ilişkili sistemik mastositoz, agresif sistemik mastositoz, mast hücre lösemisi ve mast hücreli sarkom olarak sınıflandırılmaktadır.

Çocuklarda en sık kutanöz mastositoz görülmektedir. Makülopapüler kutanöz mastositoz çocuklarda ve erişkinlerde görülen en sık kutanöz mastositoz tipidir (2). Erişkinlerde %95 vakada sistemik tutulum mevcut olup en sık indolent sistemik mastositoz görülmektedir (2).

Cohen ve arkadaşlarının Danimarka'da 2014 yılında yaptığı çalışmada da 1997–2010 yılları arasında erişkinlerde sistemik mastositoz sıklığı 100.000 de 9,59 (8,73–10,52) olarak belirlenmiştir (20). Hollanda'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada Indolent sistemik mastositoz prevalansı erişkinlerde 100.000'de 13 olarak belirlenmiştir (21). Bu çalışmada 1998'den 2010 yılına doğru insidansın arttığı görülmüş, bu durumda farkındalığın artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

2.4. Mastositoz Patofizyolojisi

İnsan mast hücreleri CD34+ pluripotent progenitör hücrelerden köken alırlar (3, 21-24). Kemik iliğinden çıkan mast hücre progenitörleri kan damarları sinirler ve glandüler dokularda olgunlaşmakta ve deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve lenfoid dokularda sayıca fazla bulunmaktadır. Olgunlaşmış mast hücreleri uzun ömürlü ve farklılaşma potansiyeli olan hücrelerdir.

Mast hücreleri olgunlaşırken 4 farklı evreden geçmektedir; nongranule blast hücresi (triptaz pozitif), metakromatik blast, promastosit (bilobule veya multilobule mast hücresi =atipik mast hücresi 2), matür mast hücresi (tipik mononükleer mast hücresi). Indolent sistemik mastositoz olan hastalarda daha matür mast hücreleri gözlenirken, agresif sistemik mastositoz ve mast hücreli lösemi olan hastalarda daha immatür mast hücreleri gözlenmektedir (promastosit veya metakromatik blast). Ancak çoğu vakada özellikle kemik iliğinde mast hücrelerinde belirgin sitoplazmik uzantılar, oval nukleuslar veya hipogranüler sitoplazma gibi morfolojik anormallikler de bulunmaktadır; bu anormalliklerden üçünden ikisinin saptanması halinde bu hücreler atipik mast hücresi 1 olarak adlandırılmaktadır (25-27).

Mast hücreleri triptazın esas kaynağıdır ancak bazofiller ve myeloid progenitor hücreler de az miktarda triptaz üretmektedir (28). Kandaki triptaz düzeyi ölçüldüğünde matür triptaz ve protriptaz beraber ölçülmektedir (26, 29). Matür triptaz mast hücrelerinde depolanmakta ve anafilaktik olay karşısında dakikalar içinde degranülasyon gerçekleşmektedir (26, 28, 29). Protriptaz ise mast hücrelerince sürekli salınmaktadır. Bu nedenle bazal triptaz düzeyi protriptazı bu da vücuttaki toplam mast hücre yükünü göstermektedir (26, 28, 29). Triptaz < 20 ng/mL olan hastalarda mastositoz dışlanamazken triptaz >20 ng/mL olan vakalar renal hastalık , myeloid neoplazilerde veya idiopatik olarak görülebilirler (26, 28, 29). Bu nedenle triptaz tek başına mastositoz tanısında kullanılamaz.

Mast hücreleri ilk uyarıldıklarında histamin, triptaz, kimaz, heparin asit hidrolaz, nötrofil kemotaktik faktör ve eozinofil kemotaktik faktör gibi önceden üretilmiş mediatörleri salgırlar. Bu mediatörlerden histamin mastositoz kliniğinin oluşmasında majör rol oynamaktadır (30). Triptazın ise antikoagülasyon, fibrinolizis, kinin yapımı ve yıkımı, damar geçirgenliğinde artış, inflamasyon, fibrozis ve havayollarındaki düz kaslarda hiperreaktivite yaratarak etki gösterdiği düşünülmektedir (6, 30-32). İkinci aşamada uyarıldıktan sonra üretilmeye başlanan prostoglandinler, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör bronkokonstriksiyon ve inflamasyona neden olarak mastositoz patofizyolojisinde rol almaktadırlar (30, 33, 34). Üçüncü bir aşamada, mast hücreleri uyarıldıktan saatler sonra TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, IL-5 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak etki gösterirler (30, 35). Hartmann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada IL-31 seviyesinin

mastositozda yüksek olduğu ve bu durumun hastalığın şiddeti, triptaz düzeyi ve kemik iliği tutulumuyla ilişkili olduğu görülmüştür (30, 36). Mast hücre mediatörlerinin klinikle ilişkisi tablo 2.1’de verilmiştir. *

Tablo 2.1.Mast hücre mediatörlerinin klinikle ilişkisi

Bulgular	Mediatörler
Deri bulguları	
Kaşıntı	Histamin, PAF
Ani kızarıklık	PGD2
Ürtiker	Histamin, PAF, LTC4
Bülleşme	IL-6, triptaz, PGD2, PAF
Konstitüsyonel	
Yorgunluk, kilo kaybı, kaşeksi	TNF- α , IL-1 β , IL-6.
Sistemik bulgular	
Hipotansiyon ve ödem	Histamin, PAF, PGD2, LTC4, LTD4, LTE4, endothelin
Eozinofili	IL-5
Mast hücresi proliferasyonu	Kök hücre faktörü, IL-3, IL-6, kimaz
Fibrozis	Transforming growth factor- β
Kanamaya yatkınlık	Heparin
Lenfadenopati	IL-16, lenfotaksin
Gastrointestinal	
Gastrik asit sekresyonunda artış	Histamin
Karın krampları	Histamin, PAF, LTC4
İskelet sistemi	
Osteoporoz	Heparin, triptaz
Akciğerler	
Bronkokonstrikiyon	Histamin, PGD2, PAF, LTC4, LTD4,
Mukus ve ödem	Histamin, PGD2, PAF, LTC4, proteaz

* Carter ve ark.(1)’ dan alınmıştır.

Mast hücreleri bir tirozin kinaz reseptörü olan KIT ekprese eder ve bu da kök hücre faktörü ile etkileşir. Mastositozda periferik kan ve kemik iliğinde c-kitte “fonksiyon kazandıran” aktive edici mutasyonlar sonrasında tirozin kinaz fosforilasyonu gerçekleştiği ve mitogenik etki kazandığı bu durumun da mast hücrelerinin ve progenitörlerinin aşırı gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (3, 37, 38). Özellikle erişkinlerde c-kitte ekzon 17’de valinin aspartik asitle yer değiştirmesi sonrasında oluşan D816V görülen en sık mutasyondur (3). Bu şekilde de oluşan mutasyonların çocukluk ve erişkin mastositozu ve gastrointestinal tümörlere yol açtığı görülmüştür (37, 38). D816V mutasyonu pozitif olanlarda hastalığın daha yaygın ve ilerleyici olduğu görülmüş. C-kitte oluşan mutasyonların türüne göre farklı kliniklere yol açabildiği görülmüştür. Longley ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada tipik pediatrik mastositoz vakalarında D816V mutasyonu görülmediği, mutasyonunun erişkinlerde mastositoza yol açtığı ve bu mutasyonun daha şiddetli ve yaygın hastalığa neden olduğu saptanmış ancak yapılan diğer çalışmalarda bu mutasyonun pediatrik mastositoz vakalarında da saptanabildiği görülmüştür (33, 39, 40).

Bodemer ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada ise çocuklardan %36’sında D816V, %4 hastada D816Y ve %2 hastada D816I mutasyonu gösterilmiş, %58 hastada ise mutasyon saptanmamış (40). Mutasyon saptanmayan hastalarda ekzon 8 ve 9’da c-kit mutasyonları olduğu gösterilmiş ve bu şekilde hastaların %86’sında c-kit mutasyonu olduğu görülmüş (40).

Mast hücreleri normal dokularda veya sistemik mastositozlu hastaların dokularında kendilerine özgü yüzey antijen fenotipi gösterirler. Farklılaşmamış mast hücre progenitörleri CD34, CD13 ve CD117 ekprese ederler (41). CD117 normal veya reaktif tüm mast hücrelerinde ekspresse edilmekteyken CD25 değişime uğramış mast hücrelerinde ekprese edilmektedir ve mast hücre infiltrasyonunu gösteren en önemli immünohistokimyasal belirteçtir (42-45). Bunun dışında CD2’nin ekspresyonu mastositoz tanısında minör kriter olmasına karşın T lenfositlerin de ekprese etmesi nedeniyle sensitivitesi düşüktür; bu durumda klinik kullanımını kısıtlamaktadır (45). CD30 agresif sistemik mastositoz ve mast hücre lösemilerinde daha sık görülmekte olup yüksek mast hücre yükünü göstermektedir (46).

2.5. Mastositozda Tanı

Mastositoz hastaları çok farklı klinik semptomlarla kendini gösterebilir (47) :

- 1) Aile, hasta veya doktorun vücuttaki döküntüyü fark etmesiyle,
- 2) Ani kızarıklık, hipotansiyon, bayılma, abdomende kramplar ve ishal gibi mast hücre aktivasyon bulgularıyla veya nadiren hymenoptera maruziyeti sonrasında anafilaksiyle,
- 3) Sitopeni, trombositoz veya lökositoz gibi hematolojik anormallikler ve hepatosplenomegali, yorgunluk, halsizlik gibi bulgularla,
- 4) Sklerotik kemik lezyonlarıyla,
- 5) Osteoporoz ve kemik kırıklarıyla (osteoporoz için risk faktörü bulunmayanlarda),
- 6) Kolit düşündürecek gastrointestinal bulgular ve eşlik eden splenomegaliyle hastalar başvurabilir.

Öyküde semptomları tetikleyen etkenler de dikkatlice sorgulanmalıdır. Aşırı sıcak banyo, ani ısı değişimleri, fiziksel uyarılar, derinin sert şekilde ovalanması, anksiyete, arı sokması, aspirin, kodein, morfin, alkol, iyot içeren radyokontrast maddelerin kullanımını alevlenmelere neden olabilir (5, 48, 49).

Tablo 2.2.Mastositozda degranülasyona yol açabilecek faktörler

Grup	Örnekler
Fiziksel etkenler	Ani ısı değişimi, soğuk, sıcak, kuvvetlice ovma, sürtünme, şiddetli terleme, ağır fizik egzersiz, yoğun olarak UV ışığına maruziyet
Psikovejetatif etkenler	Stres, korku
Analjezikler	Asetilsalisilik asid, nonsteroidal ilaçlar, kodein, morfin
Yiyecekler	Alkol, çok acı baharatlı gıdalar
Antibiyotikler	Vankomisin, polimiksin B, amfoterisin B
Genel anestezi ilaçları	Enfluran, etomidat, izofluran, tiopental, atrakurium, doksakurium, d-tubokurarin, metokurin, mivakurium, rokuronium, süksinilkolin
Kardiyovasküler ilaçlar	Klonidin, metoprolol
Lokal anestetikler	Lidokain
Plazma genişleticiler	Dekstran
Psikofarmakolojik ajanlar	Klometiazol, midozolam
Radyolojik kontrast maddeleri	İyonik radyolojik kontrast maddeler
Zehirler	Böcek ve yılan zehirleri

*Amon ve ark.(50)'dan alınmıştır.

Mastositoz şüphesi halinde ilk yapılması gereken deri muayenesidir (47). Deri muayenesi esnasında mutlaka Darier bulgusu bakılmadığıdır. Döküntünün fiziksel yolla uyarılmasından 5-15 dakika sonra mast hücre mediatörleri aracılığıyla ürtiker ve eritem oluşması kutanöz mastositoz hastaları için tipiktir (Darier bulgusu) (1, 4). Bu hastalarda dermografizm olmadığından da emin olunmalıdır. Kutanöz mastositoz tanısı klinik bulgular ve fizik muayene ile uzman kişilerce konulabilirken şüphede kalınan vakalarda deri biyopsisi ile tanı konmalıdır (47). 2016'da Hartmann ve arkadaşlarının yayınladığı "European Competence Network on Mastocytosis" fikir birliği raporunda;

Kutanöz mastositoz kriterleri

Majör kriter:

- Darier bulgusunun saptandığı tipik deri lezyonu

Minör kriter:

- Lezyondan alınan biyopside mast hücrelerinin artışı

- Lezyonda c-KIT mutasyonu saptanması olarak belirlenmiştir (6).

Kutanöz mastositoz tanısı için deri biyopsisi yapıldığında mast hücreleri metakromatik sitoplazmik granülleri olması nedeniyle Giemsa ile boyanmaktadır (1). Ayrıca antitriptaz veya anti-CD-117 antikorlarıyla immünohistokimyasal olarak da boyanma olmaktadır (1). Mast hücreleri dermiste perivasküler alanda sayıca artmış, agregatlar halinde ve iğsi bir biçimde görülmekte olup CD25 ve CD2 ekspresyonu görülebilmektedir (6). Deri biyopsisi yapılacağı esnada mast hücre degranülasyonunu önlemek amacıyla lokal anesteziğin biyopsi yapılacak alanın çevresine yapılması önerilmektedir (51).

Deri muayenesi yapıldıktan sonra hasta sistemik mastositoz olasılığı açısından incelenmelidir. Çocuklarda sistemik tutulum oldukça nadirdir. Bu nedenle rutin kemik iliği örneklemesine ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak hastalar laboratuvar bulguları ve fizik muayene ile takip edilmelidir.

Tam kan sayımı ile anemi, trombositopeni, trombositoz, lökositoz ve eozinofili açısından değerlendirilmeli, eşlik edebilecek diğer hematolojik malignansiler açısından periferik yayma bakılmalıdır (52). Fizik muayenesinde hepatosplenomegali olan vakalarda biyokimya ve abdominal ultrasonografi ile değerlendirme yapılmalıdır (47).

Serum triptaz seviyesi vücuttaki mast hücre yükünü göstermektedir ve triptaz seviyesindeki yükseklikler veya ani artışlar sistemik mastositoz açısından uyarıcı olmalıdır ancak çocuklarda monomorfik makülopapüler kutanöz mastositoz ve diffüz kutanöz mastositozda da yüksek olabileceği unutulmamalıdır (1). Yapılan bir araştırmada triptaz seviyesinin 6.6 ng/mL üzerinde olanlar antimediyatör terapiye ihtiyaç duyarken, 15.5 ng/mL üzerinde olanlarda hospitalizasyon ihtiyacı olabileceği bulunmuştur (53). Kutanöz mastositoz olan hastalarda serum triptaz seviyesinin 20 ng /mL üzerinde olması yaygın deri tutulumu veya sistemik mastositoz olasılığını

düşündürmelidir (28). Yirmi dört saatlik plazmada ve idrarda histamin seviyesi artmış olarak saptanabilir ancak yaşa göre değişkenlik göstermesi nedeniyle triptazdan daha az güvenilir bir belirteçtir (4, 29).

Sistemik mastositoz bulguları olan çocuklarda (Triptaz>20 ng/mL, belirgin sitopeni, lenfadenopati, hepatosplenomegali) kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemesi yapılarak kesin tanıya ulaşılmaya çalışılmalıdır (47). Erişkinlerde ise sistemik mastositoz riski yüksek olması nedeniyle rutin kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır. Kemik iliği dışındaki dokulardan biyopsi histopatolojik bulguları henüz tam olarak bilinmiyor olması nedeniyle ilk aşamada önerilmemektedir (47).

Sistemik mastositoz tanı kriterleri:

Majör kriter:

- Kemik iliği veya diğer deri dışı organlarda multifokal yoğun mast hücre infiltrasyonu (agregatlarda 15'den fazla mast hücresi varlığı)

Minör kriter:

- Kemik iliği veya diğer deri dışı organlardaki mast hücrelerinde anormal morfolojik görünüm varlığı (>%25)

- Deri dışı organlarda Asp-816-Val c-kit mutasyonunun gösterilmesi

- Kemik iliğinde, kan veya diğer dokulardaki mast hücrelerinde CD2 ve CD25 pozitifliği

- Serum triptaz düzeyinin >20 ng/mL olması (birlikte mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalık varsa geçerli değildir).

Hastalarda bir majör ve bir minör ölçütün birlikte bulunması veya en az üç minör ölçütün birlikte bulunması sistemik mastositoz tanısı için yeterlidir.

2.6. Mastositoz Sınıflandırılması ve Tedavisi

Mastositozlar etkilenmiş organ tutulumuna göre kutanöz mastositoz ve sistemik mastositoz olarak sınıflandırılmaktadır.

2.6.1. Kutanöz mastositoz

Anormal mast hücre birikiminin en sık görüldüğü yer deri olup buradaki hastalık kutanöz mastositoz olarak adlandırılır. Erken çocukluk döneminde görülür ve genellikle bu lezyonlar adolesan yaşta geriler.

Döküntünün fiziksel yolla uyarılmasından 5-15 dakika sonra mast hücre mediatörleri aracılığıyla ürtiker ve eritem oluşması kutanöz mastositoz hastaları için tipiktir (Darier bulgusu) (1, 4). Özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda mast hücre deşarjına yol açan uyarılar sonrasında döküntüde kabarıklık ve büll oluşumu gözlenebilmekte ve daha sonra iz bırakmadan iyileşmektedir (1, 4, 5).

Kutanöz mastositozlar; makülopapüler kutanöz mastositoz (monomorfik /polimorfik), diffüz kutanöz mastositoz, soliter mastositom olarak üçe ayrılmaktadır.

Makülopapüler kutanöz mastositoz daha önceleri ürtikerya pigmentoza olarak adlandırılmaktaydı. Ürtikerya pigmentoza en sık görülen mastositozdur ve %50'sinden fazlasında klinik bulgular iki yaşından önce başlar (3). Cilt bulguları, makülopapüler döküntü, nodül, plak, büllöz ya da yaygın cilt eritemi şeklinde geniş çeşitlilikte kendini gösterebilir (3, 5, 6). Çocuklarda genellikle aynı lezyon sebat etmekle beraber hastalığın seyri esnasında döküntünün tipi farklılık gösterebilir (6). Genellikle baş, boyun ve ekstremitelerde görülüp kafanın her iki lateral tarafında belirgin maküler kahverengi döküntü olarak görülmektedir (6).

Makülopapüler kutanöz mastositoz monomorfik veya polimorfik olabilmektedir. Polimorfik lezyonlar farklı şekil boyut ve dağılımda olup triptaz seviyesi genellikle normal sınırlar içindedir (1, 6, 31). Serum triptaz seviyesi tanı anında yüksek saptanan vakalarda adolesan yaşlarda triptaz seviyesinin gerilemesi beklenmektedir (1, 6).

Erişkin tipi olarak da adlandırılan monomorfik lezyonlar ise aynı boyut ve şekilde, yuvarlak, küçük lezyonlardır ve çocuklarda nadir görülür. Serum triptaz seviyesi polimorfik tip makülopapüler kutanöz mastositoza göre daha yüksek seyrederek ve sistemik tutulum olabilir (6, 31). Monomorfik küçük makülopapüler lezyonlar persistan hastalık oluşturma eğiliminde iken polimorfik büyük döküntüler adolesan yaşta kaybolma eğilimindedir (1, 6, 31).

Diffüz kutanöz mastositoz, çocukluk çağında görülen nadir bir deri mastositozu tipidir. Deride generalize eritem, koyu renk ve kalınlaşma görülür (6, 54,

55). Genellikle erişkinlerde görülür. Deride portakal kabuğu görünümü olup yaygın sarı-turuncu renkte deri altı nodüllerine benzeyen ksantogranülomlar ya da yaygın kırmızımsı büller şeklinde lezyonlar izlenir (6, 31, 54, 55). Mast hücrelerinden salınan heparin nedeniyle büllerde kanama olabilir ancak bu durum üç yaş civarında gerilemeye başlar (3, 6). Organ tutulumu ve kemik iliği tutulumu diğer kütanöz mastositoz türlerine göre daha sık olabilmesine karşın polimorfik kütanöz mastositoza benzer olarak lezyonlar adolesan dönemde kaybolma eğilimindedir (6, 31). Bazı ailesel diffüz kütanöz mastositoz olan vakalarda triptaz yüksek seyreder ve kronik bir seyir beklenir (56-58). Diğer kütanöz mastositozlar genellikle iyi seyir gösterse diffüz kütanöz mastositoz olan hastalarda sistemik tutulum oluştuğunda fatal seyir gerçekleşmektedir (7, 59).

Mastositoma ise soliter veya multiple olabilen kahverenkli makül, plak veya nodül şeklinde saptanır (6, 60-63). En sık ekstremitelerde bir veya birden çok sayıda olabilir ancak üçten fazla sayıda olması halinde makülopapüler kütanöz mastositoz olarak adlandırılmaktadır (6). Travma sonrasında bülleşme ve ani kızarıklık olabilir (61-64). Triptaz düzeyi düşük seyreder ve sistemik tutulum beklenmez (6, 60-64).

Kütanöz mastositoz sınıflaması her zaman net bir şekilde yapılamayabilir. Özellikle polimorfik kütanöz mastositoz ve diffüz kütanöz mastositoz veya nodüler polimorfik kütanöz mastositoz ve mastositomun beraber görüldüğü vakalar olabilmektedir (6). Nodüler mastositom veya polimorfik makülopapüler kütanöz mastositoz olan vakalarda Darier bulgusu bakılması ani kızarıklık ve hipotansiyona neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır (6).

Telanjiektazia makülaris eruptiva perstans ise daha çok erişkinlerde görülen eritamatöz zeminde telanjiektazik maküllerle kendini gösteren bir lezyon olup daha önce ayrı bir tür olarak değerlendirilirken son sınıflandırmalarda nadir olması nedeniyle kütanöz mastositoz sınıflandırmasına dahil edilmemiştir. Diğer kütanöz mastositozların aksine darier bulgusu genellikle negatiftir (65). Histopatolojik olarak genişlemiş telanjiektatik damar çevrelerinde artmış perivasküler ve interstisyel mast hücreleri ile karakterizedir (65).

İzole kütanöz mastositoz vakalarını genel olarak semptomatik tedavi yapılmaktadır. Öyküde öğrenilen tetikleyen ajanlardan kaçınmak yeterli olmaktadır (1). Ancak bu ajanlara daha önce maruz kalınmış ve hastada degranülasyona neden

olmamışsa herhangi bir kontroendikasyon gereği kalmaz (1). Hipotansiyon ve baş dönmesi olması halinde yapılması gerekenler aileye öğretilmelidir (1). Anafilaksi bulguları aileye öğretilmeli, triptaz düzeyi yüksek olan, diffüz kütanöz mastasitoz olan ve büyük mastositomu olan hastalara olası anafilaksi riski nedeniyle yanlarında taşımaları için adrenalın otoenjektörü verilmeli ve kullanımı öğretilmelidir (1). Mastositozda temel bulgular ve uygun tedaviler tablo 2.3’de verilmiştir. *

Tablo 2.3. Mastositozda temel bulgular ve uygun tedaviler

Bulgular	Tedavi
Kaşıntı ve ani kızarıklık	H1 reseptör antagonistler Lökotrien antagonistleri Non-streoidal inflammatuvar ilaçlar PUVA (psoralen ve ultraviyole A)
Karın ağrısı, ishal, kusma	H2 reseptör antagonistler Proton pompa inhibitörleri Sodyum kromolin Kortikosteroidler
Baş ağrısı, dikkat dağınıklığı	H1 ve H2 reseptör reseptör antagonistler Sodyum kromolin
Tekrarlayan hipotansiyon	Epinefrin H1 ve H2 reseptör antagonistler Kortikosteroid Sitoredüktif tedavi (IFN-a,
Osteoporoz	Bifosfonatlar IFN-a 2-klorodeoksiadenozin(kladribin)

*Pardanani ve ark.(66)’dan alınmıştır.

Antihistaminikler

Tedavi semptom odaklı olmalıdır ve akut gelişen ya da alevlenen semptomların özellikle de kaşıntının tedavisinde anti histamin ilaçlar kullanılabilir. Yaygın deri tutulumu olan veya triptaz seviyesi > 11.3 ng/mL olan hastalarda mast hücre bulgularını önlemek amacıyla antihistaminler profilaktik tedavi olarak önerilmektedir (1). İkinci kuşak H1 antihistaminik ajanlar sedatif etkileri ve okul performansı üzerine etkileri daha az olması nedeniyle ön planda tercih edilmektedir (1). Yanıt alınamayan vakalarda veya gastrointestinal yan etki olması halinde tedaviye famotidin, ranitidin, simetidin gibi H2 antihistaminikler de eklenebilir (1).

Kromalin sodyum

Karın ağrısı abdominal kramp veya ishal gibi gastrointestinal bulguları tedavi etmekte kullanılsa dahi henüz etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır (1). İki yaşından büyük mastositoz hastalarında kullanılması onaylanmıştır (1).

Topikal kortikosteroidler

Mastositoz lezyonlarında bülleşme şikayeti olan hastalarda rekürrensi önlemek amacıyla kullanılmaktadır (1).

Topikal antibiyotikler

Sekonder enfeksiyonu önlemek amacıyla mupirosin gibi topikal antibiyotikler kullanılabilir (1).

2.6.2. Sistemik mastositoz

Sistemik mastositoz çocukluk çağında nadir görülür. Birden fazla doku ve organda mast hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Daha çok çocukluk çağında görülen kütanöz mastositozların aksine erişkin mastositoz vakalarında spontan remisyon beklenmez.

Sistemik mastositoz türleri organ tutulumu ve mast hücre yükü göz önünde bulundurularak indolent sistemik mastositoz, *smouldering* sistemik mastositoz, hematolojik malignansiler ile ilişkili sistemik mastositoz, agresif sistemik mastositoz

ve mast hücre lösemisi olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalar yapılırken B ve C bulgularından yararlanılmaktadır. B bulguları organ hasarı olmaksızın mast hücre yükünün fazla olması nedeniyle iyi seyirli olarak düşünülen ve izlem önerilen bulgularıdır. C bulguları ise mast hücre infiltrasyonu sonrasında organ hasarına neden olan bulgularıdır ve sitoredüktif tedavi gerekmektedir (67).

Tablo 2.4. Sistemik mastositozda B ve C bulguları

B bulguları

Kemik iliğinde mast hücre yükünün >30% veya triptaz >200 ng/ml

Yağ hücrelerinin kaybına neden olan kemik iliği hipersellülaritesi, sitopeni olmaksızın hafif dismyelopoez bulguları

Organ disfonksiyonu olmaksızın hepatomegali, splenomegali veya lenfadenopati

C bulguları

Sitopeni :Hemoglobin<10 g/dL, absolüt nötrofil sayısı 1000/ μ L, trombosit sayısı <100.000 μ L

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, asit ve hepatomegali

Hipersplenizm bulgularıyla splenomegali

Hipoalbuminemi, kilo kaybına neden olan malabsorpsiyon

İskelet lezyonları: patolojik kırıklar ve osteolitik lezyonlar

*Valent ve ark'dan alınmıştır (67).

İndolent sistemik mastositoz en sık ve en iyi prognozlu alt tipidir ve bu hastalarda normal bir yaşam süresi beklenmektedir (68). Daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve deri bulguları, mast hücre mediatörleri nedeniyle olan bulgular ve gastrointestinal semptomlar daha sık görülürken konstitüsyonel bulgular ve hepatosplenomegali daha az görülür (69). Kemik iliği hemen daima tutulmuştur ancak tipik infiltrasyon miktarı azdır. İndolent mastositozda ise mast hücreleri daha olgundur ve sitoplazmik çıkıntılar, oval nukleuslar ve sitoplazmada hipogranülasyon

gibi özellikler gösterirler (26). Bu hücreler, tip 1 atipik mast hücreleri olarak adlandırılır ve indolent mastositoza özgüdür (26). Indolent sistemik mastositoz olan hastalarda C bulguları ve ilişkili hematolojik neoplazmlar görülmez (70).

Indolent sistemik mastositozlarda mast hücre mediatörlerinin neden olduğu bulguların sık görülmesi nedeniyle hafif bulguları olan hastalarda profilaktik antihistaminik tedavi önerilmektedir (27, 47, 71). Gastrointestinal bulgulara yönelik olarak proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır (71). Ciddi alerjik reaksiyonlar nedeniyle kortikosteroid ve mast hücre stabilizatörleri kullanılabilir (18). Anafilaksi riskinin yüksek olması nedeniyle hastalara otoenjektör verilmeli ve kullanımı öğretilmelidir (18). Sitoredüktif tedaviye gerek yoktur. Osteoporoz gelişen hastalarda kalsiyum, D vitamini ve bifosfonatlar kullanılmalıdır (18, 71).

Smouldering sistemik mastositoz daha önceleri indolent sistemik mastositozun alt tipi olarak düşünülmüşse de Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflandırmasına göre farklı bir varyant olarak sınıflandırılmıştır ve prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür (70). İki veya daha fazla B bulgusu olur ancak C bulgusu görülmez (70). Kemik iliğinde displazi ve myeloproliferasyon bulguları görülebilir (70). Olguların bir kısmında gidiş uzun süreli ve sessiz iken, başka hastalarda agresif sistemik mastositoz veya başka bir hematolojik klonal hastalık gelişebilir (70, 72). *Smouldering* sistemik mastositozda da indolent sistemik mastositoz gibi genellikle sitoredüktif tedavi gerekmez ancak yaşamı tehdit edici tekrarlayan anafilaksi olgularında antineoplastik ilaçlar verilmektedir (67).

Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla birlikte olan sistemik mastositoz hastalarında hem sistemik mastositoz ölçütleri, hem de mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalığa ait ölçütler var olmalıdır (70). Olguların çoğunda mastositozla birlikte miyeloid neoplazmlar gelişirken myelom, lenfoma, kronik lenfositik lösemi gelişimi ise daha nadirdir (69). Tedavide sistemik mastositoz ve mast hücre dışı klonal hematolojik hastalık ayrı ayrı tedavi edilmelidir (70). Mastositozla en sık görülen hematolojik malignite kronik myelomonositer lösemidir ve bu hastalar genellikle tedaviye dirençlidir (18).

Agresif sistemik mastositozlarda bir veya daha fazla C bulgusu görülür (70). Mast hücre yükü %5'in altında olan hastalar klasik agresif mastositoz olarak sınıflandırılırken %5-%19 arasında olanlara transforme- agresif mastositoz denilir ve

bu grubun mast hücre lösemisi olma riski daha yüksektir (26). İndolent sistemik mastositoz ve *smouldering* mastositozdan farklı olarak organ disfonksiyonuna ait bulgular görülür ve en fazla etkilenen organlar karaciğer, kemik iliği ve iskelet sistemidir (73). Hastalarda konstitüsyonel bulgular, hepatosplenomegali, lenfadenopati, anemi, trombositopeni, lökositoz ve yüksek triptaz düzeyi saptanır (69). Agresif sistemik mastositozlu hastalar sitoredüktif tedavi yapılmaya aday hastalardır (70).

Mast Hücreli Lösemi sistemik mastositozun nadir görülen bir alt tipidir ve dolaşan mast hücreleri ve agresif seyir ile karakterizedir. Hastalar genellikle karaciğer, kemik iliği ve diğer organları ilgilendiren ve hızlı ilerleyen organ disfonksiyonu ile karşımıza gelir. Kemik iliğinde mast hücre sayısı %20 nin üzerine çıkar ve diffüz ve yoğun infiltrasyon göze çarpar (70). Mast hücreleri immatür ve blast benzeri görünüme sahiptir ve/veya hipersegmente nukleusları vardır (26).

Mast hücre sarkomu mastositozun çok nadir bir şeklidir. Lokal olarak sarkoma benzer tümöral gelişim gösteren mast hücreleri çok atipik görünümündedir, sistemik mastositoz bulgularına yol açmaz, dokuda destrüksiyona yol açarlar ve prognozu çok kötüdür (70). Haftalar veya aylar içinde mast hücreli lösemiye dönebilir (18).

Smouldering sistemik mastositoz , agresif sistemik mastositoz ve mast hücreli lösemi hastalarında sitoredüktif tedavi gerekmektedir. Yavaş ilerleme gösteren hastalar glukokortikoid ve interferon-a ile tedavi edilebilir (69, 74). Multiorgan tutulumu olan ve yavaş seyir gösteren sistemik mastositozda ilk tedavi seçeneği kladribindir (76-78). Son yapılan çalışmalarda ise midostaurinin agresif sistemik mastositoz ve mast hücreli lösemide tedavi cevabının umut vaadedici olduğu ve ilk tedavi seçeneği olarak verilebileceği düşünülmektedir (79). Hızlı seyirli agresif sistemik mastositoz ve mast hücreli lösemi hastalarında da IFN-a ve kladribine genellikle direnç görülmektedir (80). Bu vakalarda yüksek doz sitozin veya fludarabin gibi kemoterapiler verilmektedir. Uygun yaşta olan hastalarda uygun donör bulunabilirse sonrasında kök hücre nakli de yapılabilmektedir (79). Daha yaşlı ve polikemoterapi yapılamayan hastalarda veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda hidroksiüre palyatif tedavi olarak verilir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Olgu Grubu

Bu çalışmada, 1 Ocak 2014-31 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda mastositoz tanısıyla değerlendirilen 81 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme koşulları:

- i. 0-18 yaş arasında olmak
- ii. 1 Ocak 2014-Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda mastositoz tanısıyla izlenmek

Mastositoz tanı kodu (**ICD10 kodlama sisteminde Q82.2**) ile Hacettepe Üniversitesi'nde değerlendirilen hastaların mastositozla ilgili hikayeleri, yakınmaların başlangıç yaşı, yakınmaların devam süresi ve sıklığı, deri bulgularının tipleri (plak, makül , bül, vb.), deri lezyonlarının dağılımı, eşlik eden diğer sistemler ile ilgili yakınmaları, tetikleyici faktörler, hastaların demografik özellikleri (atopi, allerjik hastalık, diğer kronik hastalık durumları, kronik ilaç kullanımı), aile hikayeleri (ailede allerjik hastalık ve atopi öyküsü), fizik inceleme bulguları, rutin değerlendirilme sırasında yapılan laboratuvar testlerinin sonuçları, sistemik bulguları ve şikayetleri, anjiödem ve anafilaksi sıklığı ve alınan tedavi değerlendirilerek Mastositoz Değerlendirme Anketi (Ek-1) oluşturuldu. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenip, anket dolduruldu. Hikaye ve fizik inceleme bulgularına göre yanlış ICD10 tanı kodu girilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar değerlendirilirken hastaların zaman içinde döküntü çeşitlerinin değişim gösterdiği görüldü. Bu nedenle en son fizik muayenelerindeki döküntü çeşitleri çalışmaya dahil edildi. Döküntülerin çeşitlerinin çok farklılık göstermesi nedeniyle daha önce yapılan çalışmalar da göz önünde bulundurularak döküntü çeşitleri temel olarak yassı, kabarık ve yassı-kabarık olarak 3 ana grupta incelendi (31). Literatürde bir santimetreden daha büyük makülopapüler mastositoz döküntülerinin genellikle daha erken yaşlarda ortaya çıktığı, hastalık süresinin daha kısa olduğu görüldü (6). Daha küçük ve aynı tipte lezyonları olan hastalarda ise deri bulgularının daha şiddetli ve

uzun süreceği beklenmekte ve sistemik hastalık ihtimali de artmakta olduğu görüldü (1, 6). Bu nedenle mastositoz hastalarının döküntülerinin boyutları bir santimetreden küçük ve bir santimetreden büyük olarak sınıflandırıldı. Döküntülerin vücuttaki yerleşim yeri de incelendi ve gövde, baş-boyun ve ekstremitelerde yer almalarına göre sınıflandırıldı. Bu alanlardan sadece birinde tutulum olanlar tek alanda tutulum olarak değerlendirilirken, bir veya birden fazla alanda tutulum olanlar yaygın tutulum olarak değerlendirildi. Böylelikle daha yaygın lezyonu olan hastalar ve tek alanda tutulum olan hastalar karşılaştırıldı. Hastaların triptaz düzeyleri ile klinik bulguları karşılaştırıldı. Birden fazla triptaz düzeyi olan hastaların en son kontrollerinde bakılan triptaz düzeyleri ile karşılaştırmalar yapıldı.

3.2.Tanısal Testler

Mastositozdan şüphelenilen tüm hastalarda Darier bulgusu bakılmış ve pozitif olarak saptanmıştı. Kutanöz mastositoz tanısı ve sınıflandırılması hikaye ve fizik inceleme ile konulurken arada kalınan vakalarda kesin tanıya deri biyopsisi ile ulaşılmıştı (47). Mastositozda lezyonların morfolojisi, dağılımı ve sayısına bakılarak öncelikle kutanöz mastositoz sınıflandırılması yapıldı. Lezyonlar dörtten az ise soliter mastositom, dört veya daha fazla olanlar ise makülopapüler olarak sınıflandırıldı (6, 31). Diffüz kutanöz mastositoz tanısı ise öyküde derinin tam infiltrasyonu ve portakal kabuğu görünümü olmasıyla konuldu. Sistemik bulguları (hepatosplenomegali, lenfadenopati, sitopeni, litik lezyonlar) veya triptaz >20 ng /mL olan hastalarda sistemik mastositoz tanısı için kemik iliği aspirasyonu yapılmıştı (47):

Sistemik mastositoz tanı kriterleri:

Majör kriter:

- Kemik iliği veya diğer deri dışı organlarda multifokal yoğun mast hücre infiltrasyonu (agregatlarda 15'den fazla mast hücresi varlığı)

Minör kriter:

- Kemik iliği veya diğer deri dışı organlardaki mast hücrelerinde anormal morfolojik görünüm varlığı (>%25)

- Deri dışı organlarda Asp-816-Val c-kit mutasyonunun gösterilmesi

- Kemik iliğinde, kan veya diğer dokulardaki mast hücrelerinde CD2 ve CD25 pozitifliği

- Serum triptaz düzeyinin >20 ng/mL olması (birlikte mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalık varsa geçerli değildir).

Hastalarda bir majör ve bir minör ölçütün birlikte bulunması veya en az üç minör ölçütün birlikte bulunması sistemik mastositoz açısından tanısal kabul edildi (47).

3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Etik Kurul ve Çalışma İzinleri Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 15.01.2019, Proje No :19/46, Toplantı No:2019/05-06)

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Mastositoz nedeniyle başvuran hastalarda, yakınmaların başlangıç yaşı, yakınmaların devam süresi ve sıklığı, deri bulgularının tipleri (plak, makül, bül, vb.), deri lezyonlarının dağılımı, eşlik eden diğer sistemler ile ilgili yakınmaları, tetikleyici faktörler, hastaların demografik özellikleri (atopi, allerjik hastalık, diğer kronik hastalık durumları, kronik ilaç kullanımı), aile hikayeleri (ailede allerjik hastalık ve atopi öyküsü), fizik inceleme bulguları, rutin değerlendirilme sırasında yapılan laboratuvar testlerinin sonuçları, sistemik bulguları ve şikayetleri, anjiödem ve anafilaksi sıklığı ve alınan tedavi ilgili veriler bilgisayara kaydedildikten sonra istatistiksel analizler 'Statistical Package for Social Science' (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) v21 programı kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında değerlendirildi. Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen

grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılım gösteren değişkenler için normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 1 Ocak 2014 – 31 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve başvuruda mastositoz tanı kodu (**ICD10 kodlama sisteminde Q82.2**) ile değerlendirilen 81 hasta dahil edildi. Mastositoz hastalarının 27'si kız (%33,3) ve 54'ü erkekti (%66,7). Mastositoz hastalarının şikayetlerinin başlama yaşı 6,5 (0-48,0) ay olarak görülmüştür. Tanı yaşı ise 15,6 (1-84) ay olarak saptanmıştır. Şikayetlerin gerileme yaşı 32,4 (5,0-84,0) ay olarak görülmüştür. Olguların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	n=81
Cinsiyet	
Erkek (%)	54 (%66,7)
Kız (%)	27 (%33,3)
Şikayetlerin başlama yaşı*, ay	6,5 ±10,02 (0,-48,0)
Tanı yaşı*, ay	15,6 ±15,43 (1,0-84,0)
Yaş *, ay	46,05 ±44,08 (0,7-204,0)
Şikayetlerin gerileme yaşı*ay	32,4 (5,0-84,0)
Triptaz* (ng/mL)	6,13 ±6,68 (0,91-34,30)
Alerjik hastalık öyküsü (%)	46 (%56,7)
Aile öyküsünde alerjik hastalık olması (%)	24 (%29,6)

*:ortalama ± standart deviasyon (minimum-maksimum)

(%) :yüzde

Döküntülerin 28'i (%34,6) sadece gövdede, 15'i (%18,5) sadece ekstremitede, ikisi (%2,5) sadece baş-boyunda, 10'u (%12,3) gövde ve ekstremitede, sekizi (%9,9) gövde ve baş-boyunda, ikizi (%2,5) ekstremitede ve baş-boyunda, 16'sı (%19,8) gövde, ekstremitede, baş ve boyunda bulunmaktaydı. Döküntülerin 45'i (%55,5) tek vücut alanında saptanırken 36'sı (%44,5) birden çok vücut alanında saptanmaktaydı. Olgularda döküntülerin vücutta yerleşimi tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Olgularda döküntülerin vücutta yerleşimi

	Sayı (%)
Gövde	28 (%34,0)
Ekstremitte	15 (%18,5)
Baş boyun	2 (%2,5)
Gövde ve ekstremitte	10 (%12,3)
Gövde ve baş-boyun	8 (%9,9)
Ekstremitte ve baş-boyun	2 (%2,5)
Gövde, ekstremitte ve baş boyun	16 (%19,8)
Tek alanda tutulum	45 (%55,5)
Yaygın tutulum	36 (%44,5)
Toplam	81 (%100,0)

Mastositoz hastalarının döküntülerinin çeşitleri de farklılık göstermekteydi. Döküntülerin çeşitleri (makül, papül vb.), yassı veya kabarık olması ve büyüklük açısından döküntüler sınıflandırıldı. Bazı hastalarda tek tip döküntüler olduğu görülürken bazı hastalarda birden fazla döküntü tipi aynı anda mevcuttu. Hastaların 9'unun (%11,1) döküntü morfolojisine hasta öykülerinden ulaşamadı. Tek tip döküntü görülen hastalarda plak 17 (%21,0), makül 15 (%18,5), yama 12 (%14,8), papül 6 (%7,4), nodül 3 (%3,7), bül 1 (%1,2) olarak görülmekteydi. Birden fazla tipte döküntü olanlarda ise makül-papül 8 (%9,9), plak-yama 3 (%3,7), plak-papül 3 (%3,7), yama-makül 1 (%1,2) , yama-papül 1 (%1,2) görülmekteydi. İki (%2,8) hastada ise döküntüler makül-papül ve plak şeklindeydi.

Hasta öykülerinde bazı hastaların döküntülerinin zaman içinde değiştiği görüldü. Bu nedenle en son fizik muayenelerindeki döküntü çeşitleri çalışmaya dahil edildi. Döküntülerin çeşitlerinin çok farklılık göstermesi nedeniyle daha önce yapılan çalışmalar da göz önünde bulundurularak döküntü çeşitleri temel olarak 3 ana grupta incelendi (31). Buna göre olguların 28'i (%40,5) yassı, 24'ü (%34,8) kabarık, 17'si (%24,7) yassı- kabarık olarak görüldü. Olgularda döküntülerin çeşitleri tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Olgularda döküntülerin çeşitleri

	Sayı (%)
Plak	17(%21)
Makül	15 (%18,5)
Yama	12 (%14,8)
Makül –papül	8 (%9,9)
Papül	6 (%7,4)
Nodül	3 (%3,7)
Plak-yama	3 (%3,7)
Plak-papül	3 (%3,7)
Makül-papül-plak	2 (%2,8)
Yama –makül	1 (%1,2)
Yama-papül	1 (%1,2)
Bül	1 (%1,2)
Yassı	28 (%40,5)
Kabarık	27 (%34,8)
Yassı- kabarık	17 (%24,7)
Toplam	72 (%88,9)

Mastositoz hastalarının 40'ının (%54,8) lezyonları bir santimetreden büyükken, 33'ünün (%45,2) lezyonları milimetrik boyuttaydı. Olgularda döküntülerin büyüklüğüne ilişkin tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Olgularda döküntülerin büyüklüğü

	Sayı (%)
<1 cm	35 (%46,1)
≥1 cm	41 (%53,9)
Toplam	76 (%94,0)

Yetmiş yedi (%95,1) hastada Darier bulgusu pozitif saptanmıştı. Bir (%1,2) hastada darier bulgusu en son fizik muayenesinde negatif saptanmıştı ancak hastanın önceki muayenelerinde pozitif. Üç (%3,7) hastanın darier bulgusu bakılıp

bakılmadığına hasta öykülerinden ulaşamadı. Hastaların abdominal ultrasonografilerinin 11'inde (%30,5) hepatomegali, üç (%8,3) hastada splenomegali, dört (%11,1) hastada abdomende bir santimetreden büyük lenfadenopati saptanmıştı.

Mastositoz hastalarının 24'ünde (%29,6) eşlik eden atopik hastalıklar mevcuttu. Hastaların yedisinde (%8,6) astım, beşinde (%6,1) atopik dermatit, beşinde (%6,1) besin alerjisi, beşinde (%6,1) atopik dermatit ve besin alerjisi, ikisinde (%2,4) alerjik rinit saptanmıştı. Hastaların 30'una (%37) olası anafilaksi halinde kullanmaları üzere adrenalin otoenjektörü reçete edilmişti. Olgularda eşlik eden alerjik hastalıklar tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5.Olgularda atopik hastalıklar

	Sayı (%)
Astım	7 (%8,6)
Besin alerjisi	5 (%6,1)
Atopik dermatit	5 (%6,1)
Besin alerjisi ve atopik dermatit	5 (%6,1)
Alerjik rinit	2 (%2,4)
Toplam	24 (%29,6)

Mastositoz hastalarının 25'inde (%30,8) ailesinde alerjik hastalık öyküsü olduğu görüldü. Alerjik hastalık öyküsü olanların 11'i (%44,0) astım, dördü (16,0) besin alerjisi, dördü (%16,0) ürtiker/egzema, üçü (%12,0) alerjik rinit ve üçü (%12,0) mastositoz olarak saptanmıştır. Aile öyküsüne ait bulgular tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6.Olgularda aile öyküsü

	Sayı (%)
Astım	11 (%13,5)
Besin alerjisi	4 (%4,9)
Ürtiker/egzema	4 (%4,9)
Alerjik rinit	3 (%3,7)
Mastositoz	3 (%3,7)
Toplam	25 (%30,8)

Hastaların semptomlarının başlama yaşı büyüdükçe triptaz düzeylerinin azaldığı görülmüş ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,327$). Hastaların tanı yaşı büyüdükçe triptaz düzeylerinin azaldığı görülmüştür ($p=0,026$). Hastaların şikayetlerinin gerileme yaşı büyüdükçe triptaz düzeylerinin arttığı görülmüştür ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,406$). Olguların yaş ve triptaz düzeyleri tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Olguların yaş ve triptaz düzeylerinin korrelasyonu

	Ortalama \pm SD	Minimum- Maksimum	Korrelasyon analizi
Şikayetlerin başlama yaşı	6,5 \pm 10,0	0-48,0	$r=-0.114$ ($n=76, P=0,327$)
Tanı yaşı	15, 6 \pm 15,4	1,0-84,0	$r=-0.252$ ($n=78, P=0,026$)
Gerileme yaşı	32,4 \pm 28,69	5,0-84,0	$r=0.317$ ($n=9, P=0,406$)

Döküntülerin yaygınlığı ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı ve şikayetlerin gerileme yaşı düzeyi arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,089$, $p=0,217$, $p=0,327$). Döküntülerin boyutu ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı ve şikayetlerin gerileme yaşı düzeyi arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,928$, $p=0,950$, $p=0,180$). Olguların yaş, lezyon büyüklüğü ve yayılımı ilişkisi tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Olguların yaş, lezyon büyüklüğü ve yayılımı

	Şikayetlerin başlama yaşı (ay)	Tanı yaşı (ay)	Gerileme yaşı(ay)
Döküntü yaygınlığı	0,089*	0,217*	0,056*
Tek alan	16,7±10,0 (0-48)	16,7±15,5 (1-84)	26,0±32,7 (5-84)
Yaygın tutulum	7,0±10,1 (0-48)	14,2±15,3 (2-72)	40,5±26,7 (12-72)
Lezyon büyüklüğü	0,928*	0,950*	0,180*
<1 cm	5,7±9,1 (0-48)	13,9±10,8 (2-48)	44,2 ±33,5 (10-84)
≥1 cm	6,8±10,9 (0-48)	17,2±19,0 (1-84)	11,6±6,5 (5-18)

*:p değeri

Kızlar ve erkeklerin triptaz düzeyleri arasında göre istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=0.580). Döküntülerin yeri ve triptaz düzeyi arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=0,243). Döküntülerin yeri ikili olarak karşılaştırıldığında triptaz düzeyi arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p>0.05). Döküntü yerlerinin ikili karşılaştırılmaları ve triptaz düzeyine dair veriler tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Döküntü yerlerinin ikili karşılaştırılmaları ve triptaz düzeyi

		P değeri
Gövde	Ekstremitte	0,322
	Baş-boyun	0,863
	Gövde-ekstremitte	0,124
	Gövde-baş-boyun	0,922
	Gövde-ekstremitte-baş-boyun	0,319
Ekstremitte	Baş-boyun	0,427
	Gövde-ekstremitte	0,053
	Gövde-baş-boyun	0,633
	Ekstremitte-baş-boyun	0,204
	Gövde-ekstremitte-baş-boyun	0,116
Baş boyun	Gövde-ekstremitte	0,390
	Gövde-baş-boyun	1
	Ekstremitte-baş-boyun	0,439
	Gövde-ekstremitte-baş-boyun	0,881
Gövde-ekstremitte	Gövde-baş-boyun	0,286
	Ekstremitte-baş-boyun	0,667
	Gövde-ekstremitte-baş-boyun	0,739
Gövde-baş-boyun	Ekstremitte-baş-boyun	0,296
	Gövde-ekstremitte-baş-boyun	0,302
Ekstremitte-baş-boyun	Gövde-ekstremitte-baş-boyun	0,371

Döküntü çeşitleri ve triptaz düzeyi arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,933$). Lezyon büyüklüğü ve triptaz arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,520$). Alerjik hastalık öyküsü ve triptaz düzeyi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p= 0,685$). Hastalarda hepatosplenomegali ve/veya lenfadenopati saptanması ve triptaz düzeyi arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,810$). Hastaların triptaz değerlerinin cinsiyet, lezyon büyüklüğü, döküntü çeşidi , döküntünün yeri açısından incelenmesi tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Olguların triptaz değerlerinin karşılaştırılması

	Triptaz Ortalama±SD	Triptaz (min- max)	P değeri
Cinsiyet			0,580†
Kız	7,07 ±8,09	0,91-34,30	
Erkek	4,21±5,82	1,00-30,00	
Döküntü yerleşimi			0,243††
Gövde	5,16± 4,67	1,00-19,00	
Ekstremitte	3,60± 2,51	0,91-9,91	
Baş boyun*	4,30± 2,32	2,66-5,95	
Gövde ve ekstremitte	7,69± 8,14	2,75-30	
Gövde ve baş-boyun	7,23 ±9,58	1,37-29,40	
Ekstremitte ve baş-boyun*	12,82± 12,26	4,15-21,50	
Gövde, ekstremitte ve baş boyun	7,97±8,84	1,13-34,30	
Döküntü çeşidi			0,933††
Yassı	4,54 ±5,46	0,91-21,50	
Kabarık	5,19±5,54	1,55-29,40	
Yassı- kabarık	7,08±9,70	1,09-34,30	
Döküntü büyüklüğü			0,520†
<1cm	6,17±6,37	1,09-30,00	
≥1 cm	5,93±7,02	0,91-34,30	
Alerjik hastalık öyküsü			0,681†
Var	6,35 ±6,89	0,91-30,00	
Yok	5,81 ±6,45	1,00-34,30	
Hepatosplenomegali veya Lenfadenopati			0,810†
Pozitif	8,43±8,86	1,13-30	
Negatif	5,66 ±4,37	1,09-19,00	

†Mann Whitney U testi ††Kruskal Wallis testi

*baş – boyun ve ekstremitte -baş-boyun , ekstremitte istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Kutanöz mastositoz hastalarının 32'si (%39,5) makülopapüler kutanöz mastositoz , 2'si (%2,5) diffüz kutanöz mastositoz, 35'i (%43,2) soliter mastositom ve 12 (%14,8) hasta tanımlanamayan kutanöz mastositozdu.

Mastositoz hastalarının 35'i (%43,2) soliter mastositomdu. Bu hastaların 25'inde (%71,4) bir adet, yedisinde (%20,0) iki adet, üçünde (%8,6) üç adet döküntü bulunmaktaydı. Makülopapüler mastositoz 32 (%39,5) ve diffüz kutanöz mastositoz 2 (%2,5) ise lezyonlar sayıları dört veya dörtten daha fazlaydı. 12 (%14,8) hasta öyküleri kutanöz mastositozu sınıflandırmak için yeterli bilgi içermemekteydi. Soliter mastositom hastalarının 27'si (%77) erkek, sekizi (%23) kız olarak görülmüştür. Şikayetlerinin başlama yaşı 5,3 (0-48) ay olarak görülmüştür. Soliter mastositom olan hastaların tanı yaşı 12,1 (1-54) ay olarak görülmüştür. Şikayetlerinin gerileme yaşı 12 (5-18) ay olarak görülmüştür. Soliter mastositom olan vakaların triptaz düzeyi 15,11 ng/mL (0,91-19,00) olarak görülmüştür. Soliter mastositom olan vakaların döküntü morfolojisine bakıldığında 10'u (%30) yassı, 20'si (%60) kabarık, üçü (%10) yassı-kabarık olarak görülmüştür. Soliter mastositom olan vakalarda 25 (%83,3) hastada lezyonlar bir santimetreden büyükken dokuzunda (%16,7) milimetrik boyutta olarak görülmüştür. Soliter mastositom olan dört hastada hepatosplenomegali saptanmıştır.

Makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarının 20'si (%62,5) erkek, 12'si (%37,5) kız olarak görülmüştür. Şikayetlerinin başlama yaşı 7,0 (0-48) ay olarak görülmüştür. Hastaların tanı yaşı 15,7 (2-72) ay olarak görülmüştür. Şikayetlerinin gerileme yaşı 44,0 (10-84) ay olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarının triptaz düzeyi 6,06 (1,37-34,30) ng/mL olarak görülmüştür. Vakaların döküntü morfolojisine bakıldığında 15'i (%47) yassı, beşi (%15,5) kabarık, 12'si (%37,5) yassı-kabarık olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositoz olan vakaların 19'unda (%59,3) lezyonlar milimetrik boyutta iken 13'ünde (%40,6) en büyük lezyon bir santimetreden büyük olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositoz olan yedi hastada hepatosplenomegali saptanmıştır.

Diffüz kutanöz mastositoz hastalarından biri kızdı. Hastanın şikayetleri bir aylıkken başlamış ve dokuz aylıkken tanı almıştı. Hastanın döküntü morfolojisi kabarıktı ve triptaz düzeyi 29,40 ng/mL olarak görülmüştür. Erkek olan diğer

hastanın şikayetleri ise iki aylıkken başlamış ve hasta altı aylıkken tanı almıştı. Hastanın döküntüsü yassı- kabarıktı ve triptaz düzeyi 30 ng/mL olarak görülmüştür.

Kutanöz mastositoz tipleri erkek ve kız cinsiyet olma açısından değerlendirildiğinde arada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,191$).

Diffüz kutanöz mastositozu olan iki hasta olması nedeniyle bu vakalar istatistiksel analize dahil edilememiştir. Diğer kutanöz mastositoz tiplerinin şikayetlerinin başlama yaşı, tanı yaşı ve şikayetlerinin gerileme yaşı incelendiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,121$, $p=0,850$, $p=0,398$). Diffüz kutanöz mastositoz dışındaki mastositoz tipleri ve triptaz düzeyleri arada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,235$).

Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında döküntü çeşitleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$)*. Soliter mastositom olan vakaların döküntü morfolojisine bakıldığında 10'u (%30) yassı, 20'si (%60) kabarıktı, üçü (%10) yassı-kabarıktı olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositozda 15'i (%47) yassı, beşi (%15,5) kabarıktı, 12'si (%37,5) yassı-kabarıktı olarak görülmüştür. Döküntülerin çeşitleri incelendiğinde ise makülopapüler kutanöz mastositozda en sık makül (12) ve makül-papül (7) olduğu görülmüştür. Soliter mastositomda ise plak (13) ve yama (8) olduğu görülmüştür. Diğer döküntü çeşitleri iki tür de nadir görülmektedir.

Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında döküntü büyüklüğü açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,012$). Kutanöz mastositoz hastalarının 15'inde (%18,5) hepatosplenomegali ve/veya lenfadenopati saptanmıştır. Hastaların 11'inde (%30,5) hepatomegali, üç (%8,3) hastada splenomegali, dört (%11,1) hastada abdomende bir santimetreden büyük lenfadenopati saptanmıştır. Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında hepatosplenomegali ve/veya lenfadenopati olması açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,880$). Kutanöz mastositoz tiplerinin cinsiyet, şikayetlerinin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı, triptaz düzeyleri, döküntü çeşitleri, döküntünün büyüklüğü ve hepatosplenomegali veya lenfadenopati açısından değerlendirilmesi tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Kutanöz mastositoz tipleri ve genel özellikleri

	Toplam	Makülopapüler	Diffüz kutanöz	Soliter mastositom	Tanımlanamaya n	P değeri
	81	32(%39,5)	2(%2,5)	35(%43,2)	12(%14,8)	
Cinsiyet	(n=81)					0,191†
Kız	27(%33,3)	12(%37,5)	1(%50)	8(%23)	6(%50)	
Erkek	54(%66,7)	20(%62,5)	1(%50)	27(%77)	6(%50)	
Başlama yaşı	(n=79)					0,121†
Ortalama	6.5 ±10,02	7,01±10,5	1,5±0,70	5,30±9,41	9,5±11,10	
Min-max	0-48	0-48	1-2	0-48	0-36	
Tanı yaşı	(n=81)					0,850†
Ortalama	15.6±15,43	15,73±15,97	7,5±2,12	12,11±12,96	18,08±21,73	
Min-max	1-84	2-72	6-9	1-54	6-84	
Gerileme yaşı	(n=9)					0,398†
Ortalama	32.4	44,50±39,00		12,00±6,55	39±4,24	
Min-max	5-84	10-84		5-18	36-42	
Triptaz	(n=78)					0,235†
Ortalama	6,13 ±6,68	6,06±6,51	29,70±0,42	15,11±3,71	7,58±6,80	
Min-max	0,91-34,30	1,37-34,30	29,40-30	0,91-19	1,13-18,10	
Döküntü çeşidi	(n=72)					0,001††*
Yassı	28(%38,9)	15(%47)		10(%30)	3	
Kabarık	27(%37,5)	5(%15,5)	1(%50)	20(%60)	1	
Yassı kabarık	17(%23,6)	12(%37,5)	1(%50)	3(%10)	1	
Büyüklik						0,012††
Milimetrik	35(%46,1)	19(%59,4)	1	9(%26,4)	6(%75)	
≥1 cm	41(%53,9)	13(%40,6)	1	25(%73,6)	2(%25)	
Hepatosplenome gali ve lenfadenopati	15(%18,5)	7(%46,6)	0	5(%33,3)	3(%20,1)	0,880††

†Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tanımlanamayan grup istatistiksel olarak incelenmiştir.

††Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz arasında ki-kare analizi kullanılarak istatistiksel inceleme yapılmıştır.

*:istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarının altısı (%16,7) monomorfik tip iken 26'sı (%81,3) makülopapüler polimorfik tip olarak değerlendirilmiştir. Makülopapüler monomorfik ve polimorfik tiplerinin triptaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0.617$). Makülopapüler kutanöz mastositoz tiplerinin şikayetlerinin başlama yaşı ve tanı yaşı incelendiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,680$, $p=0,370$).

Makülopapüler kutanöz mastositozlarda lezyonun yaygınlığı ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı ve şikayetlerin gerileme yaşı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,819$, $p=0,061$, $p=1$). Makülopapüler kutanöz mastositozlarda lezyonun boyutu ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı ve düzeyi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,985$, $p=0,577$, $p=0,655$).

Makülopapüler kutanöz mastositoz tiplerine ilişkin şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, lezyon büyüklüğü ve triptaz düzeylerine ilişkin veriler tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri

	Makülopapüler monomorfik	Makülopapüler polimorfik	P değeri
Şikayetlerin başlama yaşı	5,3± 6,5 (0-18,0)	7,4 ±11,2(0-48)	0,680
Tanı yaşı	17,3±10,3(3,0-30,0)	15,3±17,1(2-72)	0,370
Gerileme yaşı	-	44,5±39,0 (10,0-84,0)	
Triptaz (Ortalama ±SD)	4,07 ±1,94 (1,59-7,09)	6,54±7,14 (1,37-34,30)	0.617

Diffüz kutanöz mastositoz dışındaki türler arasında hemoglobin , MCV, RDW, lökosit, nötrofil, eozinofil, trombosit, sedim, crp, alt, ast, laktat dehidrogenaz, total IgE ve periferik yayma bulguları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Mastositoz hastalarında laboratuvar bulgularına ilişkin veriler tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Mastositoz hastalarında laboratuvar bulguları

	Aritmetik ortalama \pm SD	Minumum- Maksimum	P değeri
Hemoglobin (g/dL)	12.39 \pm 1,08	9.30-16.00	0,408
MCV(fL)	76.72 \pm 5,93	58.70-92.80	0,013
RDW(%)	14,60 \pm 1,63	12,30-19,60	0,965
Lökosit ($10^3/\mu$ L)	8896 \pm 2361	4000 -15000	0,920
Nötrofil ($10^3/\mu$ L)	3255 \pm 1545	9000-7100	0,880
Eozinofil ($10^3/\mu$ L)	249 \pm 244	0-1600	0,806
Trombosit ($10^3/\mu$ L)	330 \pm 87	157-595	0,470
Sedim (mm/saat)	4.9 \pm 4,8	2-24	0,869
C-reaktif protein (mg/dL)	0,84 \pm 3,2	0.05-20.26	0,085
ALT (U/L)	20 \pm 14	8-95	0,383
AST (U/L)	38 \pm 13	16-80	0,208
Laktat dehidrogenaz (U/L)	269 \pm 64	169-428	0,147
Triptaz (ng/mL)	6,13 \pm 6,68	0,91-34,33	0,235
Total IgE (kU/L)	72.69 \pm 138,27	1,16-711.00	0,783
Nötrofil yüzdesi	40 \pm 16	4-70	0,759
Lenfosit yüzdesi	50 \pm 16	16-88	0,822
Monosit yüzdesi	7,7 \pm 3,3	0-16	0,324
Eozinofil yüzdesi	2,6 \pm 2,3	0-10	0,636

81 mastositoz hastasının 32'sinde (%39,5) deri biyopsisi ile kutanöz mastositoz olduğu kanıtlanmıştır. Bu hastaların hepsinde deri biyopsisinde mast hücre sayısında olduğu görülmüştür. Altı (%18) hastada triptaz ile pozitif boyanma olduğu görülmüştür, iki (%6,3) hastada ise hem triptaz hem de cd117 ile immünohistokimyasal boyamlar pozitif olarak görülmüştür.

81 hastanın 14'üne (%17,2) kemik iliği aspirasyonu yapıldığı görülmüştür. Bu hastalardan triptaz değerleri 34 ng/mL ve 61 ng/mL olan iki hastaya, triptaz değerinde 10 kat artış olan bir hastaya ve heptosplenomegali veya lenfadenopatisi olan 5 hastaya sistemik mastositoz şüphesiyle kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Bir hastada yaygın kemik ağrıları olması nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Hastanın eşlik eden osteoporozu olduğu da görülmüştür. Kemik iliği aspirasyonu yapılan diğer hastalarda organomegali veya triptaz yüksekliği olmamasına karşın eşlik eden mediatör salınımına ikincik ciddi bulgularının olduğu görülmüştür. Tüm hastaların kemik iliği incelemesi sellüler ve her üç seriye ait elemanlar görülmüştür. Hiçbir hastada mast hücresi veya atipik hücre görülmemiştir. Bir hastada serbest histiyosit artışı, bir hastada yağlanma artışı ve iki hastada megakaryositlerde artış görülmüş. Yedi hastada yapılan sitogenetik inceleme normal olarak sonuçlanmıştır. Dört hastada ise myelodysplastik sendrom açısından yapılan Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) incelemesinde monozomi 7 ve trizomi 8 negatif olarak görülmüştür. Bir hastada kemik iliği aspirasyonuna ek olarak kemik iliği biyopsisi de yapıldığı görülmüş. Kemik iliği biyopsisinin immünohistokimyasal olarak triptaz ve cd 117 ile negatif boyandığı saptanmıştır.

Hastaların eşlik eden bulguları da araştırıldığında 81 mastositoz hastasının 57'sinde (%70,0) eşlik eden kaşıntı şikayeti vardı. Hastaların 38'i (%66,6) antihistaminik kullanmaktaydı. 17 (%30,0) hasta ise lokal steroidli krem kullanmaktaydı. 22 (%27,0) hastada ani kızarıklık vardı ve iki (%9,0) hasta bu esnada antihistaminik kullanımından fayda görmüştü. Yirmi dokuz (%35,0) hastada ürtiker ve 10 (%12,3) hastada anjiödem gelişmişti ve bu hastaların 14'ü (%48,0) antihistaminik ilaçlardan fayda görmüştü. Otuz yedi (%45,0) hasta lezyonla temas veya ani ısı değişimi olduğunda lezyonun kabarıklıkla kızardığı görüldü. Sekiz (%10,0) hastada karın ağrısı, beş (%6,1) hastada bulantı ve kusma, dört hastada (%5) ishal mevcuttu. İki (%2,4) hasta nadiren olan halsizlik ve beş (%6,1) hasta kemik

ağrısı tariflemekteydi. Bir (%1,2) hastada baş dönmesi olduğu görüldü. Üç (%3,6) hastada huzursuzluk mevcuttu. On beş (%18,5) hastada burun tıkanıklığı mevcuttu ve bu hastaların sekizi (%53) antihistaminikten ve üçü (%20) de nazal steroidli spreylere fayda görmüştü. On bir (%13,5) hastada burun kaşıntısı mevcuttu. Bir (%1,2) hastada dispne, 16 (%19,7) hastada aralıklı hışıltı mevcuttu. Hışıltısı olan hastaların dördü lökotrien antagonisti, beşi hasta inhale steroid, sekiz hasta gerekli olduğunda ventolin kullanmaktaydı. Mastositoz hastalarında şikayet/bulguların sıklığı tablo 4.14’de verilmiştir.

Tablo 4.14. Mastositoz hastalarında şikayet/bulgular

Kaşıntı	57 (%70)
Kabarıklık	39 (%49)
Ürtiker	29 (%35)
Kızarıklık	22 (%27)
Hışıltı	16 (%19,7)
Burun tıkanıklığı	15 (%18,5)
Burun kaşıntısı	12 (%15)
Anjioödem	10 (%12,3)
Karın ağrısı	8 (%10)
Kemik ağrısı	5 (%6,1)
Bulantı ve kusma	5 (%6,1)
İshal	4 (%5)
Huzursuzluk	3 (%3,6)
Halsizlik	2 (%2,4)
Baş dönmesi	1 (%1,2)
Reflü	1 (%1,2)
Dispne	1 (%1,2)

Tablo 4.15. Mastositoz hastalarında şikayet /bulgular karşılaştırılması.

	Makülopapüller Kutanöz	Diffüz kutanöz	Soliter Mastositom	Tanımlanamayan	P
Kaşıntı	24	2	24	7	0,688†
Kabarıklık	20		12	7	0,027†*
Ürtiker	8	2	15	4	0,103†
Kızarıklık	9	2	11		0,709†
Hişilti	2		12	2	0,004†*
Burun tıkanıklığı	7		5	3	0,450†
Burun kaşıntısı	7		4	1	0,271†
Karın ağrısı	2		4	2	0,673†
Kemik ağrısı	3			2	0,108†
Bulantı ve kusma	1		2	2	1††
İshal	1		3		0,614†
Huzursuzluk	1		1	1	1††
Halsizlik	1		1		1††
Baş dönmesi	1				0,485†
Reflü			1		0,485†
Dispne	1				0,485†

†Ki-kare ile istatistiksel analiz yapılmıştır

††Fischer's exact test ile analiz yapılmıştır.

Eşlik eden şikayet ve bulgular açısından makülopapüler kutanöz mastositoz ve soliter mastositom karşılaştırıldığında kabarıklık ve hışıltı şikayetinin soliter mastositom olan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür ($p=0.027$, $p=0.004$).^{*} Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, kemik ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve kusma, ishal, huzursuzluk, halsizlik, baş dönmesi, reflü ve dispne makülopapüler kutanöz mastositoz ve soliter mastositom arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Kutanöz mastositoz türlerinde şikayet ve bulgulara ilişkin analiz tablo 4.15'te verilmiştir.

Kutanöz mastositoz olan hastaların kaşıntı şikayeti nedeniyle 49'u (%60,5) antihistaminik, 17'si (%21) lokal steroidli krem kullanmıştır. Triptaz düzeyi yüksek seyreden, ciddi mediatör bulguları olan ancak kemik iliği aspirasyonunda sistemik tutulum saptanmayan bir hastaya hastaya oral steroid ve PUVA (psoralen ve ultraviyole A) tedavileri verilmiştir.

Antihistaminik ve lokal pomad kullanma sıklığı soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,783$, $p=0,507$). Mastositoz hastalarında kullanılan ilaçlara dair veriler tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Mastositoz hastalarında kullanılan ilaçlar.

	Antihistaminik	Lokal pomad
Toplam sayı (yüzde)	49 (%60,5)	17 (%21)
Makülopapüler kutanöz	21	7
Diffüz kutanöz	1	0
Soliter mastositom	21	9
Tanımlanamayan	6	1
p değeri	0,783	0,507

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 1 Ocak 2014-31 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda mastositoz tanısı konulan 81 mastositoz hastası incelendi.

Hastaların hikayeleri, yakınmaların başlangıç yaşı, yakınmaların devam süresi ve sıklığı, deri bulgularının tipleri (plak, makül , bül, vb.), deri lezyonlarının dağılımı, eşlik eden diğer sistemler ile ilgili, kronik ilaç kullanımı), aile hikayeleri (ailede allerjik hastalık ve atopi öyküsü), fizik inceleme bulguları, rutin değerlendirilme sırasında yapılan laboratuvar yakınmaları, tetikleyici faktörler, hastaların demografik özellikleri (atopi, allerjik hastalık testlerinin sonuçları, sistemik bulguları ve şikayetleri, anjiödem ve anafilaksi sıklığı ve alınan tedavi de retrospektif olarak incelendi.

Mastositoz nadir görülen bir hastalıktır. Nadiren ailesel vakalar tanımlansa dahi mastositoz kalıtsal bir hastalık değildir (18). Meni ve arkadaşlarının yaptıkları 1747 hastanın izlendiği bir çalışmada ailesel vakalar % 4 olarak tanımlanmış ve %1,8 hastanın ikiz olduğu görülmüştür (8). Hannaford ve arkadaşlarının çalışmasında ise 173 hastanın üçünde ailede mastositoz olduğu saptanmıştır (81). Ben Amitai ve arkadaşlarının çalışmasında 117 hastadan 13'ünde (%11) aile öyküsü olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalarda ailede mastositoz saptanmamıştır (7, 82). Bu çalışmada da iki hasta monozigotik ikiz eşiydi ve bir hastanın da kardeşinde mastositoz öyküsü mevcuttu.

Mastositozun çocuklarda kız ve erkeklerde eşit görüldüğü düşünülmektedir (18, 31). Erişkin yaşta ise kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (8). Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında 111 çocuk hastada 58'inin (52%) erkek ve 53'ünün (48%) kız olduğu görülmüştür (53). Wiechers ve arkadaşlarının çalışmasında da 144 hastanın 71 (49.3) erkek, 73 (50.7) kız olarak görülmüştür (31). Ancak bazı çalışmalarda adolesan dönemde erkeklerde ve adolesan dönem sonrasında kızlarda daha sık olduğu gösterilmiştir (83). Yapılan bir derlemede erkek /kız oranı 1,4 olarak görülmüştür (8). Hannofard ve arkadaşlarının çalışmasında ise 173 hastanın 98'inin erkek ve 75'inin kız olduğu görülmüştür (81). Bizim çalışmamızda ise mastositoz hastalarının 27'si kız (%33,3) ve 54'ü erkekti (%66,7). Erkek /kız oranı

2/1 olarak görülmekteydi. Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde kutanöz mastositozun erkeklerde daha sık olarak görüldüğü çalışmalar mevcuttur ancak erkek /kız oranı bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur (84-86).

Kutanöz mastositozun görülme yaşı bimodal dağılım göstermektedir. Çocuklarda iki yaşından önce ve 15 yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır (18). Hastalığın başlama yaşı prognozla ilişkili olması nedeniyle önemlidir. Çünkü kutanöz mastositoz olan hastaların çoğunluğunun adolesan yaşlarda gerilemesi beklenmektedir (6, 19). Wiechers ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada hastalığın başlama yaşı 18.8 ± 42.1 (0-192) ay ve hastalık süresi 10 (0-71) yıl olarak görülmüştür (75). Heinze ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise şikayetlerin başlama yaşı 2,8 (0-42) ay, gerileme yaşı ise 10 (3-19) yaş olarak görülmüştür (82). Hannaford ve arkadaşlarının çalışmasında ise döküntüler 39 hastada doğum esnasında, 102 hastada altı aydan önce, sekiz hastada 6-12 ay arasında 12 hastada ise 12 aydan sonra saptanmıştır (81). Bu çalışmada da mastositoz hastalarının şikayetlerinin başlama yaşı 6,5 (0-48,0) ay olarak görülmüştür. Tanı yaşı ise 15,6 (1,0-84,0) ay olarak saptanmıştır. Hastaların şikayetlerinin gerileme yaşı 32,4 (5,0-84,0) ay olarak görülmüştür. Bu çalışmada 81 hastanın 14'ünde (%17,2) döküntüler doğum esnasında saptanmıştır. Sadece dokuz hastanın şikayetlerinin gerileme yaşında ulaşılmıştır. Hastaların prospektif olarak izlenmesinin şikayetlerin gerileme yaşı ve hastalık süresi açısından daha bilgi verici olabileceği düşünülmektedir.

Serum triptaz seviyesi vücuttaki mast hücre yükünü göstermektedir ve triptaz seviyesindeki yükseklikler veya ani artışlar sistemik mastositoz açısından uyarıcı olmalıdır ancak çocuklarda monomorfik makülopapüler kutanöz mastositoz ve diffüz kutanöz mastositozda da yüksek olabileceği unutulmamalıdır (1). Daha önce yapılan çalışmalarda triptaz düzeyinin üç ayın altındaki infantlarda daha yüksek olduğu, eşlik eden alerjik hastalıklar olması halinde daha yüksek saptanabileceği görülmüştür (87). Kızlarda ve erkeklerde triptaz düzeyi arasında bir fark görülmemiştir (87). Şahiner ve arkadaşlarının çalışmasında da sağlıklı kız ve erkeklerde triptaz düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüş ve serum triptaz düzeyinin yaşla beraber azaldığı görülmüştür (88). Carter ve arkadaşlarının çalışmasında ise serum triptaz düzeyinin

zamanla azaldığı veya sabit setrettiği görülmüş ve triptaz düzeyinin artışı sistemik mastositoz ile ilişkili olarak saptanmıştır (86). Bizim çalışmamızda da hastaların semptomlarının başlama yaşı ve tanı yaşı büyüdükçe triptaz düzeylerinin azaldığı görülmüş ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,327$, $p=0,026$). Hastaların şikayetlerinin gerileme yaşı büyüdükçe triptaz düzeylerinin arttığı görülmüştür ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,406$). Kızların triptaz değerlerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,580$).

Triptazın mastositoz tanısında en önemli laboratuvar bulgu olması nedeniyle döküntülerin vücutta yerleşim yeri, büyüklüğü ve morfolojisi ile ilişkisi incelenmiştir. Brockow ve arkadaşlarının çalışmasında döküntülerin çocuklarda erişkinlere göre döküntülerin daha büyük olduğu saptanmıştır (89). Wiechers ve arkadaşlarının çalışmasında ≥ 1 cm lezyonları olan makülopapüler kutanöz hastalarının triptaz düzeylerinin daha düşük olduğu, bu hastaların şikayetlerinin daha erken yaşlarda başladığı ve hastalık sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür (31). Heinze ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada makülopapüler kutanöz mastositozda vücutta daha az tutulum olan, lezyon boyutu küçük ve mediatör bulguları daha az olan hastaların bulgularının daha erken yaşlarda gerileme eğiliminde olduğu saptanmıştır (82). Tüm kutanöz mastositozlar dahil edilerek lezyon büyüklüğü ve triptaz düzeyi karşılaştırıldığında milimetrik boyuttaki lezyonlarda triptaz düzeyi daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,520$). Lezyonun büyüklüğü ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,928$, $p=0,950$, $p=0,180$). Bu çalışmada hastalık süresiyle lezyonun büyüklüğü arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Brockow ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada lezyonların yaygınlığının triptaz düzeyiyle ve hastalığın bulgularıyla ilişkili olduğu gösterilmiş ancak çocuklarda bu ilişki gösterilememiştir (89). Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında ise triptaz düzeyi yüksek olan pediatrik mastositozlarda deri tutulumunun daha yaygın olduğu gösterilmiştir (53). Heinze ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise makülopapüler kutanöz mastositozda vücutta daha az tutulum olan vakalarda hastaların bulgularının daha erken yaşlarda gerileme

eğiliminde olduğu saptanmıştır (82). Bizim çalışmamızda hastaların %54,0 vücutta tek yerde lezyonlar mevcutken %46,0 hastada vücutta daha yaygın döküntü mevcuttu. Bu çalışmada lezyonun yaygınlığı ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı ve triptaz düzeyi arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,089$, $p=0,217$, $p=0,327$ $p=0,056$). Şikayetlerinin gerileme yaşının vücutta yaygın tutulum olan hastalarda 40,5 (12-72) ay, tek alanda lezyon olan hastalarda ise 26,0 (5-84) ay olduğu dikkat çekmektedir. Bu çalışmada dokuz hastanın gerileme yaşı olması nedeniyle bu veriler toplumu yansıtmayabilir. Daha geniş çalışma grubu ve prospektif çalışmalarla bu verilerin araştırılması yararlı olacaktır.

Kiszewski ve arkadaşlarının çalışmasında kutanöz mastositoz hastalarının döküntü çeşidi incelenmiş ve makül (46), plak (30), papül (27), bül (16), nodül (5) olarak saptanmıştır (84). Lange ve arkadaşlarının çalışmasında ise döküntülerin %37'si makülopapüller, %45'i plak, %25'i bül, %2'sinde nodül saptanmış ve %6'sında döküntülerin deriyi tam olarak infiltre ettiği görülmüştür (7). Bu çalışmada en sık görülen döküntüler %21,0 plak , %18,5 makül , %14,8 yama, %9,9 makül-papül, %7,4 papül olarak görülmüştür. Döküntülerin çok çeşitlilik göstermesi nedeniyle çalışmamızda döküntüler yassı, kabarık, yassı- kabarık olarak sınıflandırıldı. Buna göre olguların %40,5 yassı, %34,8 kabarık, %24,7 yassı-kabarık olarak görüldü. Yapılan bir çalışmada makülopapüller yassı lezyonların kabarık olanlara göre daha geç başladığı görülmüş ancak hastalık süresi ve triptaz düzeyiyle ilgili istatistiksel fark bulunamamıştır (31). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde triptaz düzeyi ve döküntü çeşidi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,933$).

Mast hücreleri mediatörler salgılaması nedeniyle alerjik hastalıklarda da önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle mastositoz ve alerjik hastalıklar ile ilişkisi daha önce de araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada mastositoz hastalarında alerjik hastalık sıklığı toplumla benzer frekansta saptanmış ancak alerjisi olan hastaların total IgE düzeyinin olmayanlara göre daha yüksek saptandığı görülmüştür (49). Caplan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mastositoz hastalarında veya ailerinde atopi öyküsü %47 olarak saptanırken Azana ve arkadaşlarının çalışmasında %6 olarak saptanmıştır (90, 91). Caplan ve arkadaşlarının çalışmasında mastositoz hastalarında atopik hastalıkların artmış olmasının mast hücresinin aktivasyonu ve histamin

salınımla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (90). Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında ise mastositoz hastalarında alerjik hastalık sıklığının toplumla benzer olduğu ve atopinin mastositozla ilgili semptomların sıklığını değiştirmedeği saptanmıştır (49). Brockow ve arkadaşlarının çocuklar ve erişkinleri dahil ettiği çalışmada da mastositoz hastalarının %31'inde eşlik eden atopik hastalık saptanmıştır ancak bu sıklığın toplumla benzer olduğu görülmüştür (89). Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında 45 çocuk hastanın 21'inde (%44,7) eşlik eden alerjik hastalıklar saptanmıştır (49). Çocukların 7'sinde (14.9%) alerjik rinit, 9'unda (19.1%) alerjik konjunktivit, 5'inde (10.6%) astım, 3'ünde (6.4%) atopik dermatit olduğu görülmüştür (49). Bu çalışmada mastositoz hastalarının %32,0'ında eşlik eden alerjik hastalıklar mevcuttu. Astım %8,6, atopik dermatit %6,1, besin alerjisi %6,1, atopik dermatit ve besin alerjisi %6,1, alerjik rinit %2,4, ilaç alerjisi, %2,4 olarak görülmüştü. Mastositoz hastalarının %29,6'sında ailede alerjik hastalık öyküsü olduğu görüldü. Alerjik hastalık öyküsü olanların %45,9'u astım, %16,6'sı besin alerjisi, %16,6'sı ürtiker/egzema, %12,5 alerjik rinit ve %8,4 mastositoz olarak saptanmıştır.

Makülopapüler kutanöz mastositoz çocuklarda ve erişkinlerde görülen en sık kutanöz mastositoz tipidir (2). Ancak literatürde soliter mastositomun daha sık görüldüğü çalışmalar mevcuttur. Hannaford ve ark. 173 çocuk olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında olguların 89'unda (%51) soliter mastositom, 81'inde (%47) makülopapüler kutanöz mastositoz ve 3'ünde (%2) diffüz kutanöz mastositoz saptanmıştır(81). Bu çalışmada kutanöz mastositoz hastalarının 35'i (%43,2) soliter mastositom, 32'si (%39,5) makülopapüler kutanöz mastositoz, 2'si (%2,5) diffüz kutanöz mastositoz ve 12 (%14,8) hasta tanımlanamayan kutanöz mastositoz olarak değerlendirilmiştir ve bu bulgular Hannaford ve arkadaşlarının verileriyle uyumlu bulunmuştur. Alvarez-Twose ve ark. 111 çocuk kutanöz mastositozlu hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise bu bulguların aksine hastaların 76'sında (%68) makülopapüler kutanöz mastositoz, 22'sinde (%20) soliter mastositom, dokuz hastada (%8) diffüz kutanöz mastositoz olduğunu bildirmişlerdir (53). Ben-Amiati ve arkadaşlarının çalışmasında da 180 hastanın 117'sinde (%65) makülopapüler kutanöz mastositoz, 62'sinde (%34,4) soliter mastositom ve birinde (%0,6) diffüz kutanöz mastositoz saptanmıştır (85).

Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında da tüm mastositoz hastalarını %52'sinin erkek olduğu, makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarının %49'unun erkek %51'inin kız, soliter mastositom hastalarının %68'ini erkek %32'sinin kız ve diffüz kutanöz mastositoz hastalarının %44'ünün erkek ve %56'sının kız olduğu görülmüştür (53). Ben- Amitai ve arkadaşlarının çalışmasında makülopapüler kutanöz mastositoz olan hastalarda erkek kız oranının 1,77/1 olarak görülürken soliter mastositoma olan hastalarda 1,44:1 olarak görülmüştür (85). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hastalarının %66,7 erkek ve %33,3 kız olarak görülmüş ve erkek /kız oranı 2/1 olarak saptanmıştır. Soliter mastositom hastalarının %77'si erkek, %23 kız olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarının %62,5 erkek, %37,5 kız olarak görülmüştür. Diffüz kutanöz mastositoz hastalarından birinin kız, birinin erkek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde soliter mastositom olan hastalarda erkek cinsiyetin daha sık olduğu dikkat çekmektedir. Ancak kutanöz mastositoz tipleri erkek ve kız cinsiyet olma açısından değerlendirildiğinde arada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=0,191). Wiechers ve arkadaşlarının çalışmasında da tiplerde erkek ve kız cinsiyet sayısı benzer olarak görülmüştür (31, 92).

Wiechers ve ark. çalışmasında diffüz kutanöz mastositoz ve milimetrik makülopapüler kutanöz mastositoz olan hastalarda hastalık süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (31). Diffüz kutanöz mastositoz ve milimetrik makülopapüler kutanöz mastositozlarda hastalığın gerileme oranının daha düşük olduğu görülmüştür (31). Meni ve ark. derlemesinde ise hastalığın soliter mastositom ve diffüz kutanöz mastositozda makülopapüler kutanöz mastositoza göre gerileme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (8). Soliter mastositom hastalarında şikayetlerinin başlama yaşı 5,3 (0-48) ay, tanı yaşı 12,1 (1-54) ay ve şikayetlerinin gerileme yaşı 12,0 (5-18) ay olarak görülmüştür. Soliter mastositom hastalarının 10'unda doğum anında döküntü saptanmıştır. Makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarında şikayetlerinin başlama yaşı 7,0 (0-48) ay, tanı yaşı 15,7 (2-72) ay, şikayetlerinin gerileme yaşı 44,0 (10-84) ay olarak görülmüştür. Makülopapüler mastositoz hastalarının üçünde doğum anında döküntü saptanmıştır. Diffüz kutanöz mastositoz hastalarından birinin şikayetleri bir aylıkken başlamış ve dokuz aylıkken tanı almıştı. Diğer hastanın şikayetleri ise 2 aylıkken başlamış ve hasta 6 aylıkken tanı almıştı.

Diffüz kutanöz mastositoz dışındaki kutanöz mastositoz tiplerinin şikayetlerinin başlama yaşı, tanı yaşı ve şikayetlerinin gerileme yaşı incelendiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,121$, $p=0,850$, $p=0,398$). Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında da şikayetlerin başlama yaşı makülopapüler kutanöz mastositozda 3 (0-106) ay, soliter mastositomda 2 ay (0-9), diffüz kutanöz mastositozda ise 3 (0-8) ay olarak görülmüştür ve arada istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (53). Wiechers ve arkadaşların çalışmasında şikayetlerin başlama yaşı makülopapüler kutanöz mastositozda 21,6 (0-192) ay, soliter mastositomda 5,2 (0-25) ay, diffüz kutanöz mastositozda ise 2,8 (0-6) ay olarak görülmüştür (31). Kutanoz mastositoz tipleri değerlendirildiğinde şikayetlerinin başlama yaşının ortalamasının 24 aydan önce olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum da literatürle uyum göstermektedir (18). Ben Amitai ve arkadaşlarının çalışmasında soliter mastositomlarının %75'inin ortalama 7,4 yılda, makülopapüler kutanöz mastositozların %56'sının ortalama 10,2 yılda gerilediği görülmüştür (85). Makülopapüler kutanöz mastositozun polimorfik ve monomorfik alt tipleri incelendiğinde ise şikayetlerinin başlama yaşı ve tanı yaşı incelendiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,598$, $p=0,424$). Bizim çalışmamızda şikayetlerinin gerileme yaşı dokuz hastada bilinmesi hastalık süresi açısından kısıtlayıcıdır. Mastositoz hastalarının şikayetlerinin gerileme yaşına ilişkin literatürde de yeterli veri olmaması nedeniyle prospektif çalışmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

Soliter mastositom olan vakalarda 25 (%83,3) hastada lezyonlar bir santimetreden büyükken dokuzunda (%16,7) milimetrik boyutta olarak görülmüştür. Diffüz kutanöz mastositoz olan hastalardan birinin döküntüsü milimetrikken diğeri ≥ 1 cm olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositozda lezyonların 19'u (%59,4) < 1 cm iken, 13'ü (%40,6) ≥ 1 cm'di. Çalışmamızda da soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında döküntü büyüklüğü açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,012$). Wiechers ve arkadaşlarının çalışmasında makülopapüler kutanöz mastositozların 19'unda (%15,6) lezyonlar < 1 cm iken 89'unda (%72,9) lezyonlar ≥ 1 cm olarak görülmüştür (31). < 1 cm olan lezyonların triptaz düzeylerinin daha yüksek ve hastalık sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise makülopapüler kutanöz mastositozlarda

lezyonun boyutu ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı ve düzeyi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,985$, $p=0,577$, $p=0,655$).

Diffüz kutanöz mastositoz ve monomorfik makülopapüler kutanöz mastositoz olan hastaların triptaz düzeyinin daha yüksek olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (7, 31, 92). Lange ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama triptaz düzeyi 10.17 ± 20.08 ng/mL olarak görülmüştür. Triptaz düzeyi makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarında 7.94 ± 15.62 ng/mL, diffüz kutanöz mastositoz hastalarında 49.70 ± 42.64 ng/mL ve soliter mastositomlarda 4.63 ± 3.39 ng/mL olarak görülmüştür (7). Diffüz kutanöz mastositoz hastalarının soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoza göre triptaz düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (7). Bizim çalışmamızda soliter mastositom olan vakaların triptaz düzeyi $15,11$ ng/mL (0,91-19,00) olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarının triptaz düzeyi $6,06$ (1,37-34,30) ng/mL olarak görülmüştür. Diffüz kutanöz mastositoz olan vakaların triptaz düzeyleri ise $29,40 -30$ ng/mL olarak görülmüştür. Literatür ile benzer şekilde diffüz kutanöz mastositozda triptaz düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür ancak iki diffüz kutanöz mastositoz hastası olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır (7, 92). Diffüz kutanöz mastositoz dışındaki mastositoz tipleri ve triptaz düzeyleri arada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,235$). Makülopapüler monomorfik ve polimorfik tiplerinin triptaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0.637$). Bu durumun vaka sayımızın kısıtlı olması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

Soliter mastositom olan vakaların döküntü morfolojisine bakıldığında 10'u 7(%30) yassı, 20'si (%60) kabarık, 3'ü (%10) yassı-kabarık olarak görülmüştür. Makülopapüler kutanöz mastositozda 15'i (%47) yassı, 5'i (%15,5) kabarık, 12'si (%37,5) yassı-kabarık olarak görülmüştür. Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında döküntü çeşitleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$)* . Soliter mastositom olan hastalarda daha kabarık lezyonlar gözlenirken makülopapüler kutanöz mastositozda ön planda yassı ve yassı-kabarık lezyonlar görülmektedir. Döküntülerin çeşitleri incelendiğinde ise makülopapüler kutanöz mastositozda en sık makül (12) ve makül-papül (7) olduğu görülmüştür. Soliter mastositomda ise plak (13) ve yama (8) olduğu görülmüştür. Diğer döküntü çeşitleri iki tür de de nadir görülmektedir. Meni ve arkadaşlarının derlemesinde

makülopapüler kutanöz lezyonların %41 makülopapüler, %20 makül , %15 plak, %12 papül, %12 nodüler olarak saptanmıştır (8). Kiszewski ve arkadaşlarının çalışmasında da kutanöz mastositoz tiplerinde en sık görülen döküntü çeşitleri makülopapüler kutanöz mastositoz hastalarında makül (42), papül (22), plak (22), soliter mastositom hastalarında plak (6) ve nodül (3) ve diffüz kutanöz mastositoz hastalarında bül (4) ve papül (3) olarak saptanmıştır (84). Maküler ve büllöz lezyonların makülopapüler kutanöz mastositomda, nodüler lezyonların ise soliter mastositomda daha sık olduğu görülmüştür (84). Lange ve ark. çalışmasında ise kliniğimizde izlenen hastalarda da literatürle benzer şekilde özellikle soliter mastositom olan hastaların lezyonlarında kabarıklık olduğu ve bülleşme olduğu görülmektedir. Soliter mastositom kahverenkli makül, plak veya nodül şeklinde saptanabilmektedir. (6, 60-63). Hartmann ve arkadaşlarının yayınladığı mastositoz fikir birliği raporunda da soliter mastositomların genellikle deriden kabarık olduğu belirtilmiştir (6) Çalışmamızla bu veri de desteklenmektedir.

Darier bulgusu çocukluk çağı mastositozlarının neredeyse hepsinde pozitif ve son sınıflandırmada kutanöz mastositoz tanısında majör kriter olarak belirlenmiştir (6). Farklı çalışmalarda mastositoz hastalarında Darier bulgusunun %90-%100 arasında pozitif olarak saptanmıştır (8, 82). Bu çalışmada 77 (%95,1) hastada Darier bulgusu pozitif saptanmıştı. Bir (%1,2) hastada darier bulgusu en son fizik muayenesinde negatif saptanmıştı ancak hastanın önceki muayenelerinde pozitif.

Kutanöz mastositoz hastalarının 15'inde (%18,5) hepatosplenomegali ve /veya lenfadenopati saptanmıştır. Bu hastalarda triptaz ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,348). Hastaların 11'inde (%30,5) hepatomegali, üç (%8,3) hastada splenomegali, dört (%11,1) hastada abdomende bir santimetreden büyük lenfadenopati saptanmıştı. Ek olarak bir hastada osteoporoz saptanmıştır. Hepatosplenomegali ve /veya lenfadenopati olan hastalar makülopapüler kutanöz mastositozda yedi, soliter mastositomda beş ve tanımlanamayan grupta üç hastada saptanmıştır. Diffüz kutanöz mastositozda organ tutulumu ve kemik iliği tutulumu diğer kutanöz mastositoz türlerine göre daha çok beklenmektedir (6, 31). Kiszewski ve arkadaşlarının çalışmasında hepatomegali ve splenomegalinin diffüz kutanöz mastositoz

hastalarında diğer tiplere göre daha sık olduğu görülmüş ancak lenfadenopati açısından böyle bir fark saptanmamıştır (84). Ancak bizim çalışmamızda diffüz kutanöz mastositoz ve monomorfik kutanöz mastositoz olan hiçbir hastada organomegali görülmemiştir. Lange ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların %3'ünde hepatomegali, osteoporoz ve/veya lenfadenopati saptanmış olup bu hastaların hiçbirinde sistemik mastositoz görülmemiştir (7). Carter ve arkadaşları triptaz yüksekliği ve ciddi mediatör bulguları olan vakalarda, organomegali saptanan tüm hastalarda sistemik mastositoz olduğu , organomegali olmayanların hiçbirinde sistemik mastositoz olmadığını saptamıştır (86). Bu çalışmayla organomegalinin sistemik mastositoz açısından önemli bir belirteç olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda organomegali ve /veya lenfadenopati olan hiçbir hastada sistemik mastositoz saptanmamıştır.

Mastositoz hastalarında laboratuvar bulguları incelendiğinde bir hastada hemoglobin düşüklüğü (demir eksikliği anemisi nedeniyle), altı hastada trombosit yüksekliği, altı hastada eozinofili (>500 total eozinofil) ve dört hastada aminotransferazların hafif yüksekliği mevcuttu. Dört hastada triptaz düzeyi >20 ng /mL olarak görülmüştür. Triptaz yüksekliği olan iki hastanın diffüz kutanöz mastositoz ve iki hastanın polimorfik maküloapüler kutanöz mastositoz olduğu görülmüştür. Diğer laboratuvar bulgularında dikkate değer bir fark görülmemiştir. Kiszewski ve arkadaşlarının çalışmasında da 71 hastadan 28'inde tam kan sayımı bakılmış ve altı hastada anemi, bir hastada trombositopeni, üç hastada eozinofili olduğu görülmüştür. Bu hastaların hiçbirinde sistemik mastositoz saptanmamıştır (84). Carter ve arkadaşlarının çalışmasında da üç hastada demir eksikliğine bağlı anemi, üç hastada monositoz, 22 hastada lenfositoz ve 12 hastada trombositoz saptanmış ve bu bulgular mastositoz kliniğine bağlı düşünülmemiştir (86).

Organomegali saptanması, bisitopeni veya triptaz >20 ng/mL olması halinde sistemik mastositozdan şüphelenilmekte ve kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu yapılmaktadır. Bunun dışında döküntünün yaygınlığının da sistemik tutulum açısından uyarıcı olduğunu gösteren çalışmalar olsa da henüz bu açıdan yeterli veri elde edilememiştir (53). Bu çalışmada da 81 hastanın 14'üne (%17,2) kemik iliği aspirasyonu yapıldığı görülmüştür. Bu hastaların yedisinin maküloapüler kutanöz mastositoz, ikisinin soliter mastositom ve birinin ise diffüz kutanöz mastositoz

olduğu görülmüştür. Dört hastanın mastositoz tipi tanımlanamamıştır. Mastositoz hastalarından triptaz değerleri 34 ng/mL ve 61 ng/mL olan iki hastaya, triptaz değerinde 10 kat artış olan bir hastaya ve hepatosplenomegali veya lenfadenopatisi olan 5 hastaya sistemik mastositoz şüphesiyle kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. 1 hastada yaygın kemik ağrıları olması nedeniyle KİA yapılmıştır. Hastanın eşlik eden osteoporozu olduğu da görülmüştür. Kemik iliği aspirasyonu yapılan diğer hastalarda organomegali veya triptaz yüksekliği olmamasına karşın eşlik eden ciddi mediatör bulgularının olduğu görülmüştür. Tüm hastaların kemik iliği incelemesi sellüler ve her üç seriye ait elemanlar görülmüştür. Hiçbir hastada mast hücresi veya atipik hücre görülmemiştir. Bir hastada serbest histiyosit artışı, bir hastada yağlanma artışı ve iki hastada megakaryositlerde artış görülmüş. Yedi hastada yapılan sitogenetik inceleme normal olarak sonuçlanmıştır. Dört hastada ise myelodysplastik sendrom açısından yapılan Floresan In Situ Hibridizasyon(FISH) incelemesinde monozomi 7 ve trizomi 8 negatif olarak görülmüştür. Bir hastada kemik iliği aspirasyonuna ek olarak kemik iliği biyopsisi de yapıldığı görülmüş. Kemik iliği biyopsisinin immünohistokimyasal olarak triptaz ve cd 117 ile negatif boyandığı saptanmıştır. Lange ve arkadaşlarının çalışmasında 101 hastadan 8 yaşında, triptaz düzeyi 65 ng/mL olan ve eşlik eden ciddi mediatör bulguları olan bir hastada sistemik mastositoz saptanmıştır(7). Hannoford ve ark. çalışmasında ise 173 hastadan diffüz kutanöz mastositoz olan iki hastada sistemik mastositoz olduğu görülmüştür (81). Carter ve arkadaşlarının çalışmasında 105 mastositoz hastasının 53'üne kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Ciddi mediatör bulguları olan ve triptaz düzeyi >20 ng/mL olan hastaların organomegali saptanan 19 hastada sistemik mastositoz saptanmış ve organomegali olmayan hastalarda da sistemik mastositoz saptanmamıştır (86). Bu hastalardan ciddi mediatör bulguları olan sekizi makülopapüler kutanöz mastositoz ve sekizi diffüz kutanöz mastositoz 16 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve hiçbirinde mastositoz saptanmamıştır (86). Bu nedenle Carter ve arkadaşları sistemik mastositozda en önemli bulgunun organomegali olduğunu belirtmiştir (86). Sistemik mastositozun çocuklardaki sıklığına ilişkin kesin veriler olmamasına karşın Meni ve arkadaşlarının derlemesinde 1747 hasta arasından 12'sinde sistemik mastositoz saptanmıştır. Bu hastaların ikisinde soliter mastositom beşinde makülopapüler kutanöz mastositoz tanısı konulduktan 25±18 yıl sonra sistemik mastositoz

görülmüştür (8). Bu durum da mastositozun her zaman iyi seyirli bir hastalık olarak değerlendirilemeyeceğini ve takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Mastositoz hastalarında mast hücre mediatörlerinin neden olduğu şikayet ve bulgular içinde en sık kaşıntı şikayeti olduğu ve bunu da lezyonlarda kabarıklık ve ani kızarıklık şikayetinin izlediği görülmüştür (7, 8, 82). Meni ve arkadaşlarının derlemesinde hastaların %48'inde kaşıntı, %34,5'unda lezyonlarda bülleşme, %24,5'unda ani kızarıklık, %19,5'unda gastrointestinal bulgular ve %13,7'sinde kemik ağrısı olduğu gösterilmiştir (8). Lange ve ark .çalışmasında da benzer şekilde hastaların %68'inde kaşıntı, %29 ani kızarıklık, %22'sinde ishal, %18'inde baş ağrısı, %16'sında hipotansiyon ve %6'sında anafilaksi görülmüştü (7). Hannofrod ve arkadaşlarının 173 hastayı inceledikleri çalışmalarında ise ani kızarıklık ve bülleşme şikayetleri sık görülmüş ve kaşıntı şikayeti sadece beş hastada saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 81 mastositoz hastasının %70,0'inde eşlik eden kaşıntı şikayeti vardı. Hastaların 38'i (%66,6) antihistaminik ve 17 (%30,0) hasta ise lokal steroidli krem kullanmaktaydı. Lezyonla temas veya ani ısı değişimi olduğunda lezyonun kabarılaşması ve bülleşmesi %45,0 hastada görüldü. Ürtiker %35,0 hastada gelişmişti ve bu hastaların 14'ü (%48,0) antihistaminik ilaçlardan fayda görmüştü. Ani kızarıklık %27,0 hastada vardı ve 2 (%9,0) hasta bu esnada antihistaminik kullanımından fayda görmüştü. Karın ağrısı %10,0'unda, bulantı ve kusma %6,1'inde, %5'inde ishal mevcuttu. Kemik ağrısı hastaların %6,1'inde ve halsizlik %2,4'ünde mevcuttu. Bizim çalışmamızda da en sık görülen şikayet ve bulgular literatür ile benzer şekilde olduğu görülmüştü. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak 16 (%19,7) hastada hışıltı olduğu, bu hastaların 11'ine hışıltılı çocuk tanısı konulduğu görüldü. Hastaların dördünün lökotrien antagonisti, 7 yedisinin inhale steroid, beşinin gerekli olduğunda ventolin kullandığı görüldü. Burun tıkanıklığı hastaların %18,5'unda vardı ve bu hastaların 8'i (%53) antihistaminikten ve üçü (%20) de nazal steroidli spreylere fayda görmüştü. Burun kaşıntısı 11 (%13,5) hastada mevcuttu. Dispne ise bir (%1,2) hastada görülmüştü. Eşlik eden şikayet ve bulgular açısından makülopapüler kutanöz mastositoz ve soliter mastositom karşılaştırıldığında kabarıklık ve hışıltı şikayetinin soliter mastositom olan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür (p=0,027, p=0.004). Bizim çalışmamızda kaşıntı, ani kızarıklık, ürtiker, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, kemik

ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve kusma, ishal, huzursuzluk, halsizlik, baş dönmesi, reflü ve dispne makülopapüler kutanöz mastositoz ve soliter mastositom arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Diffüz kutanöz mastositoz olan iki hastamızda kaşıntı, ani kızarıklık ve ürtiker dışında ek şikayet olmadığı görülmüştür. Diffüz kutanöz mastositoz olan vakalarda mast hücre yükünün daha fazla olması nedeniyle kaşıntı, ani kızarıklık, anafilaksi ve gastrointestinal kanama gibi şikayetler daha çok beklenmektedir (86, 93, 94). Lange ve arkadaşları da kaşıntı, ani kızarıklık, baş ağrısı ve anafilaksinin diffüz kutanöz mastositozda makülopapüler kutanöz mastositoza göre daha sık olduğunu saptamıştır (7). Ancak makülopapüler kutanöz mastositoz ve soliter mastositomda bizim çalışmamıza benzer şekilde mast hücre mediatör bulguları arasında fark görülmemiştir (7). Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında da kaşıntı, ani kızarıklık, bülleşme, karın ağrısı, ishal ve gastrointestinal kanamanın diffüz kutanöz mastositozda diğer tiplere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır(53) Kiszewski ve arkadaşlarının çalışmasında da kaşıntı ve ishal şikayetlerinin sıklığının mastositoz tipleri arasında farklı olmadığı görülmüştür (84).

Mastositoz hastalarında anafilaksi riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (48, 49). Toplumda anafilaksi prevalansı 1-3 10.000 hasta/ yıl olduğu düşünülmektedir (95). Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında mastositoz hastalarının %22'sinde anafilaksi saptanmıştır (49). Brockow ve arkadaşlarının çalışmasında ise erişkin mastositoz hastalar ve yaygın kutanöz mastositoz olan hastalarda anafilaksinin daha sık olduğu görülmüştür (48). Erişkinlerde neden olan faktörler arı sokması, yiyecekler ve ilaçlarken çocuklarda yiyecekler, aşı ve soğukla ani temas olarak gösterilmiştir (48). Soliter mastositom olan hiçbir hastada anafilaksi görülmemiş olup bir diffüz kutanöz mastositoz ve üç yaygın deri tutulumu olan makülopapüler kutanöz mastositoz olan vakada görülmüştür (48). Anafilaksi geçiren hastaların triptaz düzeyi de geçirmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır (48). Bu çalışmada anjiödem 10 (%19,6) hastada, anafilaksi 1 (%1,2) hastada görülmüştür. Anafilaksi görülen hastanın bir yaşında, erkek olduğu, soliter mastositom tanısıyla izlendiği ve triptaz düzeyi 2,95 ng/mL olduğu görülmüştür. Bizim hastamızda anafilaksi oral demir preparatıyla gerçekleşmişti. Lange ve ark çalışmasında ketamin, klindamisin ve kontrast madde gibi bulgular neden olarak gösterilmiştir (7).

Mastositozda anafilaksi riski nedeniyle triptaz seviyesi yüksek olan , diffüz kutanöz mastositoz veya büyük mastositomu olan hastalara epinefrin otoenjektörlerinin reçete edilmesi önerilmektedir (7). Bizim çalışmamızda da hastaların 30'una (%37) olası anafilaksi halinde kullanmaları üzere adrenalin otoenjektörü reçete edilmişti.

Anafilaksi riski ve mast hücre degranülasyonunun önlemek amacıyla kutanöz mastositoz olan hastalarda ilk yapılması gereken tetikleyici faktörlerden kaçınmaktır (53). Bu nedenle ani sıcak, soğuk, lezyonun ovulması veya derinin kuruluğu önlenmelidir (4). Mast hücre degranülasyonunu önlemek amacıyla mediatör bulguları olan hastalarda antihistaminik kullanımı önerilmektedir (1, 16, 53). Bu çalışmada da kutanöz mastositoz olan hastaların %60,5'u antihistaminik, %21'i lokal steroidli krem kullanmıştır. Antihistaminik ve lokal pomad kullanma sıklığı soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz arasında farklılık göstermemektedir ($p= 0,783$, $p=0,507$). Triptaz düzeyi yüksek seyreden, ciddi mediatör bulguları olan ancak kemik iliği aspirasyonunda sistemik tutulum saptanmayan bir hastaya hastaya oral steroid ve PUVA (psoralen ve ultraviyole A) tedavileri verilmiştir. Çalışmamızda sistemik mastositoz saptanmaması nedeniyle sitoredüktif tedavi verilmemiştir.

Mastositoz az bilinen bir hastalık olması ve ani ortaya çıkan bulguların da olması ailelerin endişe düzeyini arttırmaktadır. Kutanöz mastositoz genellikle iyi seyir gösterse de hastaların yıllar sonra sistemik mastositoz geliştireceği ve bu nedenle de fatal olabileceği bilinmektedir. Hangi koşullarda sistemik mastositoz düşünülmesi gerektiği bu nedenle önemlidir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversite'ne başvuran 81 kutanöz mastositoz hastası incelendi. Vaka sayımız kısıtlı olmasına karşın Türkiye'den bildirilen en geniş vaka sayısıdır. Mastositozun nadir bir hastalık olması nedeniyle literatüre bu açıdan katkı sağlanmaktadır. Bu çalışmada sistemik mastositoz saptanmaması mastositozun iyi seyirli hastalık olmasını desteklemektedir ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların prospektif olarak sistemik mastositoz açısından izlemi gereklidir.

6. SONUÇLAR

- 1) Kutanöz mastositoz erkeklerde daha sık görülmektedir ve bu çalışmada erkek/kız 2/1 olarak görülmüştür.
- 2) Hastaların şikayetlerinin başlama yaşı 6,5 (0-48,0) ay, tanı yaşı ise 15,6 (1,0-84,0) ay, şikayetlerinin gerileme yaşı 32,4 (5,0-84,0) ay olarak görülmüştür.
- 3) Lezyonun büyüklüğü ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,928$, $p=0,950$, $p=0,180$).
- 4) Bu çalışmada lezyonun yaygınlığı ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı ve triptaz düzeyi arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,089$, $p=0,217$, $p=0,327$ $p=0,056$).
- 5) Triptaz düzeyi ve döküntülerin yassı, kabarık veya yassı-kabarık olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,933$).
- 6) Mastositoz hastalarının %32,07 eşlik eden alerjik hastalıklar saptanmıştır. Eşlik eden hastalıklar %8,6 astım, %6,1 atopik dermatit, %6,1 besin alerjisi, %6,1 atopik dermatit ve besin alerjisi, %2,4 alerjik rinit, %2,4 ilaç alerjisi olarak görülmüştür.
- 7) Ürtiker %35,8 hastada, anjiödem 10 (%19,6) hastada, anafilaksi bir (%1,2) hastada gelişmiştir. Hastaların %37'sine olası anafilaksi halinde kullanmaları üzere adrenalın otoenjektörü reçete edilmiştir.
- 8) Çalışmamızda en sık kutanöz mastositoz tipi soliter mastositom olarak görülmüştür. Kutanöz mastositoz hastalarının 35'i (%43,2) soliter mastositom, 32'si (%39,5) makülopapüler kutanöz mastositoz, 2'si (%2,5) diffüz kutanöz mastositoz ve 12 (%14,8) hasta tanımlanamayan kutanöz mastositoz olarak değerlendirilmiştir.
- 9) Diffüz kutanöz mastositoz dışındaki kutanöz mastositoz tiplerinin şikayetlerinin başlama yaşı, tanı yaşı ve şikayetlerinin gerileme yaşı incelendiğinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,121$, $p=0,850$, $p=0,398$).

- 10) Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında döküntü büyüklüğü açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,012$).
- 11) Makülopapüler kutanöz mastositozlarda lezyonun boyutu ile şikayetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikayetlerin gerileme yaşı ve düzeyi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,985$, $p=0,577$, $p=0,655$).
- 12) Soliter mastositom ve makülopapüler kutanöz mastositoz tipleri arasında döküntü çeşitleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). * Makülopapüler kutanöz mastositozda en sık makül (12) ve makül-papül (7) olduğu görülmüştür. Soliter mastositomda ise plak (13) ve yama (8) olduğu görülmüştür.
- 13) Diffüz kutanöz mastositoz dışındaki mastositoz tipleri ve triptaz düzeyleri arada istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,235$).
- 14) Kutanöz mastositoz hastalarının 15'inde (%18,5) hepatomegali ve/veya lenfadenopati saptanmıştır. Bu hastalarda triptaz ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,348$).
- 15) Laboratuvar bulguları incelendiğinde bir hastada hemoglobin düşüklüğü, altı hastada trombositoz ve eozinofili ve dört hastada aminotransferazların hafif yüksekliği mevcuttu. Dört hastada triptaz düzeyi >20 ng /mL olarak görülmüştür.
- 16) Mastositoz hastalarının 14'üne (%17,2) kemik iliği aspirasyonu yapıldığı görülmüştür ancak sistemik mastositoz saptanmamıştır.
- 17) En sık eşlik eden şikayetler kaşıntı (%70,0), lezyonun kabarılaşması ve bülleşmesi (%45,0), ürtiker (%35,0), ani kızarıklık (%27,0), hışıltı (%19,7), burun tıkanıklığı (%18,5) ve burun kaşıntısı (%13,5) olarak görülmüştür.
- 18) Hiçbir hastada sistemik mastositoz saptanmamıştır. Ancak kutanöz mastositoz olan vakalarda sistemik mastositoz gelişme ihtimali ve sistemik mastositozunda mortalitesi yüksek bir hastalık olması nedeniyle hastalar dikkatle takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Klaiber N, Kumar S, Irani A-M. Mastocytosis in children. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(11):80.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2014;34(2):283-95.
3. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2014;34(1):181-96.
4. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. *American journal of clinical dermatology*. 2011;12(4):259-70.
5. Carter M, Metcalfe D. Paediatric mastocytosis. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(5):315-9.
6. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(1):35-45.
7. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, Gleń J, Nedoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(1):97-102.
8. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Sache de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(3):642-51.
9. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946-56.
10. PG. U. Die spezifische färbung der mastzellenkörnung. *Monatsh Prakt Dermatol*. 1894;19:367-8.
11. Riley J, West G. The presence of histamine in tissue mast cells. *The Journal of physiology*. 1953;120(4):528-37.
12. Jorpes JE. Heparin; its chemistry, physiology and application in medicine: Oxford University Press, H. Milford; 1939.
13. Nettleship E. Rare form of urticaria. *Br Med J*. 1869;2:323-4.
14. Sangster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus factitious urticaria and pigmentation, 'urticaria pigmentosa (?)'. *Trans Clin Soc London*. 1878;11:161-3.
15. Ellis J. Urticaria pigmentosa; a report of a case with autopsy. *Archives of pathology*. 1949;48(5):426.
16. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *Journal of Investigative Dermatology*. 1991;96(3):S2-S4.

17. Valent P, Arock M, Bonadonna P, Brockow K, Broesby-Olsen S, Escribano L, et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012;124(23-24):807-14.
18. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *ASH Education Program Book*. 2015;2015(1):98-105.
19. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *The Journal of investigative dermatology*. 1991;96(3 Suppl):15S-8S; discussion 8S, 60S-5S.
20. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindsvlev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British journal of haematology*. 2014;166(4):521-8.
21. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(5):1429-31. e1.
22. Rottem M, Okada T, Goff J, Metcalfe D. Mast cells cultured from the peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+/Fc epsilon RI-cell population. *Blood*. 1994;84(8):2489-96.
23. Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood*. 1999;94(7):2333-42.
24. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *The Journal of immunology*. 1991;146(5):1410-5.
25. Akin C, Metcalfe DD. Surrogate markers of disease in mastocytosis. *International archives of allergy and immunology*. 2002;127(2):133-6.
26. Sperr WR, Escribano L, Jordan J-H, Schernthaner G-H, Kundi M, Horny H-P, et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leukemia research*. 2001;25(7):529-36.
27. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny H-P. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(1):3-11.
28. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS, et al. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(6):2702-10.
29. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2006;26(3):451-63.
30. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *European journal of haematology*. 2015;94(6):474-90.

31. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, Förster A, Valent P, et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1581-90. e3.
32. Pejler G, Rönnerberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood*. 2010;115(24):4981-90.
33. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu S-z, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(4):1609-14.
34. Schwartz L. Mediators of human mast cells and human mast cell subsets. *Annals of allergy*. 1987;58(4):226-35.
35. Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *Journal of dermatological science*. 2008;49(1):7-19.
36. Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, Pflanz L, Leja S, Förster A, et al. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(1):232-5. e4.
37. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leukemia research*. 2001;25(7):571-6.
38. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen C-J, Maclure T, Demetri G, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *The American journal of pathology*. 2000;156(3):791-5.
39. Longley BJ, Tyrrell L, Lu S-Z, Ma Y-S, Langley K, Ding T-g, et al. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nature Genetics*. 1996;12(3):312-4.
40. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(3):804-15.
41. Escribano L, Orfao A, Díaz-Agustín B, Villarrubia J, Cerveró C, López A, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood*. 1998;91(8):2731-6.
42. Sotlar K, Horny H-P, Simonitsch I, Krokowski M, Aichberger KJ, Mayerhofer M, et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(10):1319-25.

43. Valent P, Cerny-Reiterer S, Herrmann H, Mirkina I, George TI, Sotlar K, et al. Phenotypic heterogeneity, novel diagnostic markers, and target expression profiles in normal and neoplastic human mast cells. *Best practice & research Clinical haematology*. 2010;23(3):369-78.
44. Horny H-P, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: immunophenotypical features of the transformed mast cells are unique among hematopoietic cells. *Immunology and Allergy Clinics*. 2014;34(2):315-21.
45. Morgado JMT, Sánchez-Munoz L, Teodosio CG, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, Matito A, et al. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: 'CD25 positive' alone is more informative than the 'CD25 and/or CD2' WHO criterion. *Modern Pathology*. 2012;25(4):516.
46. Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K, Hessel H, Berezowska S, Müllauer L, et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Modern pathology*. 2011;24(4):585.
47. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunology and Allergy Clinics*. 2014;34(2):207-18.
48. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-32.
49. Gonzalez de Olano D, De La Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, Sanchez Munoz L, Cuevas Agustin M, Dieguez M, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(10):1547-55.
50. Amon U, Hartmann K, Horny HP, Nowak A. Mastocytosis—an update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010;8(9):695-712.
51. Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(4):545-61.
52. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(3):363-77.
53. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado J, Matito A, Torreló A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813-21.
54. Neri I, Viridi A, Balestri R, Patrizi A. Diffuse cutaneous mastocytosis: a heterogeneous disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(8):607.
55. Wawrzycki B, Pietrzak A, Chodorowska G, Kanitakis J. Diffuse cutaneous bullous mastocytosis in a newborn. *Dermatologic therapy*. 2013;26(2):176-9.
56. Hartmann K, Wardelmann E, Ma Y, Merkelbach-Bruse S, Preussner LM, Woolery C, et al. Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis. *Gastroenterology*. 2005;129(3):1042-6.

57. Wang H, Lin Z, Zhang J, Yin J, Yang Y. A new germline mutation in KIT associated with diffuse cutaneous mastocytosis in a Chinese family. *Clinical and experimental dermatology*. 2014;39(2):146-9.
58. Tang X, Boxer M, Drummond A, Ogston P, Hodgins M, Burden A. A germline mutation in KIT in familial diffuse cutaneous mastocytosis. *Journal of medical genetics*. 2004;41(6):e88-e.
59. Waxtein LM, Vega-Memije ME, Cortés-Franco R, Dominguez-Soto L. Diffuse cutaneous mastocytosis with bone marrow infiltration in a child: a case report. *Pediatric dermatology*. 2000;17(3):198-201.
60. Ha NH, Lee YJ, Park MC, Lee IJ, Kim SM, Park DH. Solitary mastocytoma presenting at birth. *Archives of craniofacial surgery*. 2018;19(2):127-30.
61. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood solitary cutaneous mastocytoma: clinical manifestations, diagnosis, evaluation, and management. *Current pediatric reviews*. 2018.
62. Nair B, Sonthalia S, Aggarwal I. Solitary mastocytoma with positive Darier's sign. *Indian dermatology online journal*. 2016;7(2):141-2.
63. Lee HP, Yoon DH, Kim CW, Kim TY. Solitary mastocytoma on the palm. *Pediatric dermatology*. 1998;15(5):386-7.
64. Munro CS, Farr PM. Solitary mastocytoma causing recurrent blistering in infancy. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(8):1038.
65. Ragi J, Lazzara DR, Harvell JD, Milgraum SS. Telangiectasia Macularis Eruptiva Persians Presenting as Island Sparing. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2013;6(4):41.
66. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood*. 2013;121(16):3085-94.
67. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.
68. Fritsche-Polanz R, Jordan JH, Feix A, Sperr WR, Sunder-Plassmann G, Valent P, et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *British journal of haematology*. 2001;113(2):357-64.
69. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36.
70. Horny HP AC, Arber D, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. . World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. . IARC Press. 2016.
71. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(6):435-53.

72. Horny H-P, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leukemia research*. 2001;25(7):543-51.
73. Yavuz AS. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ.
74. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(9):619-23.
76. Tefferi A, Li C-Y, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(4):307-9.
77. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*. 2003;102(13):4270-6.
78. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015;126(8):1009-16.
79. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer research*. 2017;77(6):1261-70.
80. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2010;116(26):5812-7.
81. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australasian journal of dermatology*. 2001;42(1):15-21.
82. Heinze A, Kuemmet TJ, Chiu YE, Galbraith SS. Longitudinal study of pediatric urticaria pigmentosa. *Pediatric dermatology*. 2017;34(2):144-9.
83. Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F, Feger F, Yang Y, Zermati Y, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS One*. 2008;3(4):e1906.
84. Kiszewski A, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Gutierrez-Castrellon P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2004;18(3):285-90.
85. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J*. 2005;7(5):320-2.
86. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1673-9. e3.
87. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(6):600-7.

88. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Tuncer A, et al., editors. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender. *Allergy Asthma Proc*; 2014.
89. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(4):508-16.
90. CAPLAN RM. The natural course of urticaria pigmentosa: analysis and follow-up of 112 cases. *Archives of dermatology*. 1963;87(2):146-57.
91. Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatric dermatology*. 1994;11(2):102-6.
92. Carter MC, Metcalfe DD, Clark AS, Wayne AS, Maric I. Abnormal bone marrow histopathology in paediatric mastocytosis. *British journal of haematology*. 2015;168(6):865-73.
93. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis—clinical heterogeneity. *International archives of allergy and immunology*. 2002;127(2):143-6.
94. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leukemia research*. 2001;25(7):519-28.
95. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(3):536-42.

EKLER

Ek 1. Mastositoz formu

KİŞİSEL BİLGİLER					
Ad soyad					
Dosya no					
Tc kimlik no					
Yaş:					
Cinsiyet :					
Anne eğitim durumu					
Baba eğitim durumu					
MASTOSİTOZ TUTULUMU					
YERİ:		Gövde		Ekstremiteler	
DERİ :		Makül		Derinin tam infiltrasyonu	
Papül		Darier bulgusu		Nodül	
Plak		Bül		Telanjie ktazi	
Deri muayene bulguları:					
Lezyon büyüklüğü					
Lezyon sayısı					
Lezyon dağılımı :		Monomorfik		Polimorfik	
Lezyon ilk çıkma yaşı					
Tanı yaşı					
Lezyonların gerileme yaşı					
Ek hastalık		Atopik dermatit		Astım	
Aile öyküsü		Dermografizm		Besin alerjisi	
				Ürtiker	
				Diğer	
Sistemik bulgular :					
Hepatomegali					
Splenomegali					
Lenfadenopati					
Osteopeni/osteoporoz					
LABORATUVAR TETKİKLERİ					
Tam kan sayımı			ALT /AST		
Hemoglobin			ALP /GGT		
Lökosit			Total bil / direk bilirubin		
Nötrofil			BUN /kreatinin/ ürik asit		
Lenfosit			Triptaz		
Monosit			Total IgE		
Eozinofil			LDH		
Trombosit			Igler		
Sedim					
CRP					

Periferik yayma					
GÖRÜNTÜLEME					
x-ray					
Abdomen US :					
BİYOPSİ SONUÇLARI					
Deri biyopsisi :					
Kemik iliği aspirasyonu /biyopsisi					
İmmünofenotiplendirme		Genetik inceleme:			
-Flow sitometri		BCR-ABL 1			
-triptaz ,CD117,CD2,CD25		FIPIL1-PDGFR2			
immünohistokimyasal boyama		JAK2 V617F			
		D816V			
TİPİ					
Deri mastositozları		Sistemik mastositoz			
▶ Makülopapüler kutaneoz mastositoz (monomorfik /polimorfik)		Indolent sistemik mastositoz			
▶ Diffüz kutaneoz mastositoz		Smoldering SM			
▶ Kütanöz mastositom		Hematolojik malignansi ile ilişkili SM			
		Agresif SM			
		MCL			
		MC sarcoma			
Hangi bulgu sizi ne kadar çok etkiledi?	Sıklık :			Derecesi :	
	1) Hiç			1) Hiç	
	2) Nadiren			2) Biraz	
	3) Bazen			3) Orta derecede	
	4) Günlük			4) Oldukça	
DERİ BULGULARI :		1	2	3	4
Kaşıntı	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Flushing	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Deri döküntüsü (ürtiker)	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Darier bulgusu	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
GASTROİNTESTİNAL :		1	2	3	4
Karın ağrısı /abdominal kramp	sıklığı:				

	derecesi:				
	İlaç :				
Bulantı kusma	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Reflü	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
İshal	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
HEMATOLOJİK :		1	2	3	4
Halsizlik	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Kilo kaybı	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Kemik ağrısı	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
KARDİYOVASKÜLER:		1	2	3	4
Hipotansiyon	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Baş dönmesi	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Taşikardi	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Senkop	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
NÖROLOJİK					
Endişe / uykusuzluk	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Konsantre olmada güçlük	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				
Yorgunluk /depresyon	sıklığı:				
	derecesi:				
	İlaç :				

Baş ağrısı	sıklığı:					
	derecesi:					
	İlaç :					
SOLUNUM		1	2	3	4	
Nazal konjesyon	sıklığı:					
	derecesi:					
	İlaç :					
Burun kaşıntısı	sıklığı:					
	derecesi:					
	İlaç :					
Dispne	sıklığı:					
	derecesi:					
	İlaç :					
Vizing	sıklığı:					
	derecesi:					
	İlaç :					
EK HASTALIK	PULMONER	RENAL		SANTRAL SİNİR SİSTEMİ		
Kullandığınız hangi ilaçlardan ne kadar yarar gördünüz ?		1	2	3	4	
Antihistamine						
LTRA						
Oral steroid						
Kromolin sodyum						
Non-NSAID analjezi						
Omalizumab						
Epipen reçete edildi mi ?	evet		hayır			
Ürtiker gelişti mi?	evet		hayır			
Anjioödem gelişti mi?	evet		hayır			
Anafilaksi gelişti mi?	evet		hayır			
ANAFİLAKSİ nasıl gerçekleşti?						
-- fiziksel uyaran	-- genel anestezi	radyoko nstrat madde	- ilaç	ve nom	St res anksiyete	Di ğer
İlk tanı anında mastositoz tipi						
Sonuçtaki mastositoz tipi						