

**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROZASEA, DİSKOİD LUPUS ERİTEMATOZUS VE POLİMORF IŞIK**  
**ERÜPSİYONU LEZYONLARININ MORFOLOJİK VE**  
**İMMUNHİSTOKİMYASAL (CD4/CD8 T HÜCRE VE CD123(+)) PLAZMOSİTOİD**  
**DENTRİTİK HÜCRE ORANLARI) AÇIDAN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

**DR. ÖZGE AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA -2021**



**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROZASEA, DİSKOİD LUPUS ERİTEMATOZUS VE POLİMORF IŞIK**  
**ERÜPSİYONU LEZYONLARININ MORFOLOJİK VE**  
**İMMUNHİSTOKİMYASAL (CD4/CD8 T HÜCRE VE CD123(+) PLAZMOSİTOİD**  
**DENTRİTİK HÜCRE ORANLARI) AÇIDAN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

**DR. ÖZGE AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**DR. ÖĞR. ÜY. FAHRİYE KILINÇ**

**KONYA-2021**

**NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri**  
**Koordinatörlüğü fonunca 201518026 numaralı proje olarak desteklenmiştir.**

## TEŞEKKÜR

*Çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım çok değerli hocam Dr.Öğr.Üy. Fahriye KILINÇ'a,*

*Patolojinin temelini ve inceliklerini anlamamızda yardımcı olan ve herkese karşı sevecen, hoşgörülü, değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr.Salim Güngör'e; asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Lema TAVLI, Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Doç. Dr. Hasan Esen, Doç. Dr. Pembe Oltulu, Doç. Dr. Sıddıka Fındık'a,*

*Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım ve tüm Meram Patoloji ailesine,*

*Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen ve tüm kahrımı çeken Sevgili eşim Hüseyin Emre AYDIN'a ve canım aileme*

*Sonsuz teşekkürler...*

## ÖZET

### **Rozasea, Diskoid Lupus Eritematosus ve Polimorf Işık Erüpsiyonu Lezyonlarının Morfolojik ve İmmunohistokimyasal (CD4/CD8 T Hücre ve CD123(+)) Plazmositoid Dentritik Hücre Oranları Açısından Karşılaştırmalı Analizi, Dr Özge AYDIN, Uzmanlık Tezi, Konya-2021**

**Amaç:** Histopatolojik olarak benzer bulgular içeren Polimorf Işık Erüpsiyonu (PIE), Diskoid Lupus Eritematosus ve Rozasea vakalarında histopatolojik analiz ile birlikte immünohistokimyasal olarak CD123 oranı ile plazmositoid dentritik hücre (PDH) varlığının ve lenfositlerdeki CD4/CD8 oranlarının karşılaştırılması, böylece doğru tanıya ulaşmada immünohistokimyanın katkısının araştırılması ve literatüre katkı sağlanmasını amaçladık.

**Yöntem:** 2015-2020 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelenerek tanı almış 27 adet DLE, 27 adet PIE ve 29 adet Rozasea olgusuna ait preparatlar histopatolojik olarak tekrar gözden geçirildi. Parafin bloklardan kesitler alınarak, immünohistokimyasal boyama cihazında CD4, CD8 ve CD123 boyamaları yapıldı, lezyonlardaki lenfositik infiltrasyonların CD4/CD8 oranları ve CD123 pozitif PDH oranları değerlendirildi. Sonuçlar hasta gruplarına göre listelenip istatistiksel olarak uyumluluk ve farklılıklar ortaya konuldu.

**Bulgular:** İstatistiksel sonuçlarda histopatolojik bulgulardan olan folliküler plugging, Demodeks varlığı, ödem, spongioz, mürin birikimi, bazal membran kalınlaşması açısından vakalar arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla;  $p=0,003$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,027$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Demodeks varlığı Rozasea’da PIE ve DLE’ye göre, ödem ve spongioz PIE’de DLE’ye göre, folliküler plugging DLE ve Rozasea’da PIE’ye göre, mürin birikimi ve bazal membran kalınlaşması DLE’de Rozasea ve PIE’ye göre anlamlı olarak daha fazla izlendi.

İmmünohistokimyasal bulgulardan CD123 oranları açısından vaka grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,006$ ). Vakalarda izlenen CD123 oranları açısından bu anlamlılık değeri Rozasea ve DLE arasından kaynaklandığı ( $p=0,005$ ) izlendi. Buna göre DLE’de CD123+ plazmositoid dentritik hücre oranları Rozasea’ya göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca en az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayıları açısından anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0,005$ ). Bu anlamlı farkı DLE’de PIE ve Rozasea’ya göre daha fazla en az CD123+ 20 hücreli grup içermesi oluşturmaktadır. CD4/CD8 oranları açısından vaka

grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,058$ ). P değerinin 0.05'in hafif üstünde olması dikkati çekti.

**Sonuç:** Bu çalışmamızda DLE, PIE ve Rozasea vakalarında histopatolojik ayırımıda folliküler plugging, Demodeks varlığı, ödem, spongioz, mûsin birikimi, bazal membran kalınlaşması gibi histolojik bulguların vurgulanması yanısıra histopatolojik ayırımıda zorlandığımız vakalarda immunhistokimyasal bulgulardan CD123 oranının DLE ile Rozasea ayırımıda bir seçenek olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır. Yine en az CD123+ 20 hücreli grup içerip içermemesi DLE'yi PIE ve Rozasea'dan ayırımıda kullanılabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** cd123, cd4/cd8, diskoid lupus eritematozus, polimorf ışık erüpsiyonu, rozasea

## SUMMARY

### **Comparative Analysis of Morphological and Immunohistochemical (CD4 / CD8 T Cell and CD123 (+) Plasmacytoid Dendritic Cell Ratios) of Rosacea, Discoid Lupus Erythematosus and Polymorph Light Eruption Lesions, Dr Özge AYDIN, Uzmanlık Tezi, Konya-2021**

**Objective:** Rosacea, discoid lupus erythematosus (DLE) and Polymorphic Light Eruption (PLE) are lesions with similar findings both clinically and histopathologically. In this study, we aimed to compare the immunohistochemically CD123 ratio with the presence of PDH and CD4 / CD8 ratios in lymphocytes with histopathological analysis in all three lesions, thus investigating the contribution of immunohistochemistry in reaching the correct diagnosis and contributing to the literature.

**Method:** The preparations of 27 DLE, 27 PLE and 29 Rosacea cases who were examined and diagnosed in the laboratory of the Department of Pathology of Meram Medical Faculty between 2015-2020 were reviewed histopathologically. Sections were taken from the paraffin blocks, CD4, CD8 and CD123 staining was performed on an immunohistochemical stainer, CD4 / CD8 ratios of lymphocytic infiltrations in the lesions and CD123 positive PDH rates were evaluated. Results were listed according to patient groups and statistical consistency and differences were revealed.

**Results:** In the statistical results, a significant difference was found between the cases in terms of histopathological findings such as follicular plugging, presence of demodex, edema, spongiosis, mucin accumulation, basement membrane thickening (respectively;  $p = 0.003$ ;  $p = <0.001$ ;  $p = 0.001$ ;  $p = 0.027$ ;  $p = <0.001$ ;  $p = <0.001$ ). Demodex presence was significantly more observed in Rosacea than in PLE and DLE, edema and spongiosis in PLE than in DLE, follicular plugging in DLE and Rosacea than in PLE, mucin accumulation and basal membrane thickening were significantly more observed in DLE than in Rosacea and PLE.

A statistically significant difference was found between the case groups in terms of CD123 rates among immunohistochemical findings ( $p = 0.006$ ). It was observed that this significance value in terms of CD123 rates observed in cases originated from Rosacea and DLE ( $p = 0.005$ ). Accordingly, the rates of CD123 + plasmacytoid dendritic cells in DLE were found to be significantly higher than Rosacea. In addition, a significant difference was

found in terms of the number of cases with at least CD123 + 20 cell groups ( $p = 0.005$ ). This significant difference is due to the fact that it contains more CD123 + 20-cell groups in DLE than PLE and Rosacea. There was no statistically significant difference between the case groups according to the order of CD4 / CD8 ( $p = 0.058$ ). It was noteworthy that the  $p$  value was slightly above 0.05.

**Conclusion:** In this study, in the histopathological distinction of DLE, PLE and Rosacea cases, in addition to emphasizing histological findings such as follicular plugging, presence of Demodex, edema, spongiosis, mucin accumulation, basement membrane thickening, it was concluded that the CD123 ratio from immunohistochemical findings can be used as an option in distinguishing DLE from Rosacea. It is thought that whether it contains at least CD123 + 20-cell group or not can be used to distinguish DLE from PLE and Rosacea.

**Keywords:** cd123, cd4/cd8, discoid lupus erythematosus, polymorphic light eruption, rosacea



# İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>iv</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>xi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1 Derinin Histolojisi ve Embriyolojisi .....	3
2.1.1 Derinin Histolojisi .....	3
2.1.2 Derinin Embriyolojisi .....	6
2.2 Rozasea.....	6
2.2.1 Klinik Bulgular .....	6
2.2.2 Epidemiyoloji .....	7
2.2.3 Etyopatogenez.....	7
2.2.4 Histopatoloji .....	8
2.2.5 Tedavi .....	12
2.3 Diskoid Lupus Eritematozus .....	12
2.3.1 Klinik Bulgular .....	12
2.3.2 Epidemiyoloji .....	13
2.3.3 Etyopatogenez.....	13
2.3.4 Histopatoloji .....	14
2.3.5 Tedavi .....	16
2.4 Polimorf Işık Erüpsiyonu.....	17
2.4.1 Klinik Bulgular .....	17
2.4.2 Epidemiyoloji .....	18
2.4.3 Etyopatogenez.....	18
2.4.4 Histopatoloji .....	18
2.4.5 Tedavi .....	19
2.5 Rozasea, DLE ve PIE'de Ayırıcı Tanı .....	19
2.6 Lenfositler.....	20

2.7 Plazmasitoid Dendritik Hücreler .....	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>23</b>
3.1. Olguların Belirlenmesi .....	23
3.2. Histopatolojik İnceleme .....	23
3.3. İmmunhistokimyasal İnceleme .....	24
3.4 İstatistiksel Analiz .....	24
3.5 Etik Kurul Onayı .....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
4.1. Yaş .....	26
4.2 Cinsiyet .....	27
4.3 Lokalizasyon .....	27
4.4 Histolojik Bulgular .....	28
4.5 İmmunhistokimyasal Bulgular .....	36
4.2.1 CD123 .....	36
4.2.2 CD4 ve CD8 .....	41
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>49</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>52</b>

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Lupus Eritematozus vakalarında DİF bulguları (Elder 2009).....	16
Tablo 3.1: Histopatolojik intraepidermal lenfosit, nekrotik epidermal keratinositler, folliküler plugging, telenjiyektazi, Demodeks varlığı, ödem, spongioz, bazal vakuolar dejenerasyon, mûsin birikimi, bazal membran kalınlaşmasının değerlendirilmesi.....	24
Tablo 4.1: Vakaların yaş ortalamaları, güven aralığı ve standart sapma değerleri.....	26
Tablo 4.2: Yaş için Normallik Testi.....	26
Tablo 4.3: Vakaların cinsiyete göre dağılımı.....	27
Tablo 4.4: Vakaların alındığı yere göre dağılımları.....	28
Tablo 4.5: Vakaların histolojik bulguları ve istatistiksel analizi.....	33
Tablo 4.6: Folliküler Pluggingin istatistiksel analiz karşılaştırması.....	34
Tablo 4.7: Demodeks varlığının istatistiksel analiz karşılaştırması.....	34
Tablo 4.8: Ödemın istatistiksel analiz karşılaştırması.....	35
Tablo 4.9: Spongiozun istatistiksel analiz karşılaştırması.....	35
Tablo 4.10: Mûsin birikiminin istatistiksel analiz karşılaştırması.....	35
Tablo 4.11: Bazal membran kalınlaşmasının istatistiksel analiz karşılaştırması.....	36
Tablo 4.12: CD123 oranı için normallik testi.....	39
Tablo 4.13: Vakaların immünohistokimyasal CD123 oranları tanımlayıcı sonuçlar ve istatistiksel analiz sonuçları 1.....	40
Tablo 4.14: Vakalardaki CD123 oranı karşılaştırmalı istatistiksel analiz sonuçları 2.....	40
Tablo 4.15: En az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayılarının istatistiksel analiz karşılaştırması.....	41
Tablo 4.16: Vakaların CD4/CD8 oran ortalamaları ve karşılaştırmalı istatistiksel analiz sonuçları.....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Deri histolojisi(Hemotoksilen&Eozin (H&E)-20X).....	3
Şekil 2.2: Epidermis Tabakaları( <a href="https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-skin">https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-skin</a> ).....	5
Şekil 2.3: Rozasea klinik subtipleri; Rinofıma(a), Papülopüstüler Rozasea (b), Papül ve Püstüller,yakından(c),Eritematotelenjiektazik Rozasea (d) (Rivero 2018).....	7
Şekil 2.4: Rozasea Histopatolojisi (Üst dermiste damarlarda dilatasyon, perivasküler ve perifoliküler lenfohistiositik iltihabi infiltrasyon, follikül ağzında demodeks paraziti)(H&E-40X).....	9
Şekil 2.5:(A,B) Eritematotelenjiektatik Rozasea; Ödem, telenjiektazi, lenfohistiositik infiltrasyon(Mckee 2020).....	10
Şekil 2.6: Fimatöz Rozasea; burunda büyüme ve yüzeyinde düzensiz nodulasyon (Mckee 2020).....	11
Şekil 2.7: Granulomatöz Rozasea; perifoliküler nonkazeifiye granülomlar (Mckee 2020).....	12
Şekil 2.8: DLE klinik bulgular (Elder 2009).....	13
Şekil 2.9: Şekil 2.9: DLE histopatoloji ((a)Hiperkeratoz, folliküler hiperkeratoz, epidermiste inceleme, bazal vakuolizasyon, dermiste folliküler, ekrin glandlar çevresinde ve interstisyel lenfohistiositik inflamasyon (b) Bazal membran kalınlaşması, dermal müsün birikimi).....	15
Şekil 2.10: DLE DİF bulguları (Bazal membran zonunda lineer granüler IgG birikimi(a), IgM birikimi(b))(Bhushan 2017).....	16
Şekil 2.11: PIE klinik bulgular (Göğüs bölgesinde papüloveziküler döküntü) (Hönigsmann-2008).....	17
Şekil 2.12: PIE histopatoloji(spongioz, papiller dermal ödem, lenfositten zengin superfisial ve derin dermiste iltihabi infiltrat)(H&E,40X).....	19
Şekil 2.13: PDH'in kandan cilde göçü (Cilt hasarı ile Chemerin aktive olur ve PDH göçünde etkili CMKLR1 reseptörü ekprese edilir ve kandan cilde PDH göçü başlar. Olay yerine gelen PDH, salgıladıkları interferon tip 1 ile T ve Natural Killer hücrelerini aktive eder)(Conrad 2009).....	22

Şekil 4.1: DLE’de epidermiste ekzositoz gösteren lenfositik infiltrasyon, bazal vakuolar dejenerasyon, folliküler plugging (H&E,40X).....	29
Şekil 4.2: DLE’de zayıf boyanmış Alcian Blue-Pas boyamada bazal membran kalınlaşması (beyaz ok), dermal mükün birikimi (yeşil oklar).(Alcian Blue-Pas,40X).....	30
Şekil 4.3: Rozasea’da follikül ağzında Demodex paraziti (beyaz oklar), dermiste dilate vasküler yapılar (telenjektazi)(yeşil ok)(H&E,40X).....	31
Şekil 4.4: PIE’de ödem, intraepidermal ve dermal lenfositler, spongiöz ( H&E,40X).....	32
Şekil 4.5: Normal deri dokusunda CD123 negatifliği (20X).....	37
Şekil 4.6: Tonsilde CD123 ekspresyonu.....	37
Şekil 4.7: DLE’de %30 oranında CD123 pozitifliği, sağda CD123+ 20’den fazla hücreden oluşan grup.....	38
Şekil 4.8: Rozasea’da %3 oranında CD123 pozitifliği (40X).....	38
Şekil 4.9: PIE’de CD123 negatifliği (40X).....	39
Şekil 4.10: DLE vakasında üstte CD4, altta CD8 ekspresyonu,CD4/CD8 oranı 0,6.....	41
Şekil 4.11: Rozasea vakasında üstte CD4, altta CD8 ekspresyonu,CD4/CD8 oranı 4,6....	42
Şekil 4.12: PIE vakasında üstte CD4, altta CD8 ekspresyonu,CD4/CD8 oranı 3,2.....	43

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>APC</b>	: Antigen Presenting Cell
<b>BDCA-2</b>	: Blood Dendritic Cells Antigen 2
<b>CD4, CD8 VE CD123:</b>	Cluster of differentiation 4,8 ve 123(interlökin 3 reseptör)
<b>CMKLR1</b>	: Chemokine Like Receptor 1
<b>DIF</b>	: Direkt immunfloresan
<b>DLE</b>	: Diskoid Lupus Eritematozus
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-Eozin
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>IL3R</b>	: İnterlökin 3 Reseptör
<b>MHC 1 VE MHC 2</b>	: Majör Histokompatibilite Kompleks 1 ve 2
<b>MHC</b>	: Major Histocompatibility Complex
<b>n</b>	:Vaka Sayısı
<b>PDH</b>	: Plazmasitoid dentritik hücre
<b>PIE</b>	: Polimorf Işık Erüpsiyonu
<b>PLE</b>	: Polymorphic Light Eruption
<b>PUVA</b>	: Psoralen ve Ultraviyole A
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>Th1</b>	:T helper 1
<b>UVA</b>	: Ultraviyole A
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>x<sup>2</sup></b>	:Ki kare değeri

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea, Diskoid Lupus Eritematozus (DLE) ve Polimorf Işık erüpsiyonu (PIE) hem klinik hem de histopatolojik yönden benzer bulgular içeren lezyonlardır. Her 3 lezyonda da klinik olarak fasial eritem, inflamatuvar papül mevcut olabilir. Hatta anti nükleer antikor pozitifliği gösterebilir. Yine histolojik olarak dermal, perivasküler predominant mononükleer hücre infiltrasyonu, papiller dermal ödem bulguları izlenmektedir (Elder 2012, Brown 2014).

DLE'de infiltrat perivasküler ve perifoliküler yerleşimde olup bazal membran kalınlaşması, bazal vakuolar dejenerasyon, dermal müsin birikimi mevcuttur. PIE'de izlenen belirgin papiller dermal ödem nadir de olsa DLE vakalarında da görülebilmektedir. Yine DİF her ikisinde de pozitif olabilmektedir. Ancak Çoğu PIE vakası, interface ve epidermal değişiklikler göstermez(Busam 2016).

Rozasea ve DLE'de klinik olarak ikisinde de fasyal eritem, enflamatuvar papüller ve anti nükleer antikor pozitifliği görülebilmektedir. Histolojik olarak ise perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrasyon izlenmektedir. İnterface dermatit bulguları (bazal vakuolar dejenerasyon, nekrotik keratinositler) güçlü bir şekilde DLE'yi desteklese de olmaması, DLE'yi dışlamamaktadır. Yine güneşe maruz kalan ciltte Rozasea vakalarında nadir de olsa izlenen nekrotik keratinositler ve fokal lenfosit ekzositozları interface dermatit bulgularını taklit edebilir. Dermal müsin, güneşten zarar görmüş DLE cildinde yetersiz görülebilmektedir. Bu tür vakalarda histopatolojik olarak kesin ayırım yapmak güç olabilmektedir (Brown 2014). Bu lezyonların histopatolojik ayırımı uygulanacak doğru tedavi açısından önem taşımaktadır. Histolojik bazı ipuçları ayırıcı tanıda bize yardımcı olsa da histopatoloji olarak ayırımın güç olduğu klinik korelasyonun da gerektirdiği vakalar da izlenmektedir. Bu durum immunohistokimyasal yönden ayırım arayışlarına yönlendirmiştir.

Dermal lenfositik infiltrasyon her 3 lezyonda da izlenen bir bulgudur ve çoğunluğunu T hücreler oluşturmaktadır (Elder 2012). Yapılan bir çalışmada Lupus Eritematozus (LE) ve Rozasea'da bu lenfositik infiltrasyonlardaki CD4/CD8 oranları karşılaştırılmış kütanöz LE'de Rozasea olgularına göre daha düşük bulunmuştur (Brown 2014).

Plazmositoid dentritik hücreler (PDH) ise interferon-a-β üreten ve otoimmün hastalıklarda (özellikle LE'da) önemli rol oynayan dentritik hücre alt tipidir. Ancak plazma hücre morfolojisi gösterir (Conrad 2009). PDH ürettikleri interferon ile IL3R eksprese eder. CD123 antijeni IL3R'nin alfa subuniti olup plazmositoid dentritik hücrelerde reaksiyon

verirler(Novak 2010).Normal cilt biyopsilerinde boyanmazken LE vakalarında ekspresyon gösterdiği gözlenmiştir (Vermi 2009). Yukarda belirtilen çalışmada CD4/CD8 oranı ile birlikte CD123 oranları da LE ve Rozasea vakalarında çalışılmış LE'nin Rozasea'ya göre CD123 pozitif PDH oranı daha yüksek bulunmuştur (Brown 2014). Başka bir çalışmada PIE'nin CD68+/CD123+ pozitif PDH içermediği ve LE'den ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (Wackernagel 2007).

Literatür taramamızda her üç lezyonun CD4 ve CD8 lenfositler ve PDH oranları açısından birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma ile DLE, PIE ve Rozasea'nın ayırıcı tanısında immünohistokimyasal CD4/CD8 oranı ve CD123 oranlarının katkısını değerlendirmeyi, böylece bu 3 hasta grubunda CD4, CD8 ve CD123 oranlarının bir arada çalışıldığı bir araştırmayı literature eklemeyi amaçladık.



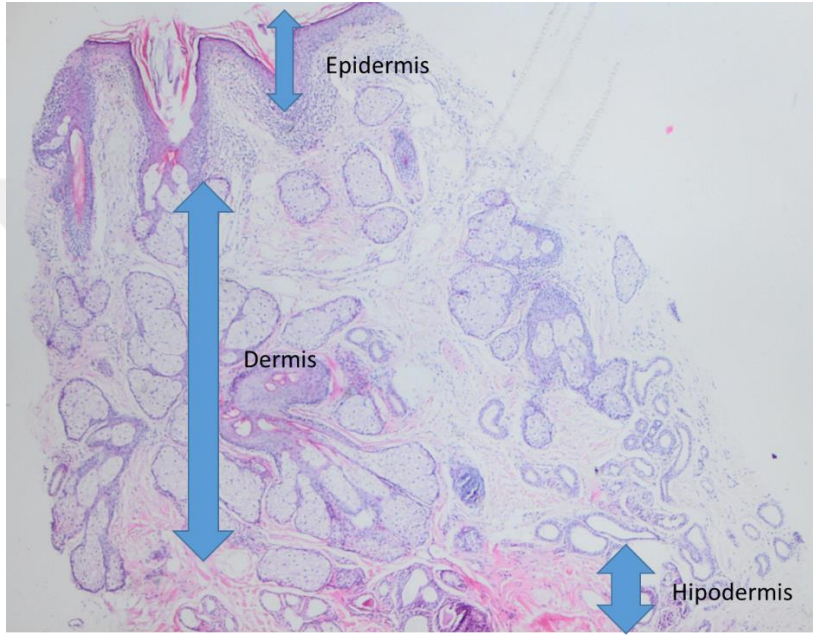


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Derinin Histolojisi ve Embriyolojisi

#### 2.1.1 Derinin Histolojisi

Deri, epidermis ve dermis olmak üzere başlıca 2 tabakadan meydana gelir. Derin dermiste subkutanöz fasya olarak da adlandırılan hipodermis bulunur(Yousef 2019)(Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Deri histolojisi(Hemotoksilen&Eozin (H&E)-20X)

#### a) Epidermis

Epidermis; yüzye, damarsız olup esas olarak çok katlı yassı keratinleşmiş epitelden oluşur. Epidermis tabakasında 4 çeşit hücre bulunur. Sayıca en fazla bulunan hücreler keratinositlerdir (keratin üreten epidermis hücreleri). Aynı zamanda daha az sayıda melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri olmak üzere 3 hücre tipi daha içerirler (Junqueira 2009):

**Keratinositler:** Bazal tabakadan köken alan, keratin üreten epiderminin baskın hücre tipidir. Lipitler salgılayarak epidermal su bariyerinin oluşumundan da sorumludur. Ayrıca Ultraviyole B ışınlarıyla beraber D vitamini için gerekli olan kolesterol öncüllerinin aktivasyonunda rol oynar(Yousef 2019).

**Melanositler:** Epidermisen stratum bazale tabakasında bulunan melanin pigmenti üreten hücrelerdir. Ürettikleri melanin pigmentinin görevi deriyi zararlı ultraviyole ışınlarından korumaktır. Güneş ışınları melanin sentezini artırır. Üretilen melanin granülleri stratum bazale ve stratum spinozumdaki epitel hücrelerine aktarılır ve deriye koyu bir renk kazandırır. Melanin melanositler tarafından sentezlenmesine karşın daha çok epitel hücrelerinde depolanır( Eroschenko 2008, Junqueira 2009).

**Langerhans Hücreleri:** Epidermisen stratum spinozum tabakasında bulunan ve antijen sunumunda önemli bir rol oynayan yıldız şekilli hücrelerdir. Bu hücreler MHC 1 ve MHC 2 eksprese ederler. Derideki antijeni alır, fagosite ederler ve T lenfositlere sunarlar(Yousef 2019).

**Merkel Hücreleri:** Sayıları az olup stratum bazale tabakasında bulunurlar. Parmak uçlarında daha yoğundurlar. Ara keratin filamanları içerirler ve keratinositlere bağlanırlar. Zarları derideki serbest sinir uçlarıyla etkileşerek hafif dokunuş gibi basınç algılayan duysal mekanoreseptör benzeri işlev görürler (Yousef 2019).

Epidermisen kalınlığına göre kalın ve ince deri ayrımı yapılabilir. Kalın deri; çok katlı keratinize tabakası kalın olup el ayası, ayak tabanı gibi devamlı olarak aşınma, sıyrılma ve yırtılmalara maruz kalan bölgelerde izlenir. İnce deri; çok katlı keratinize tabakası daha ince olup el ayası, ayak tabanı dışında kalan vücudun diğer bölgelerini kapsar( Eroschenko 2008). Epidermis stratum bazale (germinativum), stratum spinozum, stratum granülozum, stratum lusidum ve stratum korneum olmak üzere 5 ayrı tabakadan oluşur(Eroschenko 2008)(Şekil 2.2):

**Stratum Bazale (Germinativum):** Epidermisen en derininde yer alan, dermisi epidermisten ayıran bazal membran üzerine oturan, tek sıralı prizmatik veya kübik hücrelerden oluşan bazal tabakadır. Hücreler birbirlerine bağlantı birimleri olan dezmozomlarla, alttaki bazal membrana ise hemidezmozomlarla bağlı bulunurlar. Tabakadaki hücreler, epidermis için kök hücre görevi yaparlar. Bu nedenle bu tabakada yüksek bir mitotik aktivite izlenir(Eroschenko 2008).

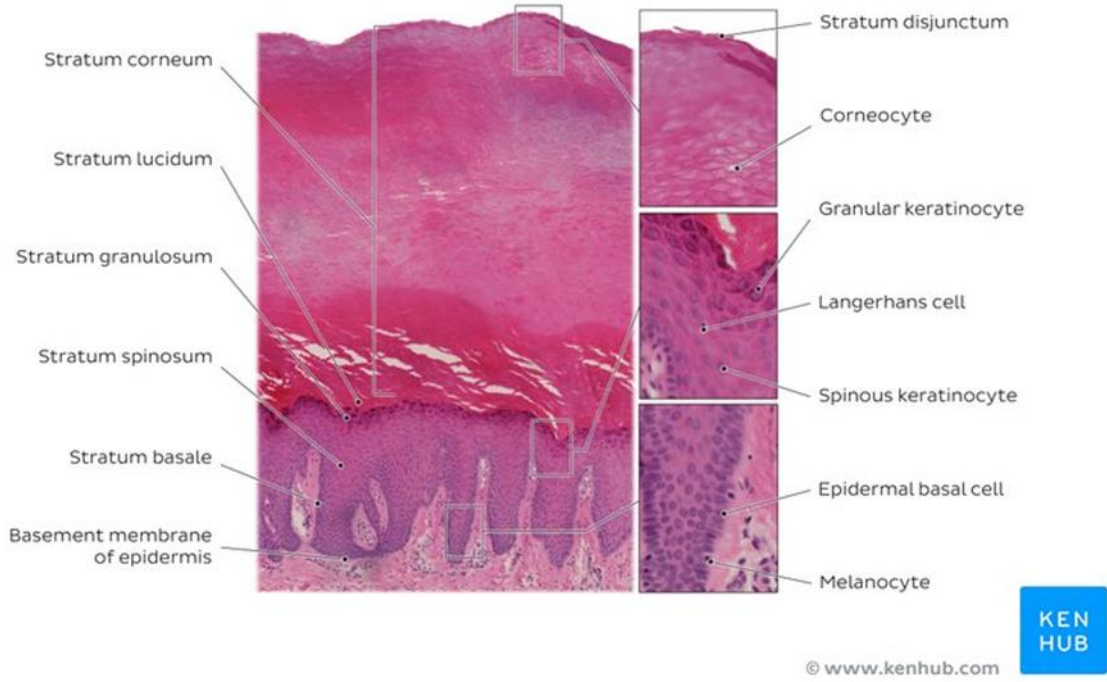
**Stratum Spinozum:** Dikenli tabaka olarak da bilinen bu tabaka 8-10 hücre sırası içerir. Tabakayı oluşturan hücreler, sitoplazmalarından çıkan dikenli uzantılarla komşu hücrelere desmozomlarla temas eden düzensiz, çok yüzlü hücrelerdir. Dentritik hücreler bu tabakada bulunabilir(Yousef 2019).

**Stratum Granülozum:** Bu tabaka 3-5 sıra elmas biçiminde yassı hücre, yoğun bazofilik keratohyalin granülleri ve lamelli granüllerden oluşur. Derideki yumuşak keratine kaynak teşkil eden keratohyalin granülleri keratin filaman demetleriyle birlikte bulunurlar. Lamelli

granüller, hücrelerin yüzeyine salgılanan ve hücreleri birbirine yapıştıran bir tutkal olarak işlev gören glikolipidleri içerir (Eroschenko 2008 ve Yousef 2019).

**Stratum Lusidum:** Stratum granülozum üzerinde yer alan, yalnızca kalın deride bulunan ve çıplak gözle görülebilen yarı saydam bir tabakadır. Çekirdek ve organel içermeyen sıkıca bir araya gelmiş ölü hücreler bulunur. Bu tabakadaki hücreler sıkıca paketlenmiş keratin filamanları içerir(Eroschenko 2008).

**Stratum Korneum:** Derinin en yüzeyinde bulunan, yumuşak keratin filamanlarıyla dolu yassı ve ölü hücrelerden oluşan tabakasıdır. Hücrelerdeki tüm çekirdek ve organeller kaybolmuştur. Yüzeyindeki keratinize hücreler devamlı olarak dökülürler ve derindeki stratum bazaleden gelen yeni hücreler tarafından yenilenirler(Eroschenko 2008).



**Şekil 2.2:** Epidermis Tabakaları(<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-skin>)

## b) Dermis

Dermis, bazal membran seviyesinde epidermise bağlanan, epidermisi destekleyen bağ dokusu tabakasıdır. Dermis sınırları pek ayırt edilemeyen papiller ve retiküler tabaka olmak üzere iki tabaka içerir. Dermis epidermise doğru çok sayıda uzantılar gönderir. Bu uzantılara dermal papilla adı verilir. Bu uzantılar epidermisten gelen uzantılarla iç içe

geçerler. Bu dermis bölgesi papiller tabakayı oluşturur. Bu tabaka gevşek bağ dokusundan oluşur. Ayrıca bağ dokusu lifleri, kan damarları, fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücreleri içerir. Damar dışına çıkmış lökositler de görülür. Retiküler tabaka dermişin daha derininde bulunan tabakasıdır. Daha kalındır ve düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşur. Papiller tabakaya göre daha çok bağ dokusu lifi daha az hücreye sahiptir(Eroschenko 2008).

Hipodermis dermisin altında aynı zamanda subkutanöz fasya olarak da adlandırılan kan damarı, duyuşal nöronlar ve yağ dokusu içeren cildin en derin tabakasıdır(Yousef 2019)(Şekil 2.1).

### **2.1.2 Derinin Embriyolojisi**

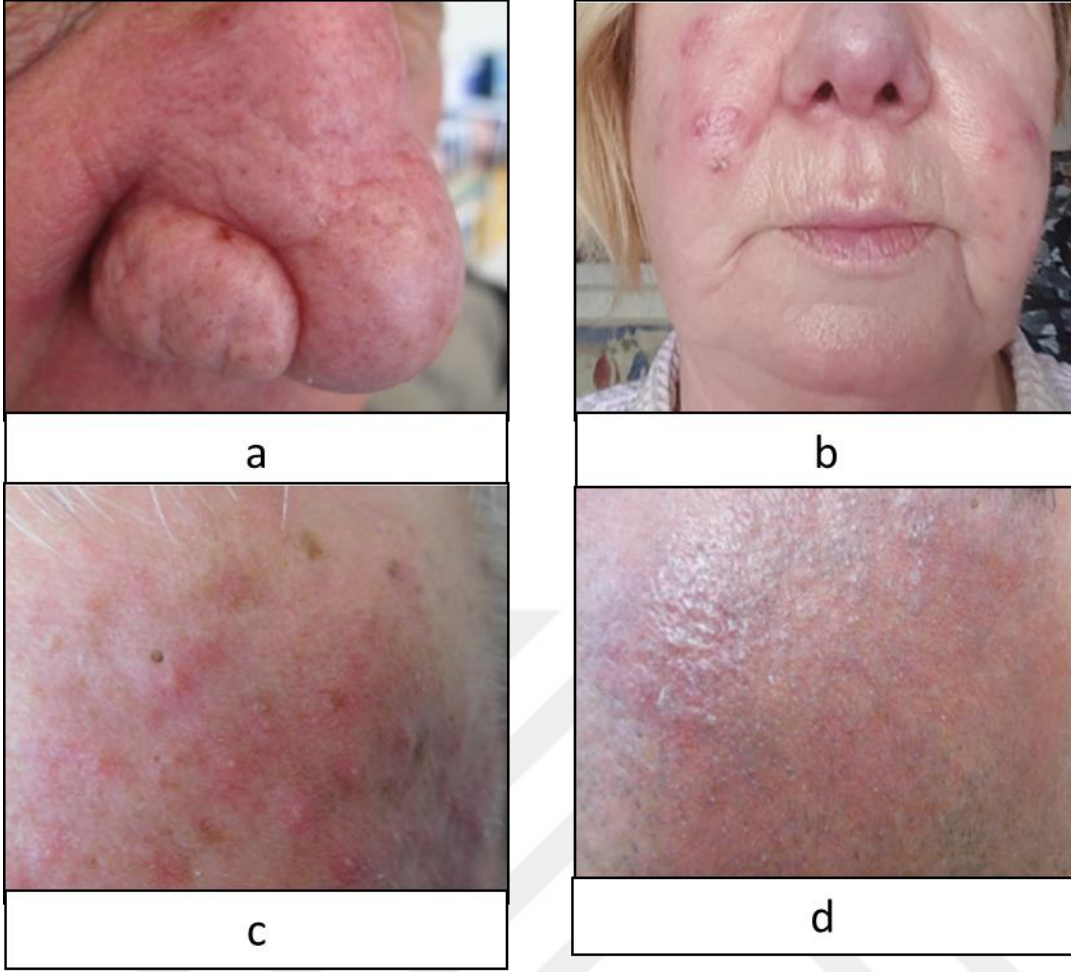
İnsan gelişim aşamasında gastrulasyon esnasında 3 tabakalı embriyonik disk oluşur. Gastrulanın 3 germ tabakası (ektoderm,mezoderm ve endoderm) embriyonun doku ve organlarını oluşturur(Fuchs 2008). Deri dokusunda epidermis ektoderm; dermis ,hipodermis ve ayrıca langerhans hücreleri mezodermden köken almaktadır. Özel duyuş sinir uçlarından ve melanositlerin oluşumundan sorumlu nöral krest hücreleri, epidermal gelişim sırasında epidermise göç eder (Yousef 2019).

## **2.2 Rozasea**

### **2.2.1 Klinik Bulgular**

Rozasea öncelikle yüz bölgesinde, akneiform inflamatuvar bir duruma yol açan hastalıktır. Eritem zemininde telenjiektaziler, akneiform papül ve püstüller karakteristiktir (Şekil 2.3).Akneiform papüller genellikle süpüratif, lenfosittik veya granüloamatöz olabilen follikülitini temsil eder. Öncelikle yüzde izlediğimiz bu semptomlar burun, yanak, glabella ve çenede genellikle bilateralidir. Gözde blefarit, konjunktivit hatta ağırlı keratit tablosuna yol açabilmektedir. Rinofima ise neredeyse sadece erkeklerde oluşan geç komplikasyondur ve burun bezlerindeki yağ bezlerinin benign hipertrofisine bağılı meydana gelir(Elder 2009-Busam 2016).

Rozasea klinik olarak 4 subtipine ayrılır. Bunlar; Eritematotelenjiektatik, Papülopüstüler, Fimatöz (Rinofima'nın eşlik ettiğı), Oküler (blefarit ve konjunktivit gibi göz bulgularının izlendiğı) Rozasea'dır(Arıcan 2005)(Şekil 2.3). Ayrıca Rozasea'nın morfolojik olarak diğeri 4 subtipine benzemeyen Granüloamatöz Rozasea varyantı tanımlanmıştır(Elder 2009).



**Şekil 2.3:** Rozasea klinik subtipleri; Rinofima(a), Papülopüstüler Rozasea (b), Papül ve Püstüller,yakından(c),Eritematotelenjektazik Rozasea (d) (Rivero 2018)

### 2.2.2 Epidemiyoloji

Rozasea en sık 30-60 yaşları arasında kadınlarda görülmektedir(Zuber 2000). Açık tenli güneşe duyarlı cilde sahip kişiler(Örn: Kafkasyalılar) rozasea açısından risk taşımaktadır. Rozasea prevalansı açık tenli popülasyonlarda %2-22 arasında değişmektedir(Rainer 2017). Gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte 50 yaş üzerinde %1.2-5.4 oranda görüldüğü bildirilmektedir(Öztaş 2003).

### 2.2.3 Etyopatogenez

Hastalığın etyopatogenezini tam olarak bilinmemesine rağmen genetik eğilim, endokrin faktörler, psikolojik durum, farmakolojik etkiler, immünolojik yapı, enfeksiyöz etkenler, güneş hasarı ve beslenme alışkanlıkları gibi multifaktöryel etkenler etyolojide

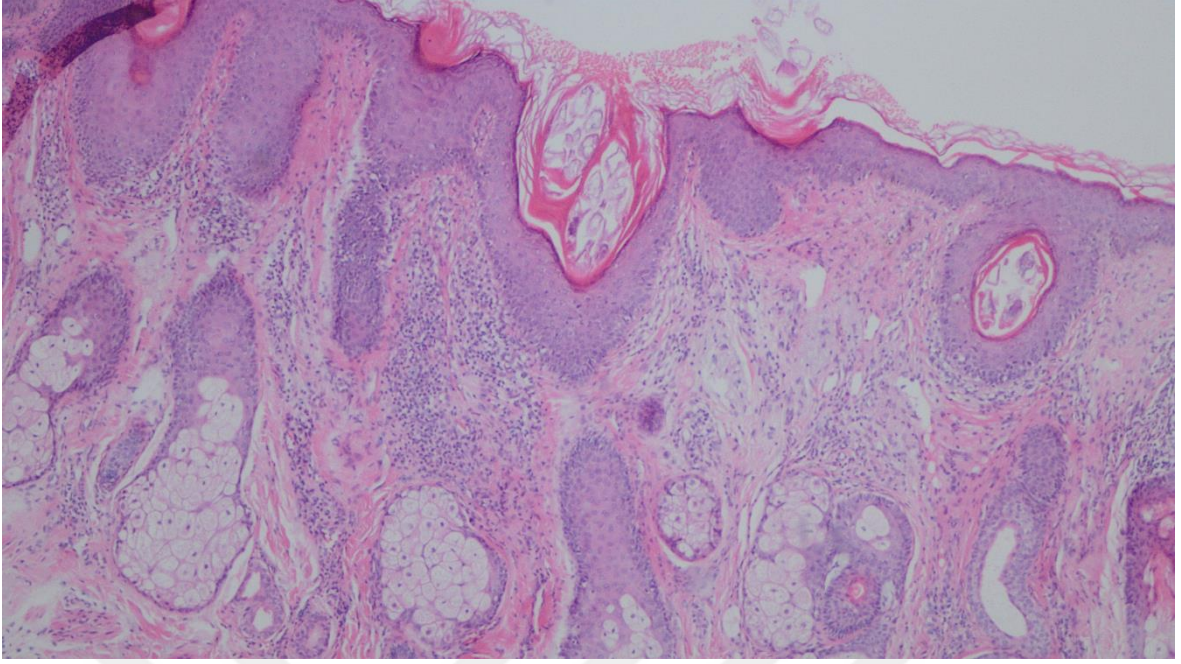
suçlanmaktadır (Zuber 2000-Plewing 2003). Rozaseadaki eritem, yüzdeki sürperfisyal damarların genişlemesinden kaynaklanmaktadır. Yüzeysel damarlarda artan kan akımı sonucu ödem gelişebilmekte, belki de bu geç dönem fibroplazi ve rinofimanın sebebi olmaktadır. Vazodilatasyon bazı yiyecek, ilaçların etkisiyle termal uyarılarla birlikte artar, Rozasealı hastalarda bu artma oranı ve kalıcılığı sağlıklı insanlara göre daha fazla olmaktadır (Arıcan-2005).

Rozasealı hastaların yüzlerindeki sebase foliküllerin lümenlerinde sağlıklı bireylere göre daha yoğun Demodeks miteleri gözlenmiştir. Bazı çalışmalar Rozasea ile Demodeks miteleri arasında önemli bir ilişki olduğunu iddia etse de ancak diğer çalışmalar bu iddiayı desteklememiştir. Rozasea'da Demodeks için kesin bir nedensel rol kanıtlanamamış olsa da, hastalık şiddetinin artmasında etkisi olduğu düşünülmektedir(Elder 2009).

Gastrointestinal Helikobakter pilori ile Rozasea ilişkisi de araştırma konusu olmuştur. Rozasea hastalarında bir çalışmada Helikobakter pilori prevalansı %88 bulunmuştur. Bu hastalarda Helikobakter pilorinin eradike edilmesi Rozasea semptomlarının 2-4 hafta sonra belirgin derece gerilediği gözlenmiştir(Elder 2009)

#### **2.2.4 Histopatoloji**

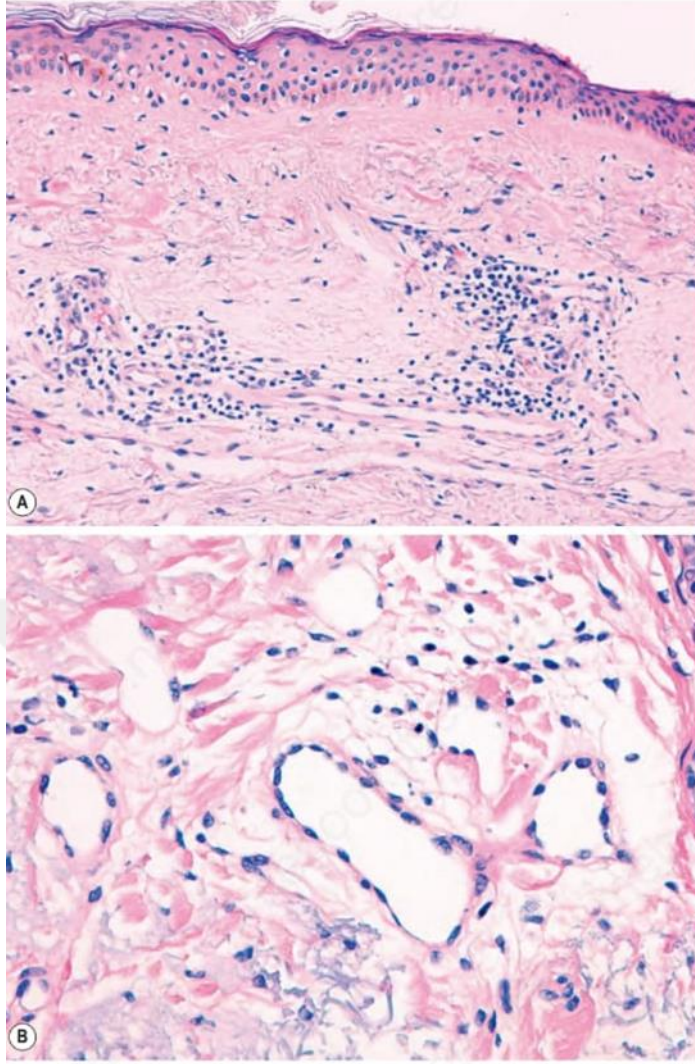
Hemen hemen tüm Rozasea vakalarında üst ve orta dermiste damarlarda dilatasyon (telenjiektazi), perivasküler ve perifoliküler alanlarda sıklıkla plazma hücreleri ile birlikte lenfositik iltihabi infiltrasyon mevcuttur. Superfisyal ödem ve hafif kıl follikül tutulumlarında infundibulumda spongioz ve lenfosit ekzositozu izlenmekte iken geniş follikül tutulumlu vakalarda nötrofiller yüzeyde birikerek püstül oluşumuna neden olmaktadır(Elder 2009). Follikül ağzlarında Demodeks paraziti izlenebilmektedir(Şekil 2.4).



**Şekil 2.4:** Rozasea Histopatolojisi (Üst dermiste damarlarda dilatasyon, perivasküler ve perifolliküler lenfositik iltihabi infiltrasyon, follikül ağzında demodeks paraziti)(H&E-40X)

Rozasea'nın subtip ve varyantlarındaki diğer histopatolojik özellikler aşağıdaki gibidir:

**Eritematotelenjiektatik Rozasea:** Diğer Rozasea subtiplerinde de ortak olarak görülen flushing, santral fasyal eritem ve telenjiektazi mevcuttur(Şekil 2.3(d)). Çoğu vakada papül, püstül izlenmez. Histopatolojik olarak üst dermiste endotelleri belirgin, bizar şekilli büyük dilate kapiller ve venüller, ödem, folliküler infundibulumda Demodeksler görülür. Büyük damarlar çoğunlukla kapillerlerdir. Lenfatik damarlar çoğunlukla normal yapıdadır. Üst, orta ve derin dermiste, perivasküler ve interstisyel alanda izlenen iltihabi infiltrat lenfosit baskın histiosit ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır (Şekil 2.5). Maküler lezyonlarda iltihap üst dermiste sınırlıdır. İzlenen lenfositler T hücre ağırlıklıyken (en az %70-80), %20-30 oranında B hücre içermektedir (Cribier 2013).



**Şekil 2.5:**(A,B) Eritematotelenjektatik Rozasea; Ödem, telenjektazi, lenfohistiositik infiltrasyon(McKee 2020)

**Papülopüstüler Rozasea:**Santral fasyal eritem ile beraber geçici papüller ve püstüller mevcuttur. Telenjektazi de bulunabilir. Komedonlar yoktur (eşlik eden Akne Vulgaris yoksa). Histopatolojik olarak üst ve derin dermiste çoğunlukla perifoliküler nötrofil, plazma hücresi ve bazen eozinofilleri de içeren miks iltihabi hücre infiltrasyonu, spongiöz, akut follikülitis, solar elastoz, süperfisial ödem, dilate damarlar mevcuttur. Dermal infundibular kist yoktur. Nötrofiller ve Demodeks akarı follikül infundibular alanda izlenir. Rüptüre folliküller daha yoğun iltihabi infiltrasyon ile çevrilidir. Mast hücreleri sayısı artmıştır. Papül ve püstüller izlenir. Papüler lezyonlarda perifoliküler lenfositik infiltrasyon mevcuttur (Cribier 2013).

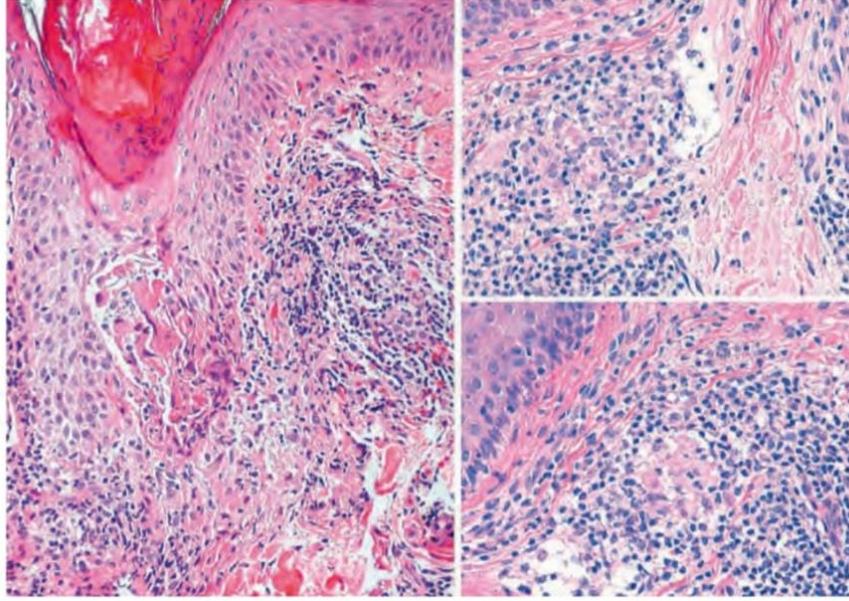


**Fimatöz Rozasea:** Fimatöz Rozasea genellikle burnu tutar ve kalınlaşmış deri, düzensiz yüzey yumruları ve hipertrofiyi içerir(Şekil 2.3(a) ve Şekil 2.6). Histolojik olarak artmış sebasöz glandlar ve fibrozis ile karakterizedir. Sebasöz bezler son derece büyüktür ancak bezin normal yapısı korunmuştur(Cribier 2013). Dermiste kollajen demetlerde kalınlaşma, seyrek iltihaplanma ve telenjektaziler mevcuttur (Elder 2009). Follikül infundibular alan genişlemiş, lameller keratin eozinofilik debris ve mikroorganizmalar içermektedir(Demodeks vb).İltihap, Papülopüstüler Rozasea'ya göre daha az olup genişlemiş infundibula çevresinde lenfosit ve nötrofilleri içermektedir. Küçük granülomlar da mevcut olabilir(Cribier 2013).



**Şekil 2.6:** Fimatöz Rozasea; burunda büyüme ve yüzeyinde düzensiz nodulasyon (Mckee 2020)

**Granülomatöz Rozasea:** Tüm Rozasea vakalarının %10 unda granümatöz inflamasyon görülmektedir(Marks 1969).Granülomatöz Rozasea yüzeyel ve derin dermiste santrali boş etrafı lenfosit, histiosit ve nötrofillerle çevrili granülomlar ile karakterizedir(Cribier 2013)(Şekil 2.7). Granülomların da %10'unda kazeifikasyon nekrozu görülebilmektedir. Bu nedenle mikobakteri enfeksiyonlarını taklit edebilir(Elder 2009). Seri kesitlerle granülomların merkezinde Demodeks akarları ya da Demodeks'in eozinofilik kalıntıları izlenebilmektedir(Cribier 2013).



**Şekil 2.7:** Granulomatöz Rozasea; perifoliküler nonkazeifiye granülomlar (Mckee 2020)

### **2.2.5 Tedavi**

Topikal terapilerin etkili olması için en az 6 hafta kullanılmalıdır. Topikal kortikosteroidlerden kaçınılmalı. Topikal tedaviler metronidazol, azelaik asit, brimonidin, ivermektin, dapson olup metronidazol ve ivermektin; antiinflamatuvar etki, azelaik asit; antiinflamatuvar, antikeratinize ve antibakteriyel etki, brimonidin; alfa2 agonisti eritemi azaltıcı etki, dapson antiinflamatuvar ve antibakteriyel etki göstermektedir. Rozasea' nın farklı formlarına göre tedavi farklı şekillerde düzenlenebilir. Tedavide Eritematotelenjektatik Rozasea'da metronidazol, azelaik asit, brimonidin ve lazer terapiler; Papülopüstüler Rozasea'da metronidazol, azelaik asit, ivermektin, dapson, oral izotretinoin ve oral antibiyotikler; Oküler Rozasea'da oral tetrasiklin, siklosporinli damlalar; Fimatöz Rozase'da ise oral izotretinoin ve cerrahi kullanılabilir(Rivero 2018).

## **2.3 Diskoid Lupus Eritematozus**

### **2.3.1 Klinik Bulgular**

Lupus Eritematozus, ağırlıklı olarak cildi etkileyen çok sistemli bir hastalıktır. Kutanöz Lupus'un birkaç tipi vardır (Akut Kutanöz Lupus, Subakut Kutanöz Lupus, Diskoid Lupus vb). Diskoid Lupus Eritematozus (DLE) kronik kutanöz lupus alt tiplerindendir (Mcdaniel 2019). Karakteristik olarak DLE lezyonları iyi sınırlı, eritemli, skuamlı, hafif

infiltrate, folliküler plugging içeren kalın diskoid formda plaklardan oluşmaktadır(Şekil 2.8). Erken ve aktif lezyonlar eritematöz olup eski lezyonlar atrofik, hipo ve hiperpigmentasyon ve skar içerebilir. Bazen lezyonlar, özellikle çevrelerinde verrüköz epidermal hiperplazi gösterebilir. Nadiren, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom gibi malign neoplazmlar DLE lezyonlarında bildirilmiştir. Diskoid lezyonlar ağırlıklı olarak yüzde burun ve malar bölgede izlenmektedir. Ek olarak kafa derisi, kulaklar, ağız mukozası ve dudaklar da etkilenebilir. Yaygın DLE'li hastalarda, her zaman olmamakla birlikte genellikle üst gövde ve üst ekstremitelerde de diskoid lezyonlar görülür (Elder 2009).



**Şekil 2.8:** DLE klinik bulgular (Elder 2009)

### **2.3.2 Epidemiyoloji**

DLE 4. ve 5. dekatta kadınlarda sıklıkla görülür. Sistemik Lupus Eritematosus(SLE)'lu hastaların %25'i, hastalıklarının bir noktasında tipik diskoid lezyonlar geliştirebilir ve Diskoid Lupus'lu hastaların % 1 ile % 5'i SLE geliştirebilir(Mcdaniel 2019).

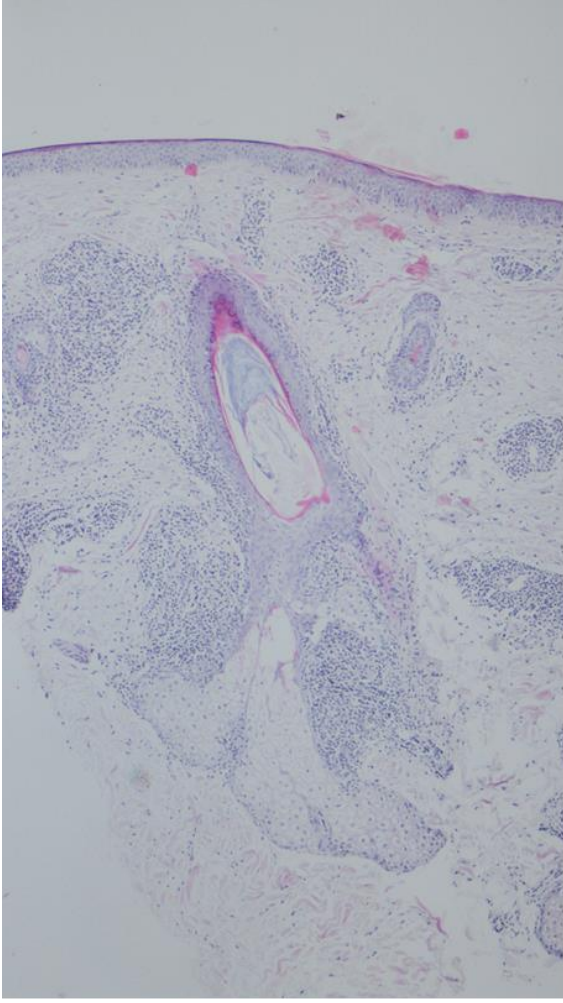
### **2.3.3 Etyopatogenez**

Kutanöz Lupus Eritematosus'un etyolojisi hem genetik hem çevresel faktörleri kapsayan multifaktöryeldir. Çevresel faktörlerden bazıları ultraviyole radyasyon, ilaçlar, sigara ve virüslerdir. Bu çok sayıda faktör arasındaki etkileşim, sitokin, kemokin ve enflamatuar hücre yanıtlarının bir enflamatuar kademesini tetikler. Lupus deri hasarında keratinositler apoptozun artmasıyla İnterferon tip1 gibi proinflamatuar sitokinler üretir. Kutanöz inflammatuar infiltratlar Th1 ağırlıklıdır. Genetik faktörler arasında daha önce SLE

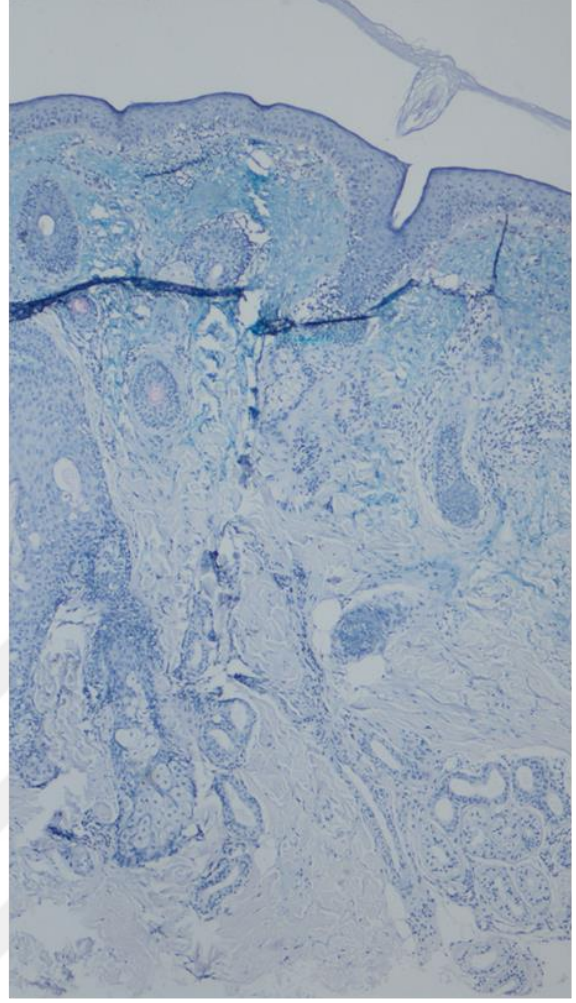
ile ilişkili genler olan TYK2, IRF5 ve CTLA4, DLE için de artan bir risk sağlar (Mcdaniel 2019)

### **2.3.4 Histopatoloji**

Histopatolojide epidermiste hiperkeratoz, folliküler plugging, Stratum Malpighii'nin incilmesi ve düzleşmesi, bazal hücrelerin hidropik dejenerasyonu, bazal membranda kalınlaşma, tortuöz ve immün reaktan birikimleri izlenir. Dermiste dermoepidermal bileşkede, kıl follikül ve ektrin glandlar çevresinde ve intersitisyel alanda plazmositleri de içeren lenfositik iltihabı infiltrasyon; interstisyel mün birikimi, ödem, vazodilatasyon, eritrosit ekstravazasyonları mevcuttur (Şekil 2.9). Subkutanöz alanda enflamatuvar infiltratın olası hafif uzantısı izlenebilmektedir. Dermoepidermal bileşkede granüler band tarzda direkt immunfloresanda(DİF) IgG/M/A ve C3 birikimleri izlenebilmektedir(Şekil 2.10). >%90 vakada DİF pozitifken negatif olması DLE'yi dışlamaz(Tablo 2.1)(Elder 2009).

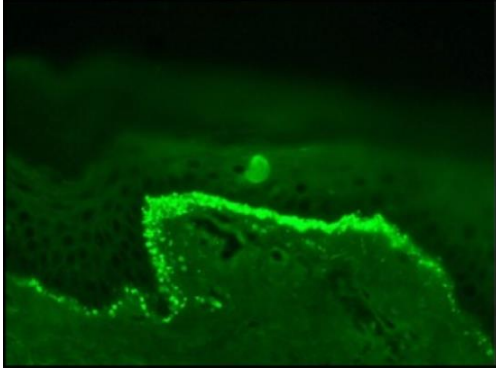


a(H&E,40X)

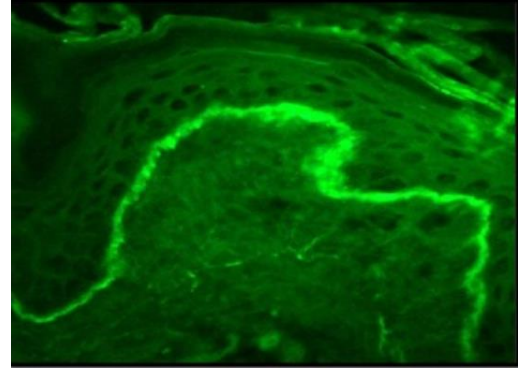


b(ALCIAN BLUE-PAS,40X)

**Şekil 2.9:** DLE histopatoloji ((a)Hiperkeratoz, folliküler hiperkeratoz, epidermiste incelme, bazal vakuolizasyon, dermiste folliküler, ekrin glandlar çevresinde ve interstisyel lenfositik inflamasyon (b) Bazal membran kalınlaşması, dermal mûsin birikimi)



(a)



(b)

**Şekil 2.10:** DLE DİF bulguları (Bazal membran zonunda lineer granüler IgG birikimi(a), IgM birikimi(b))(Bhushan 2017).

**Tablo 2.1:** Lupus Eritematozus vakalarında DİF bulguları (Elder 2009)

Site		Result	
		Discoid LE	Systemic LE
Sun exposed (e.g., dorsal forearm)	Involved	Positive in >90% of untreated	Positive in 80%–90% of untreated lesions
Sun exposed (e.g., volar forearm)	Uninvolved	Almost always negative	Positive in >80% of untreated SLE
Non-sun exposed (e.g., buttock)	Uninvolved	Negative	With active LE: positive in >91% With inactive SLE: positive in 33% Positive result may indicate renal involvement

### 2.3.5 Tedavi

Lezyonların şiddetinin azalması için öncelikle güneşten kaçınma, güneş sigarayı bırakma teşvik edilmektedir. DLE için mevcut birinci basamak tedavi, topikal veya oral kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri ve sistemik antimalaryal tedavi ile birlikte ışık korumasından oluşur. Topikal kortikosteroidlere veya topikal kalsinörin inhibitörlerine yanıt vermeyen kronik DLE lezyonları, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonlarına yanıt verebilir. Bütün bu tedavilere dirençli olduğunda, farklı derecelerde kanıtlanmış etkinliği olan diğer ajanlar kullanılır.

Antimalaryaller immünoterapötiktir ve DLE'de birinci basamak sistemik tedavi olarak kabul edilir. Lenalidomid, DLE tedavisinde yararlı olabilecek bir talidomid analogudur. Yan etkisi talidomide göre daha azdır.

Diğer tedavi yöntemlerinden olan Retinoidler, anti-keratinize edici A vitamini analoglarıdır ve bazen DLE'de anti-inflamatuar etki için kullanılır.

Mikofenolat mofetil, azatioprin, intravenöz immün globulin , siklofosamid ve siklosporin gibi immünosüpresif ajanların tümü DLE tedavisinde denenmiştir ancak diğer tedavilere cevap vermediğinde ikinci basamak olarak kullanılabilir (Mcdaniel 2019).

## 2.4 Polimorf Işık Erüpsiyonu

### 2.4.1 Klinik Bulgular

PIE, ılıman bölgelerde daha sık görülür. Belirtiler tipik olarak her ilkbahar veya yazın başında, güneşli tatillerde veya eğlence amaçlı bronzlaşmadan sonra başlar ve genellikle sürekli maruz kalma ile hafifler. Lezyonlar genellikle simetrik olarak gelişir ve cildin yalnızca güneşe maruz kalan göğüs, kol ve önkolun dış yanları, boynun alt ön yüzü, yüz gibi bölgeleri etkiler. PIE'nin birçok morfolojik varyantı vardır (Insect bite-like, eritema multiforme-like, pinpoint varyantı vb.). Lezyonlar hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir, ancak genellikle genellikle kaşıntılı, gruplanmış, eritemli veya cilt renginde seyrek olarak büyük, pürüzsüz veya pürüzlü yüzeyle plaklar halinde birleşmeyen, bazen subakut kutanöz lupus eritematozusa benzeyen papüller şeklindedir (Şekil 2.11). Veziküller, büller ve papüloveziküller ile birlikte birleşik ödematöz şişlik (özellikle yüzde) ,nadiren tek başına eritem veya kaşıntı (PIE sinüs döküntüsü) meydana gelebilir(Hönigsmann-2008).



**Şekil 2.11:** PIE klinik bulgular(Göğüs bölgesinde papüloveziküler döküntü) (Hönigsmann-2008).

### **2.4.2 Epidemiyoloji**

Çoğunlukla (vakaların yaklaşık % 75'i) 20 ila 40 yaşlarındaki kadınlarda izlenir. Ancak çocuklukta veya diğer yaşlarda da görülebilir. Tüm cilt tiplerini etkileyebilir ancak daha açık tenlerde koyu tenlere göre daha yaygındır(Oakley 2017)

### **2.4.3 Etyopatogenez**

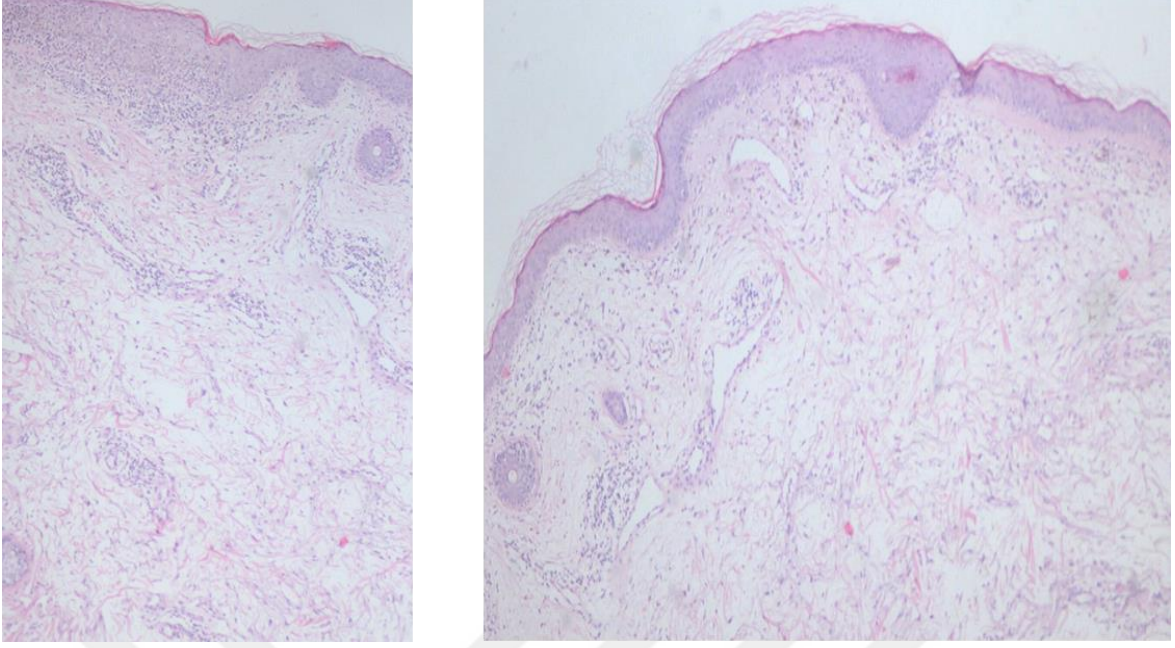
PIE nedeni tam olarak bilinmemektedir. PIE etyolojisi genetik ve çevresel faktörlerin bir arada bulunduğu multifaktöryeldir. Güneş ışığına veya ultraviyole radyasyon kaynaklarına maruz kaldıktan sonra eksprese edilen bir endojen antijene gecikmiş bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun sebep olabileceği varsayılmaktadır. Ultraviyole radyasyon CD4 + T hücrelerinden zengin inflamatuvar hücre ve interlökin 1 gibi sitokinlerin artışına neden olur(Gruber-Wackernagel 2014). Normal ciltlerde ultraviyole ile immunsupresyon indüklenir. Bu durum ultraviyole ile maruz kalan cildi fotoalerjenlerden koruyabilmektedir. Bu nedenle, bireylerin PIE'ye duyarlılığı, normal ultraviyole ile indüklenen immüno-supresyonun başarısızlığından kaynaklanabilir (Hönigsmann-2008).

### **2.4.4 Histopatoloji**

Değişebilir histolojik bulgular içermekle birlikte genellikle superfisial ve bazen derin dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon, papiller dermal ödem, sıklıkla subepidermal blister mevcuttur. Daha eski lezyonlarda bu bulgular derin dermise kadar uzanmaktadır(Elder 2012). Papüler ve papüloveziküler lezyonlar epidermal akantoz, orta derecede epidermal spongiyoz, sıklıkla diskeratotik hücreler ve lenfosit ekzositozları içerebilir. Şiddetli spongiyoz durumlarında intraepidermal vezikül formasyonları da görülebilmektedir(McKee 2005). İltihap hücreleri genellikle T hücrelerden zengindir. Bazen mononükleer hücrelerin yanında eozinofiller ve nötrofiller de izlenebilmektedir(Elder 2012)(Şekil 2.12).

Genellikle DİF negatiftir. Ancak pozitiflik de gösterebilirler. DİF Pozitif vakalarda genellikle zayıf olarak bazal membran boyunca C3, IgG ve IgM depolanması izlenebilmektedir(McKee 2005).





**Şekil 2.12:** PIE histopatoloji(spongioz, papiller dermal ödem, lenfositten zengin superfisial ve derin dermiste iltihabi infiltrat)(H&E,40X)

#### 2.4.5 Tedavi

Hafif seyirli hastalarda, yüksek ultraviyole yoğunluğunun olduğu zamanlarda güneşe maruz kalma süresinin azaltılması, koruyucu giysi ve güneş kremi kullanımı ile hastalık tatmin edici bir şekilde kontrol edilir. Hastalık tam gelişmiş hastalarda(hafiften fazla) bazı durumlarda topikal kortikosteroidlere birkaç gün ihtiyaç duyar. Daha şiddetli ataklar, kısa süreli sistemik (oral veya enjeksiyon) kortikosteroidlerle etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Önleyici tedavi olarak fototerapi (UVA,UVB,PUVA) ve fotokemoterapi kullanılmaktadır. UVA, UVB ve PUVA tedavisi insan cildi üzerinde çeşitli immünomodülatör etkiler oluşturmaktadır (Hönigsmann-2008).

#### 2.5 Rozasea, DLE ve PIE'de Ayırıcı Tanı

DLE'de infiltrat perivasküler ve perifoliküler yerleşimde olup bazal membran kalınlaşması, bazal vakuolar dejenerasyon ,dermal müsün birikimi mevcuttur. PIE'de izlenen belirgin papiller dermal ödem nadir de olsa DLE vakalarında da görülebilmektedir. Yine DİF her ikisinde de pozitif olabilmektedir. Ancak Çoğu PIE vakası, interface ve epidermal değişiklikler göstermez. Ancak histopatoloji olarak ayırımın güç olduğu klinik korelasyonun da gerektirdiği vakalar da izlenmektedir(Busam 2016).

Rozasea ve DLE’de klinik olarak ikisinde de fasyal eritem, enflamatuvar papüller ve anti nükleer antikor pozitifliği görülebilmektedir. Histolojik olarak ise perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrasyon izlenmektedir. İnterface dermatit bulguları (bazal vakuolar dejenerasyon, nekrotik keratinositler) güçlü bir şekilde DLE’yi desteklese de olmaması, DLE olmadığını dışlamamaktadır. Yine güneşe maruz kalan ciltte Rozasea vakalarında nadir de olsa izlenen nekrotik keratinositler ve fokal lenfosit ekzositozları interface dermatit bulgularını taklit edebilir. Dermal müsün, güneşten zarar görmüş DLE cildinde yetersiz görülebilmektedir. Bu tür vakalarda histopatolojik olarak kesin ayırım yapmak güç olabilmektedir (Brown 2014).

## 2.6 Lenfositler

Patojenik CD4 + ve / veya CD8 + T hücrelerinin hakim olduğu bozukluklar, kronik immün aracılı deri hastalıkları içindeki en büyük grubu oluşturur (Sabat 2019). Rozasea, DLE ve PIE’nin her üçünde de lenfositik infiltrat T hücre predominanttır(Elder 2012 ve Brown 2014).

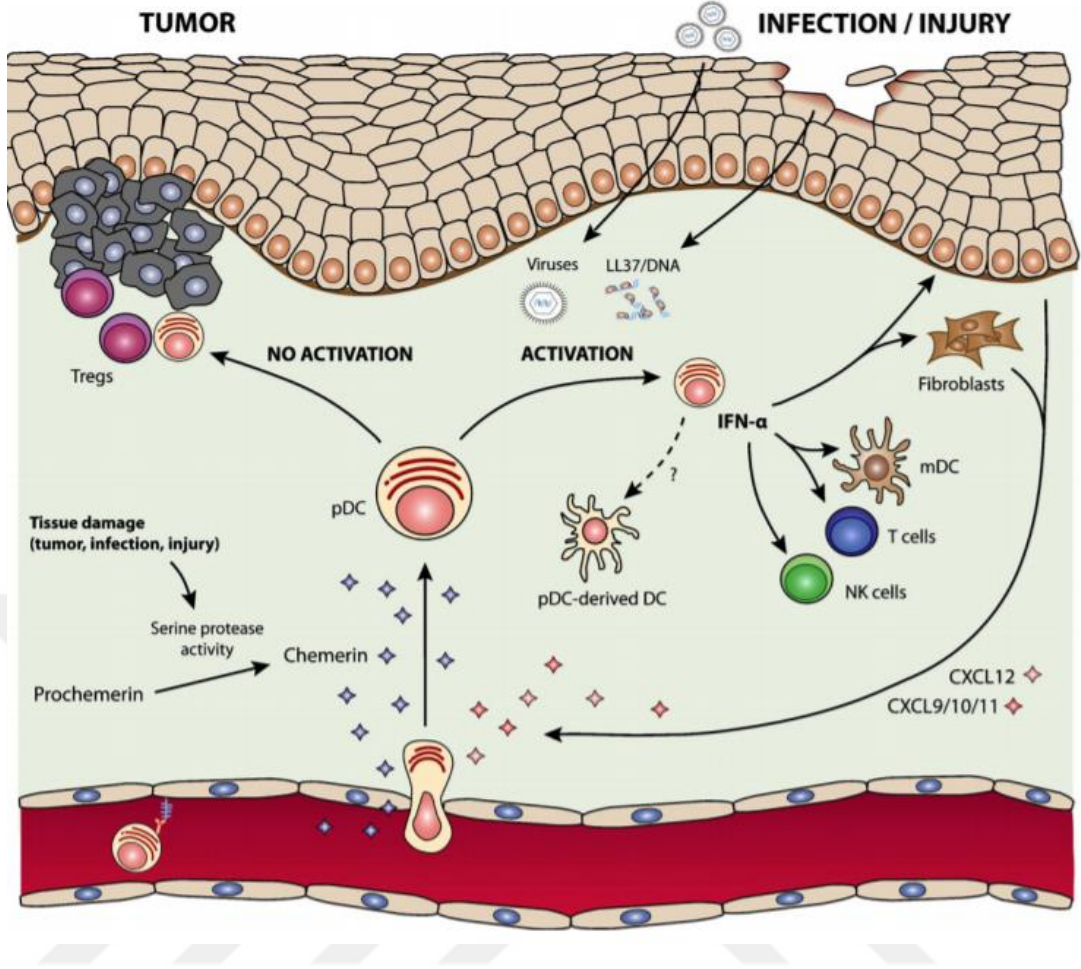
CD4 ve CD8 farklı T hücre subgruplarında eksprese edilir. CD4+ T hücreler; ‘helper-yardımcı’ T hücrelerken; CD8+ T hücreler ‘sitotoksik T lenfositler’ olarak isimlendirilirler. CD4+ T hücreler B lenfositlerin antikor meydana getirmelerine ve makrofajlara fagosite edilmiş mikropların tahribi için yardım ederler. CD8+ T hücreler ise sitokin salgılayarak virüsle enfekte olan veya tümör hücrelerini direkt öldürmede rol oynarlar. Antijenin tanınması sırasında T hücreler üzerindeki CD4 molekülleri seçilmiş APC(Antigen Presenting Cell)’ler üzerindeki class II MHC(Major Histocompatibility Complex) moleküllerinin sabit kısımlarına, CD8 ise class I MHC molekülüne bağlanır. CD4 yaklaşık %60 matür T hücrede eksprese edilir. Normal sağlıklı kişilerde CD4/CD8 oranı yaklaşık 2/1’dir (Kumar 2007).

Yapılan çalışmalarda Rozasea’da hem kutanöz hem oküler klinik subtipinde CD4/CD8 oranlarında artış bildirilmiştir(Hoang-Xuan 1990 ve Georgala 2001). Buna karşın DLE’de CD4/CD8 oranı normalden düşük olarak belirtilmiştir(Wenzel 2005). Rozasea ve Kutanoz Lupus Eritematozus’un CD4/CD8 oranının karşılaştırıldığı bir çalışmada Lupus Eritematozus ‘ta Rozasea’ya göre daha düşük bulunmuştur(Brown 2014). Literatür taramamızda DLE, PIE ve Rozasea’nın CD4 ve CD8 T lenfositler oranları açısından karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

## 2.7 Plazmasitoid Dentritik Hücreler

Dentritik hücreler, insan kanındaki mononükleer hücrelerin %0,2-0,8'ni oluşturmaktadır. Plazmasitoid Dentritik Hücreler (PDH), dentritik hücrelerin alt tipidir ancak plazma hücre morfolojisi gösterir. IL3R(İnterlökin 3 Reseptör), CD4, HLA-DR ve PDH'ye özgü belirteçler olan BDCA-2(Blood Dentritic Cells Antigen-2) ve ILT-7'yi eksprese ederler ve tip 1 interferon üretirler. PDH tarafından üretilen tip 1 interferon ile antivirallerde kritik bir rol oynadığı gibi konakçı hücrelerin direnci, aynı zamanda myeloid dentritik hücrelerin, T hücrelerinin, B hücrelerinin ve Natural Killer hücrelerinin işlevini kontrol ederek doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklığı birbirine bağlar.

PDH, normal deri dokusunda ve periferal non lenfoid dokularda mevcut değildir. Viral deri enfeksiyonları, deri yaralanması, otoimmünite veya kanserden zarar görmüş cilde göç ederler. Ayrıca Lupus Eritematozus, Liken Planus, Psöriazis Vulgaris gibi kronik iltihaplı deri bozukluklarında kandan cilde geçebilirler. Bu göçün de bir mekanizması vardır. Fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından eksprese edilen Chemerin adlı inaktif bir kemoatraktan, doku hasarı sırasında salınan protein ve serin proteazlar tarafından aktive edilir. Human PDH'i chemerin agonisti aracılığıyla PDH göçünde direkt etkili chemokine like receptor 1 (CMKLR1) eksprese eder ve kandan cilt dokusuna PDH göçü gerçekleşir. Hasarlanmış cilt dokusuna gelen PDH interferon tip 1 üretir. İnterferonlar ciltte yerleşik myeloid dentritik hücreler ve cilde nüfus eden T ve Natural Killer hücrelerini aktive ederler (Conrad 2009)(Şekil 2.13).



**Şekil 2.13:** PDH'in kandan cilde göçü (Cilt hasarı ile Chemerin aktive olur ve PDH göçünde etkili CMKLR1 reseptörü ekspres edilir ve kandan cilde PDH göçü başlar. Olay yerine gelen PDH, salgıladıkları interferon tip 1 ile T ve Natural Killer hücrelerini aktive eder)(Conrad 2009).

PDH ürettikleri interferon ile IL3R ekspres eder. CD123 antijeni IL3R'nin alfa subuniti olup plazmositoid dentritik hücrelerde reaksiyon verirler(Novak 2010). CD123 normal cilt biyopsilerinde boyanmazken kutanöz Lupus Eritematozus vakalarında ekspresyon gösterdiği gözlenmiştir (Vermi 2009). CD123 oranları Kutanöz Lupus Eritematozus ve Rozasea vakalarında karşılaştırılmış Lupus Eritematozus'ta Rozasea'ya göre CD123 pozitif PDH miktarı daha yüksek bulunmuştur (Brown 2014). Ayrıca PIE'nin CD68+/CD123+ pozitif PDH içermediği ve Kutanöz Lupus Eritematozus'tan ayırıcı tanısında kullanılabileceği bir çalışmada belirtilmiştir (Wackernagel 2007).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Belirlenmesi

Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı laboratuvarında 2015-2020 yıllarına ait 27 adet Diskoid Lupus Eritematozus , 27 adet Polimorf Işık Erüpsiyonu ve 29 adet Rozasea vakalarının camları ve blokları arşivden çıkarıldı. PIE, DLE ve Rozasea'da arada kalınan vakalar dışlandı. DLE ve PIE ile nadiren karıştırılan Granüloamatöz Rozasea vakaları dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu bilgileri de kaydedildi.

#### 3.2. Histopatolojik İnceleme

%10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı seçilen preparatlar retrospektif histopatolojik olarak Olympus marka ışık mikroskopu altında yeniden değerlendirildi. İntraepidermal lenfosit, nekrotik epidermal keratinositler, folliküler plugging, telenjiyektazi, Demodeks varlığı, ödem, spongioz, bazal vakuolar dejenerasyon, müsin birikimi, bazal membran kalınlaşması varlığı veya yokluğu belirlendi (0:yok;1:var) (Tablo 3.1). Dermal müsin birikimi değerlendirmesi yapabilmek için histokimyasal Alcian Blue boyaması yapıldı. Bazal membran kalınlaşması değerlendirmek için histokimyasal PAS boyaması yapıldı.

**Tablo 3.1:** Histopatolojik intraepidermal lenfosit, nekrotik epidermal keratinositler, folliküler plugging, telenjektazi, Demodeks varlığı, ödem, spongioz, bazal vakuolar dejenerasyon, müsün birikimi, bazal membran kalınlaşmasının değerlendirilmesi

İntraepidermal lenfosit/Nekrotik epidermal keratinositler/Folliküler plugging/Telenjektazi/Demodeks varlığı/Ödem/ Spongioz/Bazal vakuolar dejenerasyon/Müsün birikimi/Bazal membran kalınlaşması	Puan
Yok	0
Var	1

### 3.3. İmmunhistokimyasal İnceleme

İmmünhistokimyasal çalışma için seçilen vakaların blokları blok arşivinden çıkarıldı. Ortalama 4-5 mikron kalınlığında her lama 3 farklı dokunun birer kesiti olmak üzere kesitler alındı, immunhistokimyasal CD4 ve CD123 boyama için Dako marka; CD8 boyama için Ventana Benchmark XT marka cihaz kullanıldı. CD4 (clone 4B12, Dako Denmark), CD8(clone C8/144B,Dako Denmark) ve CD123(clone IL3RA/2947R) boyamaları yapıldı. Lamalar lamel ile kapatılıp tüm materyaller Olympus marka ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Olgularda CD4/CD8 oranları, yüzde olarak CD123 oranları ve CD123+ en az 20 hücreden oluşan grubun olup olmaması belirlendi. Boyama sonuçları istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırıldı.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede; CD4, CD8 ve CD123 parametrelerinin kategorik değerleri yüzde ya da oran olarak kullanıldı. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.0 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları hazırlandı. Sayısal verilerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadıklarını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik veri olan histolojik özellikler ki-kare testi ile; sayısal veri olan CD4/CD8 oranları, CD123

yüzdeleri/oranları parametrik şartları sağlayan ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Oneway ANOVA, parametrik şartları sağlamayan ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için ortanca minimum ve maksimum değerleri verildi. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.5 Etik Kurul Onayı**

Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 03.07.2020 tarihinde 111 nolu toplantıda 2020/2655 sayılı karar ile yerel etik kurul onayı alınmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Yaş

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim’da 2015-2020 yıllarına ait 27 adet Diskoid Lupus Eritematozus , 27 adet Polimorf Işık Erüpsiyonu ve 29 adet Rozasea vakası çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalamaları DLE’de 47,30;PIE’de 45,96;Rozasea’da ise 53,41’dir(Tablo 4.1).

**Tablo 4.1:** Vakaların yaş ortalamaları, güven aralığı ve standart sapma değerleri

	n	Ort.	SS	95% CI Ort		F	p*
				Alt sınır	Üst sınır		
PIE	27	45,96	18,375	38,69	53,23	1,639	0,201
ROZASEA	29	53,41	12,760	48,56	58,27		
DLE	27	47,30	18,017	40,17	54,42		
Total	83	49,00	16,627	45,37	52,63		

n:vaka sayısı,Ort:ortalama,SS:Standart Sapma

\*p: One Way Anova

Vakaların yaşları normal dağılıma uymaktaydı (Tablo 4.2). Grupların yaş ortalamalarını karşılaştırmak için One Way Anova istatistiksel analiz testi uygulanmıştır. Test sonucunda gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (F=1,639; p=0,201) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.2:** Yaş için Normallik Testi

Tanı	Statistic	Shapiro-Wilk		
		df	p	
Yaş	PIE	,938	27	,109
	ROZASEA	,961	29	,341
	DLE	,958	27	,329



## 4.2 Cinsiyet

Rozasea vakalarımızın %58.6'sı kadın (n=17), %41.4'ü erkek (n=12); DLE vakalarımızın %63'ü kadın (n=17), %37'si erkek (n=10); PIE vakalarımızın %51.9'u kadın (n=14), %48.1'i erkek (n=13) idi (Tablo 4.3). Literatürlerde kadın/erkek oranları DLE'de 1.9:1(Bajaj 2010);PIE'de 2:1(Boonstra 2000);Rozasea'da 1.4:1 (Kyriakis 2005) dir. Bizim çalışmamızda kadın erkek oranları DLE'de 1,7;PIE'de 1;Rozasea'da 1,4 şeklinde izlenmiştir(Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	DLE vaka sayısı (%) n=27	PIE vaka sayısı(%) n=27	Rozasea vaka sayısı(%) n=29
Kadın	17 (%63)	14 (%51.9)	17 (%58.6)
Erkek	10 (%37)	13 (%48.1)	12 (%41.4)
Kadın/Erkek oranı	1,7	1	1,4

## 4.3 Lokalizasyon

Rozasea'da ve Diskoid Lupus Eritematozus'ta vakaların hepsi (%100) yüz yerleşimliken; Polimorf Işık Erüpsiyonu'nda 11 tanesi (%40,7) yüz; 13 tanesi (%48,1) üst ekstremitte; 2 tanesi boyun; 1 tanesi göğüs yerleşimlidir (Tablo 4.4).

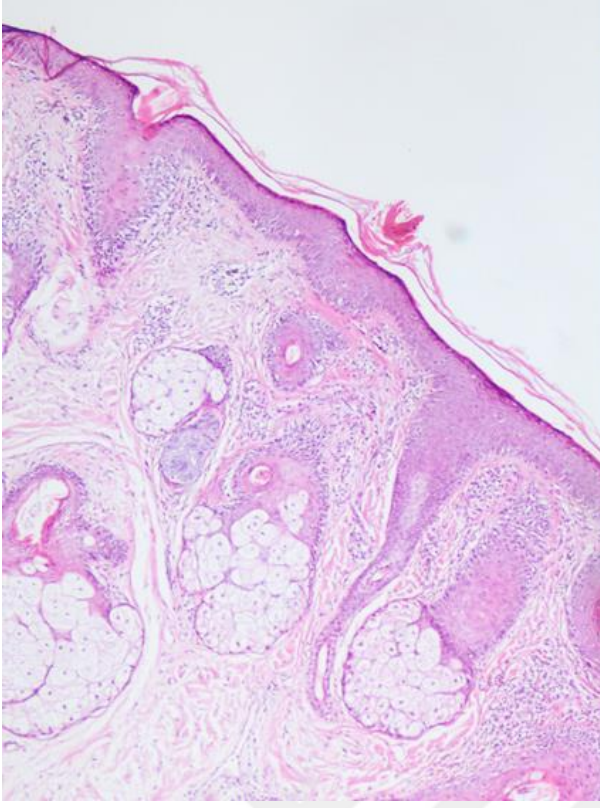
**Tablo 4.4:** Vakaların alındığı yere göre dağılımları

Tanı			Ekstremiteler			Toplam
			Yüz	Üst	Diğer	
PIE	Sayı	11	13	3	27	
	%	40,7%	48,1%	11,2%	100,0%	
Rozasea	Sayı	29	0	0	29	
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
DLE	Sayı	27	0	0	27	
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Toplam	Sayı	67	13	3	83	
	%	80,7%	15,7%	3,6%	100,0%	

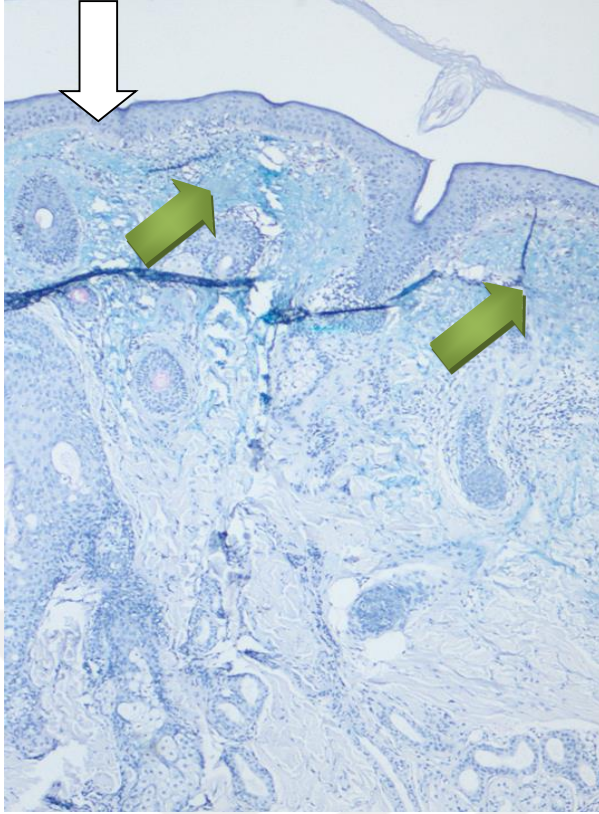
\*Diğer (2 tanesi boyun, 1 tanesi göğüs)

#### 4.4 Histolojik Bulgular

DLE vakalarımızın %85,2'sinde (n=25) intraepidermal lenfositler, %40,7'sinde (n=11) nekrotik epidermal keratinositler, %51,9'unda (n=14) folliküler plugging, %66,7'sinde (n=18) telenjiektazi, %33,3'ünde (n=9) Demodeks varlığı, %29,6'sında (n=8) ödem, %29,6'sında (n=8) spongioz, %81,5'inde (n=22) bazal vakuolar dejenerasyon, %100'ünde (n=27) münin birikimi, %81,5'inde (n=22) bazal membran kalınlaşması tespit edildi ( Şekil 4.1,4.2)(Tablo 4.5).

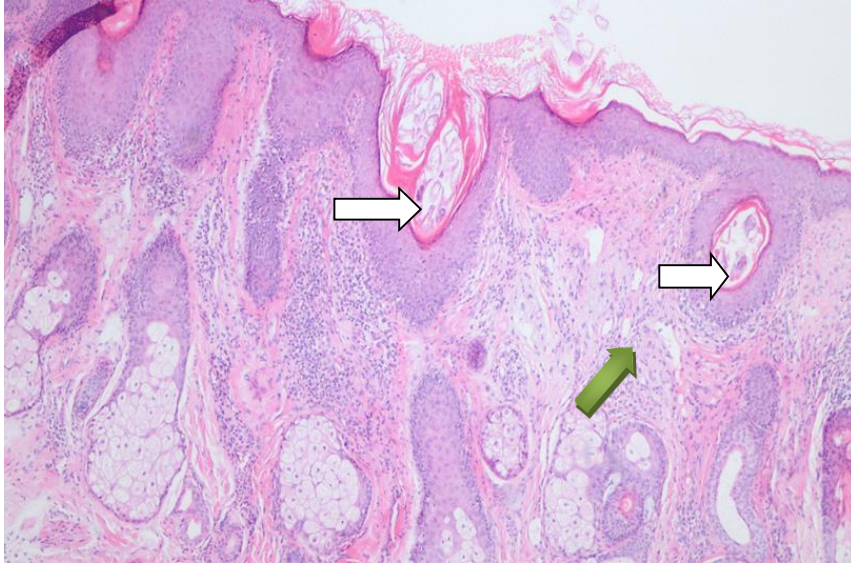


**Şekil 4.1:** DLE’de epidermiste de ekzozitoz gösteren lenfositik infiltrasyon, bazal vakuolar dejenerasyon, folliküler plugging (H&E,40X)



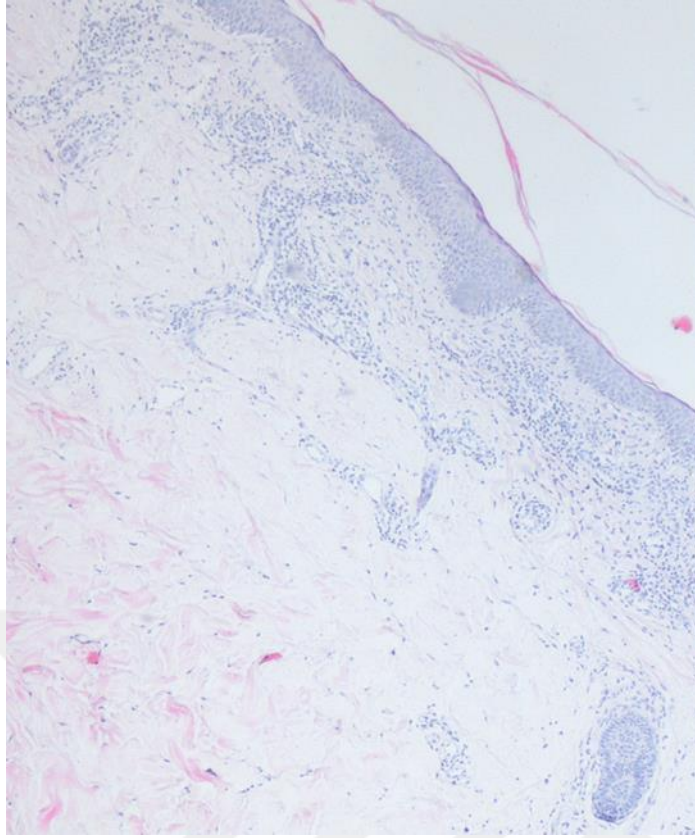
**Şekil 4.2:** DLE'de zayıf boyanmış Alcian Blue-Pas boyamada bazal membran kalınlaşması (beyaz ok), dermal müsin birikimi (yeşil oklar).(Alcian Blue-Pas,40X)

Rozasea vakalarımızın %86,2'sinde (n=25) intraepidermal lenfositler, %24,1'inde (n=7) nekrotik epidermal keratinositler, %48,3'ünde (n=14) folliküler plugging, %89,7'sinde (n=26) telenjiektazi, %72,4'ünde (n=21) Demodeks varlığı, %51,7'sinde (n=15) ödem, %34,5'inde (n=10) spongioz, %69'unda (n=20) bazal vakuolar dejenerasyon, %17,2'sinde (n=5) müsin birikimi, %34,5'inde (n=10) bazal membran kalınlaşması tespit edildi (Şekil 4.3)(Tablo 4.5).



**Şekil 4.3:** Rozasea’da follikül ağzında Demodeks paraziti (beyaz oklar), dermiste dilate vasküler yapılar (telenjiektazi)(yeşil ok)(H&E,40X)

PIE vakalarımızın %92,6’sında (n=23) intraepidermal lenfositler, %29,6’sında (n=8) nekrotik epidermal keratinositler, %11,1’inde (n=3) folliküler plugging, %85,2’sinde (n=23) telenjiektazi, %11,1’inde (n=3) Demodeks varlığı, %81,5’inde (n=22) ödem, %63’ünde (n=17) spongioz, %81,5’inde (n=22) bazal vakuolar dejenerasyon, %11,1’inde (n=3) mürin birikimi, %18,5’inde (n=5) bazal membran kalınlaşması tespit edildi (Şekil 4.4)(Tablo 4.5).



**Şekil 4.4:** PIE'de ödem, intraepidermal ve dermal lenfositler, spongioz ( H&E,40X)

Bu 3 grubun histopatolojik bulgularının karşılaştırmalı istatistiksel analizinde Ki Kare Testi uygulandı ve folliküler plugging, Demodeks varlığı, ödem, spongioz, mürin birikimi, bazal membran kalınlaşması açısından vaka grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla;  $\chi^2=11,850, p=0,003$ ;  $\chi^2=22,628, p<0,001$ ;  $\chi^2=14,734, p=0,001$ ;  $\chi^2=7,231, p=0,027$ ;  $\chi^2=55,097, p<0,001$ ;  $\chi^2=23,501, p<0,001$ ). İntraepidermal lenfositler, nekrotik epidermal keratinositler, telenjiektazi, bazal vakuolar dejenerasyon açısından vaka grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir( sırasıyla;  $\chi^2=0,827, p=0,661$ ;  $\chi^2=1,845, p=0,398$ ;  $\chi^2=5,261, p=0,072$ ;  $\chi^2=1,674, p=0,433$ )(Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Vakaların histolojik bulguları ve istatistiksel analizi

Histolojik Bulgular(Var olanlar)	DLE sayı(%) (n=27)	Rozasea sayı (yüzde) (n=29)	PIE sayı (yüzde) (n=27)	x <sup>2</sup> değeri	p*
İntraepidermal Lenfositler	25 (%85,2)	25 (%86,2)	23 (%92,6)	0,827	0,661
Nekrotik Epidermal Keratinositler	11 (%40,7)	7 (%24,1)	8 (%29,6)	1,845	0,398
Foliküler Plugging	14 (%51,9)	14 (%48,3)	3 (%11,1)	11,850	<b>0,003</b>
Telenjiektazi	18 (%66,7)	26 (%89,7)	23 (%85,2)	5,261	0,072
Demodeks Varlığı	9 (%33,3)	21 (%72,4)	3 (%11,1)	22,628	<b>&lt;0,001</b>
Ödem	8 (%29,6)	15 (51,7)	22 (%81,5)	14,734	<b>&lt;0,001</b>
Spongioz	8 (%29,6)	10 (%34,5)	17 (%63)	7,231	<b>0,027</b>
Bazal Vakuolar Dejenerasyon	22 (%81,5)	20 (%69)	22 (%81,5)	1,674	0,433
Müsin Birikimi	27 (%100)	5 (%17,2)	3 (%11,1)	55,097	<b>&lt;0,001</b>
Bazal Membran Kalınlaşması	22 (%81,5)	10 (%34,5)	5 (%18,5)	23,501	<b>&lt;0,001</b>

\*Ki Kare Testi

x<sup>2</sup>=ki kare değeri

Vaka grupları arasında anlamlı fark tespit edilen histolojik bulgular tekrar gözden geçirildiğinde;

**-Foliküler Plugging için bu anlamlı fark, PIE’de Rozasea ve DLE’ye göre folliküler pluggingin son derece az izlenmesinden oluşmaktadır (Tablo 4.6).**

**Tablo 4.6:** Folliküler Pluggingin istatistiksel analiz karşılaştırması

			PIE	Rozasea	DLE	Toplam
Folliküler Plugging	YOK	Sayı	24 <sub>a</sub>	15 <sub>b</sub>	13 <sub>b</sub>	52
		%	88,9%	51,7%	48,1%	62,7%
	VAR	Sayı	3 <sub>a</sub>	14 <sub>b</sub>	14 <sub>b</sub>	31
		%	11,1%	48,3%	51,9%	37,3%
Toplam		Sayı	27	29	27	83
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**-Demodeks varlığı için bu anlamlı fark,** Rozasea'da DLE ve PIE'ye göre Demodeks parazitinin daha fazla izlenmesinden oluşmaktadır(Tablo 4.7).

**Tablo 4.7:**Demodeks varlığının istatistiksel analiz karşılaştırması

			PIE	Rozasea	DLE	Toplam
Demodeks varlığı	YOK	Sayı	24 <sub>a</sub>	8 <sub>b</sub>	18 <sub>a</sub>	50
		%	88,9%	27,6%	66,7%	60,2%
	VAR	Sayı	3 <sub>a</sub>	21 <sub>b</sub>	9 <sub>a</sub>	33
		%	11,1%	72,4%	33,3%	39,8%
Toplam		Sayı	27	29	27	83
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**-Ödem için bu anlamlı fark,** DLE'de ödemin PIE'ye göre daha az izlenmesinden oluşmaktadır (Tablo 4.8).



**Tablo 4.8:**Ödemin istatistiksel analiz karşılaştırması

			PIE	Rozasea	DLE	Toplam
Ödem	YOK	Sayı	5 <sub>a</sub>	14 <sub>a, b</sub>	19 <sub>b</sub>	38
		%	18,5%	48,3%	70,4%	45,8%
	VAR	Sayı	22 <sub>a</sub>	15 <sub>a, b</sub>	8 <sub>b</sub>	45
		%	81,5%	51,7%	29,6%	54,2%
Toplam		Sayı	27	29	27	83
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

-**Spongioz için bu anlamlı fark**, DLE’de spongiozun PIE’ye göre daha az izlenmesinden oluşmaktadır (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9:** Spongiozun istatistiksel analiz karşılaştırması

			PIE	Rozasea	DLE	Toplam
Spongioz	YOK	Sayı	10 <sub>a</sub>	19 <sub>a, b</sub>	19 <sub>b</sub>	48
		%	37,0%	65,5%	70,4%	57,8%
	VAR	Sayı	17 <sub>a</sub>	10 <sub>a, b</sub>	8 <sub>b</sub>	35
		%	63,0%	34,5%	29,6%	42,2%
Toplam		Sayı	27	29	27	83
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

-**Müsin birikimi için bu anlamlı fark**, DLE’de dermal müsin birikiminin PIE ve Rozasea’ya göre daha fazla izlenmesinden oluşmaktadır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10:** Müsin birikiminin istatistiksel analiz karşılaştırması

			PIE	Rozasea	DLE	Toplam
Müsin birikimi	YOK	Sayı	24 <sub>a</sub>	24 <sub>a</sub>	0 <sub>b</sub>	48
		%	88,9%	82,8%	0,0%	57,8%
	VAR	Sayı	3 <sub>a</sub>	5 <sub>a</sub>	27 <sub>b</sub>	35
		%	11,1%	17,2%	100,0%	42,2%
Toplam		Sayı	27	29	27	83
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**-Bazal membran kalınlaşması için bu anlamlı fark,** DLE’de bazal membran kalınlaşmasının PIE ve Rozasea’ya göre daha fazla izlenmesinden oluşmaktadır (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11:** Bazal membran kalınlaşmasının istatistiksel analiz karşılaştırması

		PIE	Rozasea	DLE		
Bazal Membran Kalınlaşması	YOK	Sayı	22 <sub>a</sub>	19 <sub>a</sub>	5 <sub>b</sub>	46
		%	81,5%	65,5%	18,5%	55,4%
	VAR	Sayı	5 <sub>a</sub>	10 <sub>a</sub>	22 <sub>b</sub>	37
		%	18,5%	34,5%	81,5%	44,6%
Total		Sayı	27	29	27	83
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

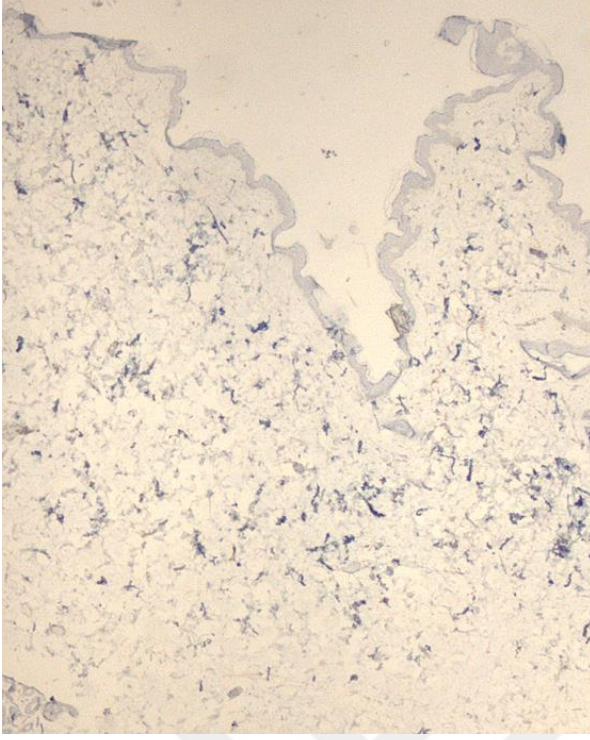
#### 4.5 İmmunhistokimyasal Bulgular

İmmunhistokimyasal çalışmada bütün vakalarda CD4, CD8 ve CD123 ekspresyonları semikantitatif ve subjektif olarak değerlendirildi.

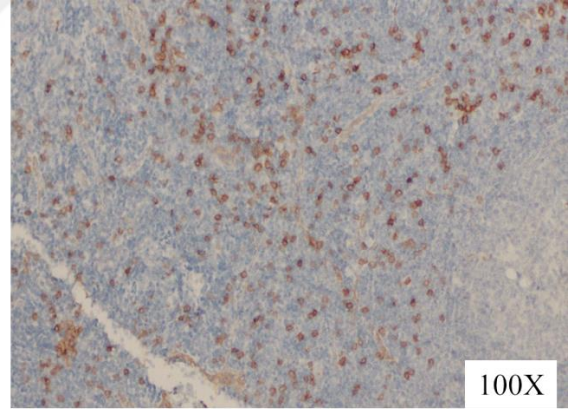
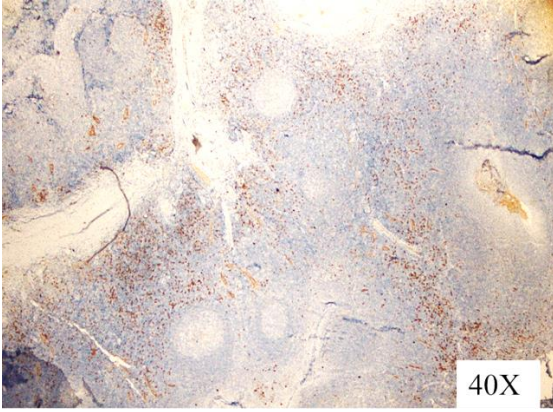
##### 4.2.1 CD123

PDH, normal deri dokusunda ve periferik non lenfoid dokularda mevcut değildir(Conrad 2009). Dolayısıyla CD123 normal deri dokusunda negatiftir veya 0’a yakın değerdedir (Vermi 2009).

Kontrol grubu olarak normal deri dokusundan ve tonsillektomi materyalinden CD123 çalışıldı. Normal deri dokusunda ekspresyon izlenmezken tonsilde reaksiyon görüldü(Şekil 4.5 ve 4.6).

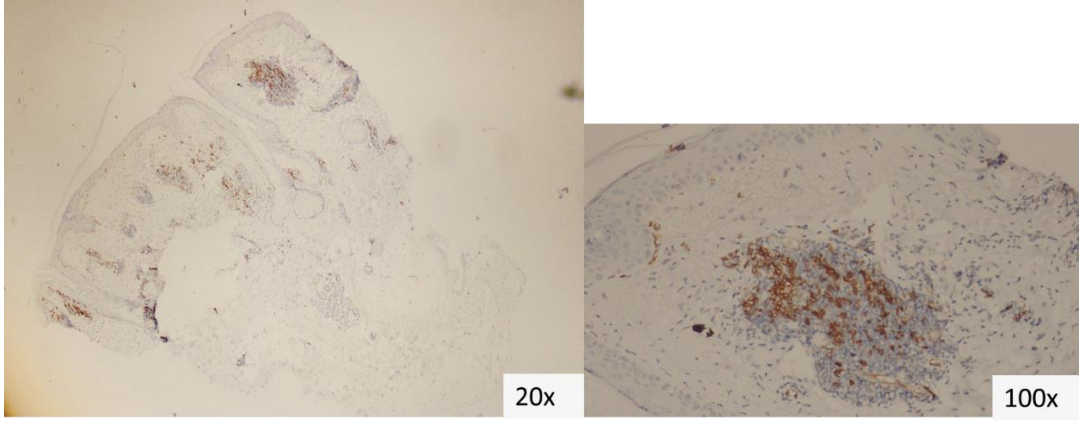


**Şekil 4.5:** Normal deri dokusunda CD123 negatifliği (20X)

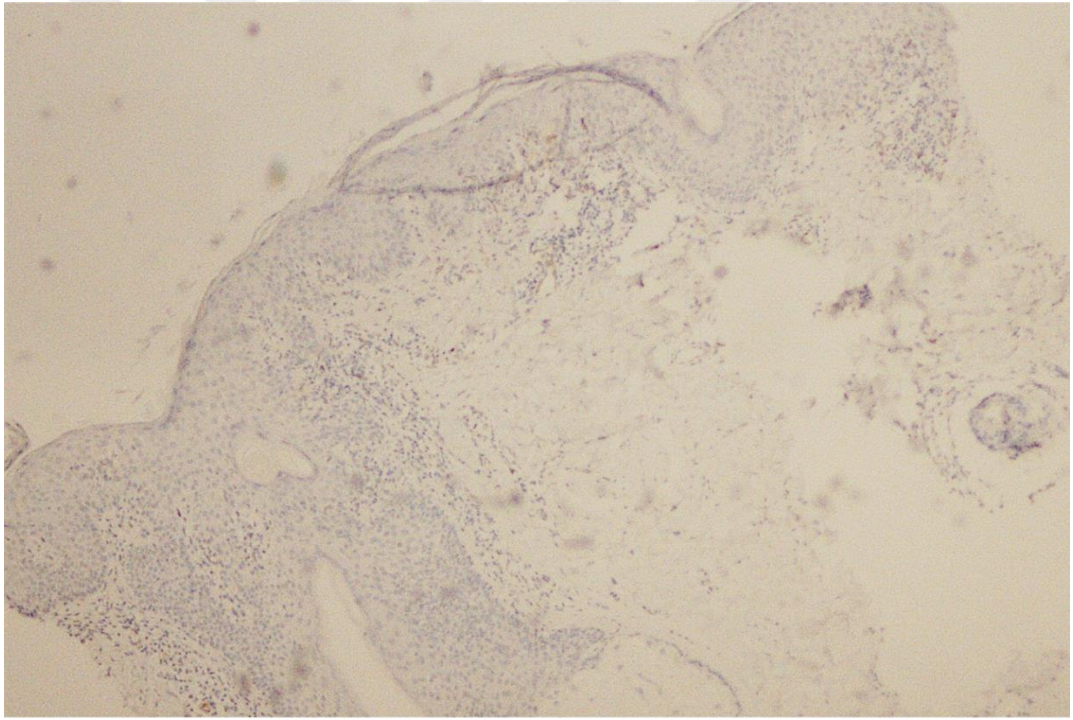


**Şekil 4.6:** Tonsilde CD123 ekspresyonu

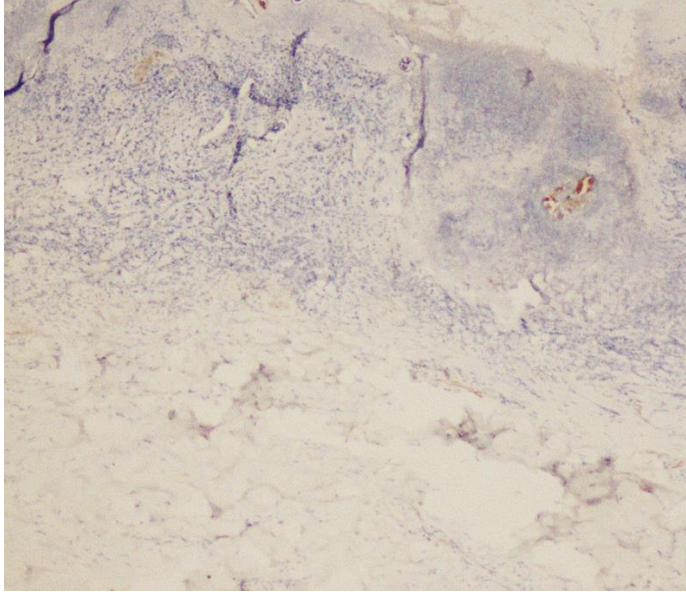
27 adet DLE, 29 adet Rozasea ve 27 adet PIE vakamızda immunhistokimyasal CD123 boyaması uygulandı. Vakalardaki CD123 oranları ortalaması ve en az CD123+ 20 hücreden oluşan grup içeren vaka sayıları belirlendi. Vakalardaki immunhistokimyasal CD123 boyanma şekilleri aşağıda belirtilmiştir (Şekil 4.7, 4.8, 4.9).



**Şekil 4.7:** DLE'de %30 oranında CD123 pozitifliği, sağda CD123+ 20'den fazla hücreden oluşan grup



**Şekil 4.8:** Rozasea'da %3 oranında CD123 pozitifliği (40X)



**Şekil 4.9:** PIE'de CD123 negatifliği (40X)

Vakalarda CD123+ plazmositoid dentritik hücre oranları ve en az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayıları belirlendi. İstatistiksel analizle karşılaştırıldı.

**CD123 Oranlarının Karşılaştırılması:** Vakalardaki CD123+ plazmositoid dentritik hücre oranları için normallik testi yapıldı. Verilerin logaritmik dönüştürülmüş şekli de dahil normal dağılıma uymadığından (Tablo 4.12) grupları istatistiksel karşılaştırmak için Kruskal Wallis nonparametrik test tercih edildi. Vakaların CD123 oranları için tanımlayıcı sonuçlar (Ortanca, minimum ve maksimum değerler) Tablo 4.13'te belirtilmiştir. Kruskal Wallis Testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda vakalar arasında CD123 oranları açısından anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,006$ )(Tablo 4.13).

**Tablo 4.12:** CD123 oranı için normallik testi

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
%CD123 ORANI	,790	83	,000

**Tablo 4.13:** Vakaların immünohistokimyasal CD123 oranları tanımlayıcı sonuçlar ve istatistiksel analiz sonuçları 1

CD123 Oranı	Median (min-max)	$\chi^2$	p*
DLE (n=27)	10 (0-40)		
Rozasea (n=29)	3 (0-30)	10,154	0,006
PIE(n=27)	4 (0-30)		

\* Kruskal Wallis Testi

Vakalarda izlenen CD123 oranları açısından bu anlamlılık değeri irdelendiğinde Rozasea ve DLE arasından kaynaklandığı (Tablo 4.14)(p=0,005) izlenmiştir. Buna göre DLE’de CD123+ plazmositoid dentritik hücre oranları Rozasea’ya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.14:** Vakalardaki CD123 oranı karşılaştırmalı istatistiksel analiz sonuçları 2

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
ROZASEA-PIE	7,174	6,397	1,122	,262	,786
ROZASEA-DLE	-20,174	6,397	-3,154	,002	,005
PIE-DLE	-13,000	6,510	-1,997	,046	,137

\* Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

**En Az CD123+ 20 Hücreli Grup İçeren Vaka Sayılarının Karşılaştırılması:** DLE vakalarının %40,7’sinde (n=11), PIE vakalarının %7,4’ünde (n=2), Rozasea vakalarının %13,8’inde (n=4) en az CD123+ 20 hücreli grup içermektedir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu 3 vakada en az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayıları açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $x^2=10,434, p=0,005$ ). Bu anlamlı farkı DLE’de PIE ve Rozasea’ya göre daha fazla en az CD123+ 20 hücreli grup içermesi oluşturmaktadır (Tablo 4.15).

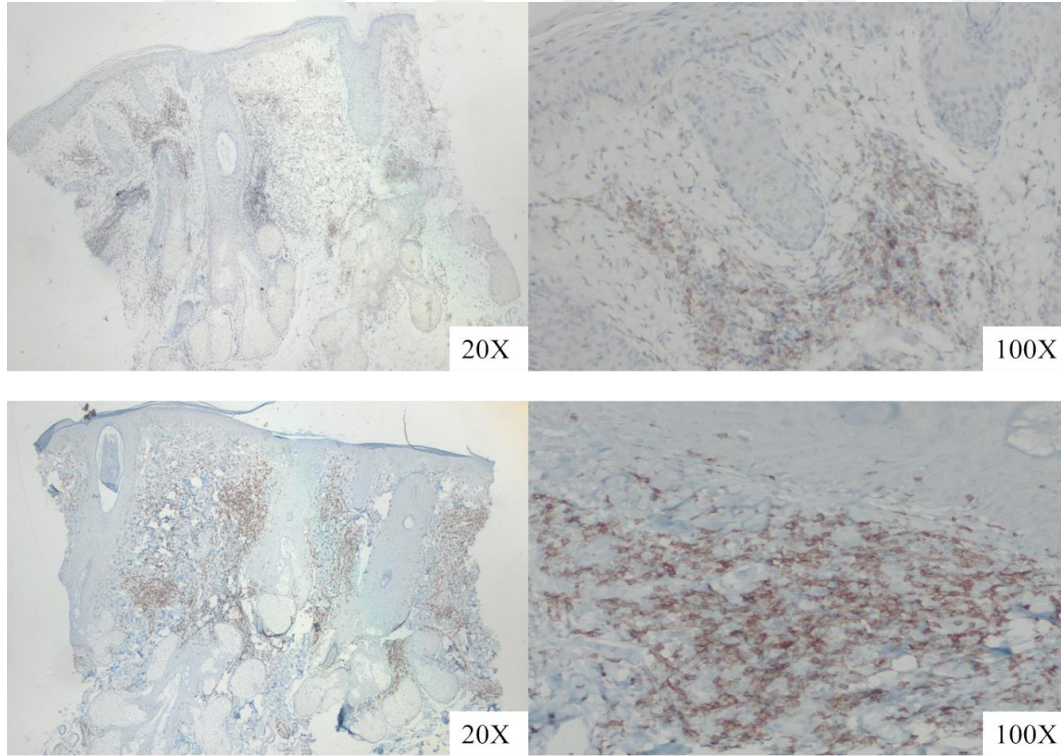
**Tablo 4.15:** En az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayılarının istatistiksel analiz karşılaştırması

		PIE	Rozase	DLE	$\chi^2$	p*
En az CD123 + 20 hücreli grup içermesi	YOK	25 <sub>a</sub> 92,6%	25 <sub>a</sub> 86,2%	16 <sub>b</sub> 59,3%	10,434	0,005
	VAR	2 <sub>a</sub> 7,4%	4 <sub>a</sub> 13,8%	11 <sub>b</sub> 40,7%		
Toplam		27 100,0%	29 100,0%	27 100,0%		

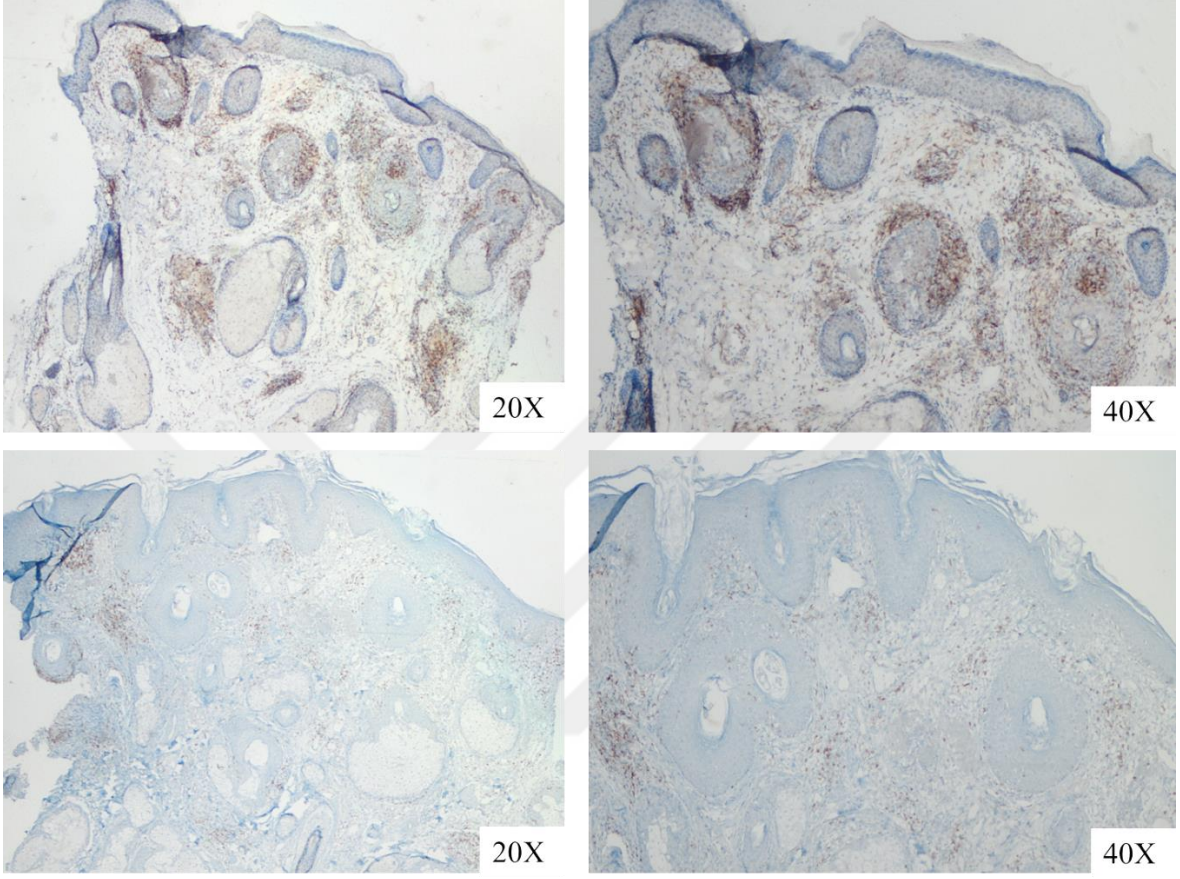
\* Ki Kare Testi

#### 4.2.2 CD4 ve CD8

27 adet DLE, 29 adet Rozasea ve 27 adet PIE vakamızda immunhistokimyasal CD4 ve CD8 boyamaları uygulandı. Vakalardaki CD4/CD8 oranları belirlendi. Vakalardaki immunhistokimyasal CD4 ve CD8 boyanma şekilleri aşağıda belirtilmiştir (Şekil 4.10, 4.11, 4.12).

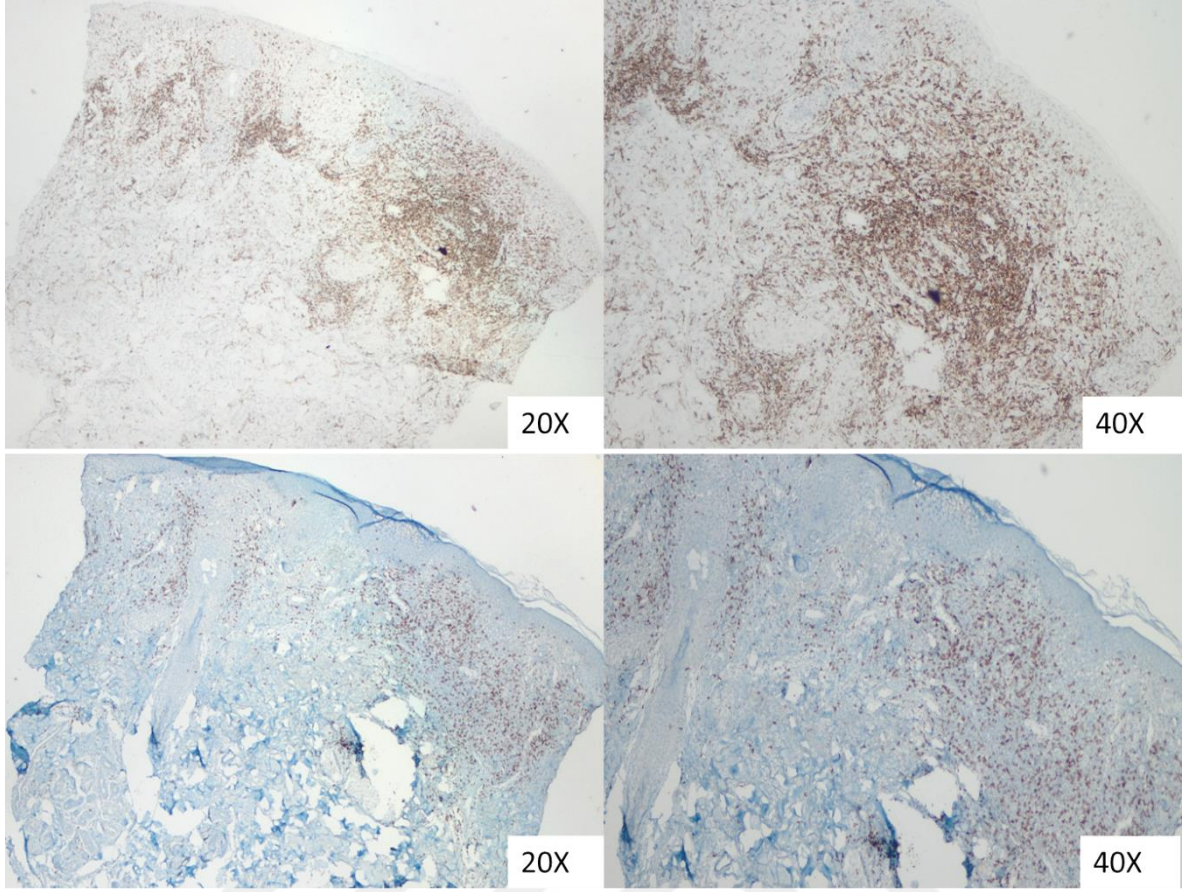


**Şekil 4.10:** DLE vakasında üstte CD4, altta CD8 ekspresyonu, CD4/CD8 oranı 0,6



**Şekil 4.11:** Rozasea vakasında üstte CD4, altta CD8 ekspresyonu,CD4/CD8 oranı 4,6





**Şekil 4.12:** PIE vakasında üstte CD4, altta CD8 ekspresyonu,CD4/CD8 oranı 3,2

CD4/CD8 oranları değerlendirmeden önce uygun test seçimi için normallik testi yapıldı. Verilerin logaritmik dönüştürülmüş hali normal dağılımı sağladığından parametrik test olan Oneway Anova Testi tercih edildi ve vakalar arasında CD4/CD8 oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $F=2,950, p=0,058$ )(Tablo 4.16).

**Tablo 4.16:** Vakaların CD4/CD8 oran ortalamaları ve karşılaştırmalı istatistiksel analiz sonuçları

	n	Ort.	SS	95% CI Ort.		F	p*
				Alt sınır	Üst sınır		
PIE	27	1,81	1,96	1,38	2,36	2,950	0,058
ROZASEA	29	2,84	2,27	2,07	3,88		
DLE	27	2,25	1,70	1,82	2,78		
Toplam	83	2,27	2,02	1,95	2,66		

\* One Way ANOVA

## 5. TARTIŞMA

Rozasea öncelikle yüz bölgesinde, akneiform inflamatuvar bir duruma yol açan hastalıktır (Elder 2009). Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen genetik eğilim, endokrin faktörler, psikolojik durum, farmakolojik etkiler, immünolojik yapı, enfeksiyöz etkenler, güneş hasarı ve beslenme alışkanlıkları gibi multifaktöryel etkenler etyolojide suçlanmaktadır (Zuber 2000-Plewing 2003). Eritem zemininde telenjektaziler, akneiform papül ve püstüller karakteristiktir (Elder 2009). Öncelikle yüzde izlediğimiz bu semptomlar burun, yanak, glabella ve çenede genellikle bilateraldir. Bizim de 29 adet Rozasea vakamızın tamamı yüz yerleşimliydi. Gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte 50 yaş üzerinde %1.2-5.4 oranda görüldüğü bildirilmektedir(Öztaş 2003). Açık tenli popülasyonlarda ise prevalansı %2-22 arasında değişmektedir(Rainer 2017). En sık 30-60 yaşları arasında kadınlarda görülmektedir(Zuber 2000). Rozasea vakalarımızda en genci 33, en yaşlısı 76 yaşında olup yaş ortalamaları 53 idi (48-58). Bulgular yaş ortalamaları açısından literatürle uyumluydu. Kadınlarda erkeklere göre 1.4 kat fazla izlenmektedir (Kyriakis 2005). Biz de de literatüre uyumlu olarak kadın/erkek oranı 1,4 olarak tespit edilmiştir.

Lupus Eritematozus, ağırlıklı olarak cildi etkileyen çok sistemli bir hastalıktır. Kutanöz Lupus Eritematozus'un etyolojisi hem genetik hem çevresel faktörleri kapsayan multifaktöryeldir. Çevresel faktörlerden bazıları ultraviyole radyasyon, ilaçlar, sigara ve virüslerdir (Mcdaniel 2019). Kutanöz Lupus'un birkaç tipi vardır (Akut Kutanöz Lupus, Subakut Kutanöz Lupus, Diskoid Lupus vb). Diskoid Lupus Eritematozus (DLE) kronik kutanöz lupus alt tiplerindendir (Mcdaniel 2019). Karakteristik olarak DLE lezyonları iyi sınırlı, eritemli, skuamli, hafif infiltrate, folliküler plugging içeren kalın diskoid formda plaklardan oluşmaktadır. Diskoid lezyonlar ağırlıklı olarak yüzde burun ve malar bölgede izlenmektedir. Ek olarak kafa derisi, kulaklar, ağız mukozası ve dudaklar da etkilenebilir (Elder 2009). 27 adet DLE vakamızın tamamı yüz yerleşimliydi. DLE 4. ve 5. dekatta sıklıkla görülür (Mcdaniel 2019). DLE vakalarımızda en genci 18, en yaşlısı 83 yaşında olup yaş ortalamaları 47 idi (40-54). Bulgular yaş ortalamaları açısından literatürle uyumluydu. 2010 yılında Bajaj ve arkadaşlarının yaptığı 110 vakalı bir çalışmada DLE kadınlarda erkeklere göre 1.9 kat fazla izlenmiştir. Bu çalışmaya göre vaka sayımızın az olmasına rağmen kadın/erkek oranı 1.7 tespit edilmiştir ve literatürle kısmen uyumludur.

PIE, ılıman bölgelerde daha sık görülür. Belirtiler tipik olarak her ilkbahar veya yazın başında, güneşli tatillerde veya eğlence amaçlı bronzlaşmadan sonra başlar ve genellikle sürekli maruz kalma ile hafifler. Lezyonlar hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir, ancak genellikle genellikle kaşıntılı, gruplanmış, eritemli veya cilt renginde seyrek olarak büyük, pürüzsüz veya pürüzlü yüzeyli plaklar halinde birleşmeyen, bazen subakut kutanöz lupus eritematozusa benzeyen papüller şeklindedir . Veziküller, büller ve papüloveziküller ile birlikte birleşik ödematöz şişlik (özellikle yüzde) ,nadiren tek başına eritem veya kaşıntı (PIE sinüs döküntüsü) meydana gelebilir(Hönigsmann-2008). Lezyonlar genellikle simetrik olarak gelişir ve cildin yalnızca güneşe maruz kalan göğüs, kol ve önkolun dış yanları, boynun alt ön yüzü, yüz gibi bölgeleri etkiler. 27 adet Polimorf Işık Erüpsiyonu vakamızın 11 tanesi (%40,7) yüz; 13 tanesi (%48,1) üst ekstremité; 2 tanesi boyun; 1 tanesi göğüs (diğer:%11,2) yerleşimlidir. Çoğunlukla (vakaların yaklaşık % 75'i) 20 ile 40 yaşlarındaki kadınlarda izlenir(Oakley 2017). PIE vakalarımızda en genci 3, en yaşlısı 80 yaşında olup yaş ortalamaları 45 idi (38-53). Bulgular yaş ortalamaları açısından literatürle kısmen uyumluydu. Boonstra ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı 110 vakalık bir çalışmada kadın/erkek oranı 2 olarak izlenmiştir. Bizde kadın/erkek oranı 1 olarak tespit edildi. Literatürle olan bu kısmen uyumsuzluk vaka sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Rozasea'da histopatolojik olarak telenjiektazi, perivasküler ve perifolliküler alanlarda sıklıkla plazma hücreleri ile birlikte lenfositik iltihabi infiltrasyon superfisial ödem ve hafif kıl follikül tutulumlarında infundibulumda spongiöz ve lenfosit ekzositozu izlenmekte iken geniş follikül tutulumlu vakalarda nötrofiller yüzeyde birikerek püstül oluşumuna neden olmaktadır. Follikül ağızlarında Demodeks paraziti izlenebilmektedir. DLE'de epidermiste hiperkeratoz, folliküler plugging, Stratum Malpighii'nin incelmeye ve düzleşmesi, bazal hücrelerin hidropik dejenerasyonu, bazal membranda kalınlaşma, tortuöz ve immün reaktan birikimleri dermiste plazmositleri de içeren lenfositik iltihabi infiltrasyon; interstisyel mün birikimi, ödem, vazodilatasyon, eritrosit ekstremitéleri mevcuttur. PIE'de ise superfisial ve bazen derin dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon, papiller dermal ödem, sıklıkla subepidermal blister mevcuttur (Elder 2009). Bu 3 vaka grubumuzun histopatolojik incelemesinde gruplar arasında intraepidermal lenfositler, nekrotik epidermal keratinositler, telenjiektazi, bazal vakuolar dejenerasyon açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bütün vakalarda değişen oranlarda bu histolojik bulgular mevcuttu. Brown ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı 27 Rozasea ve 30 kutanöz lupus eritematozus vakasını karşılaştırdığı bir çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde

intraepidermal lenfosit, nekrotik epidermal keratinosit ve telenjiektazi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmaya ek olarak bazal vakuolar dejenerasyon açısından da vakaları inceledik ve anlamlı bir fark görülmedi. Brown ve arkadaşlarının yaptığı yukardaki çalışmada anlamlı olarak tespit edilen folliküler plugging, Demodeks varlığı, müsin birikimi, bazal membran kalınlaşmasına ek olarak PIE vakası da çalışıldığından ödem ve spongiöz da bakılmış olup anlamlı bir fark tespit edilmiştir. 3 vaka üzerinde çalışıldığından bu anlamlı fark vakalar arası irdelendiğinde Demodeks varlığı Rozasea'da PIE ve DLE'ye göre, ödem ve spongiöz PIE'de DLE'ye göre, folliküler plugging DLE ve Rozasea'da PIE'ye göre, müsin birikimi ve bazal membran kalınlaşması DLE'de Rozasea ve PIE'ye göre anlamlı olarak daha fazla izlendi. Bu veriler ışığında ödem ve spongiöz daha çok PIE'yi, folliküler plugging, müsin birikimi, bazal membran kalınlaşması daha çok DLE'yi, Demodeks varlığı daha çok Rozasea'yı desteklemektedir.

Histopatolojik ayırında tespit edilen anlamlı bulgular çoğu vaka tanısında işe yarasa da histopatolojik bulguların örtüştüğü klinik korelasyonun da gerektiği olgular ile karşılaşılabilmektedir. Bu durum bizi immunohistokimyasal yönden ayırım arayışlarına yönlendirmiştir. Rozasea, DLE ve PIE için immünhistokimyasal çalışmalar kısıtlı düzeydedir. Hatta her 3 vakadan aynı anda CD4/CD8 ve CD123 oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Dermal lenfositik infiltrasyon her 3 lezyonda da izlenen bir bulgudur ve çoğunluğunu T hücreler oluşturmaktadır (Elder 2012). Yapılan bir çalışmada Lupus Eritematozus (LE) ve Rozasea'da bu lenfositik infiltrasyonlardaki CD4/CD8 oranları karşılaştırılmış kütanöz LE'de Rozasea olgularına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Brown 2014). Bizim çalışmamızda 3 vaka grubu arasında CD4/CD8 oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,058$ ). P değerinin 0.05'in hafif üstünde olması dikkati çekti. CD4/CD8 oranları semikantitatif ve subjektif olarak değerlendirildiğinden, olgu sayısının sınırlı olmasından vaka grupları arasındaki karşılaştırmanın daha geniş vaka serileriyle yeni çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Plazmositoid dentritik hücreler (PDH) ise interferon- $\alpha$ - $\beta$  üreten ve otoimmün hastalıklarda (özellikle LE'da) önemli rol oynayan dentritik hücre alt tipidir. Ancak plazma hücre morfolojisi gösterir (Conrad 2009). PDH ürettikleri interferon ile IL3R eksprese eder. CD123 antijeni IL3R'nin alfa subuniti olup plazmositoid dentritik hücrelerde reaksiyon verirler (Novak 2010).Normal cilt biyopsilerinde boyanmazken LE vakalarında ekspresyon

gösterdiği gözlenmiştir (Vermi 2009). Yukarıda belirtilen çalışmada CD4/CD8 oranı ile birlikte CD123 oranları da LE ve Rozasea vakalarında çalışılmış LE'nin Rozasea'ya göre CD123 pozitif PDH oranı daha yüksek bulunmuştur (Brown 2014).9 vakalık başka bir çalışmada PIE'nin CD68+/CD123+ PDH içermediği ve LE'den ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (Wackernagel 2007). Bizim çalışmamızda CD123 oranları açısından bu üç vaka grubu arasında anlamlı fark tespit edildi Vakalarda izlenen CD123 oranları açısından bu anlamlılık değeri Rozasea ve DLE arasından kaynaklandığı izlendi. Buna göre DLE'de CD123+ plazmositoid dentritik hücre oranları Rozasea'ya göre Brown ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bir şekilde anlamlı derecede yüksek bulundu. Wackernagel ve arkadaşlarının 2007 de yaptığı PIE'den 9, kutanöz LE'den 11 vakalı çalışmada CD68 ve CD123 boyamaları aynı anda çalışılmış ve hem CD68 hem de CD123'ün pozitif olduğu vaka sayıları açısından DLE'de fazla olmak üzere anlamlı fark tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda izlenen anlamlı fark DLE ile Rozasea arasındadır. PIE için bir fark tespit edilmemiştir. Wackernagel ve arkadaşları aynı anda CD68 ve CD123 pozitif vaka sayılarını incelediğinden ve sadece PIE'den 9, LE'den 11 vaka üzerinde çalıştıklarından (bizde PIE:n=27, DLE:n=27'dir), sadece DLE değil diğer kutanöz LE varyantlarını da dahil ettiklerinden bizden farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir. Aynı zamanda PIE'nin erken ve geç lezyonlarında CD123+ PDH oranlarının da değişebilmesi muhtemeldir. Daha fazla vaka üzerinde, mümkünse aynı evredeki lezyonlar üzerinde bir çalışmada PIE için bu anlamlılık değerinin değişebileceği muhtemeldir.

Vakalar aynı zamanda CD123 oranları ile beraber en az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayıları açısından da karşılaştırıldı ve anlamlı fark tespit edildi. Bu anlamlı farkı DLE'de PIE ve Rozasea'ya göre daha fazla en az CD123+ 20 hücreli grup içermesi oluşturmaktadır. DLE ve Rozasea için Brown ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bulgu tespit edilmiştir. CD123 oranlarında fark sadece DLE ve Rozasea arasında tespit edilirken en az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayıları açısından DLE hem PIE hem de Rozasea'dan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum daha fazla vaka üzerinde yapılan yeni çalışmalarda CD123 oranları açısından da DLE ve PIE arasında fark elde edilebileceğini akla getirmektedir.

Literatür taramamızda her üç lezyonun CD4 ve CD8 lenfositler ve PDH oranları açısından birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma ile her üç lezyonda immünohistokimyasal olarak CD123 oranı ile PDH varlığının ve lenfositlerdeki CD4/CD8 oranlarının karşılaştırılması, böylece doğru tanıya ulaşmada

immünohistokimyanın katkısının araştırılması ve literatüre katkı sağlanması amaçladık. Bu amaç doğrultusunda çalışmamız ile DLE, PIE ve Rozasea vakalarında histopatolojik ayırımıda folliküler plugging, Demodeks varlığı, ödem, spongioz, mûsin birikimi, bazal membran kalınlaşması gibi histolojik bulgular vurgulanmıştır. Aynı zamanda özellikle histopatolojik ayırımıda zorlandığımız vakalarda immunhistokimyasal bulgulardan CD123 oranının DLE ile Rozasea ayırımıda bir seçenek olarak kullanılabileceği yine en az CD123+ 20 hücreli grup içerip içermemesi DLE'yi PIE ve Rozasea'dan ayırımıda kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızın zayıf yönleri; olgularımızın sınırlı sayıda olması, histopatolojik bulgular ve immunhistokimyasal çalışmada bütün vakalarda CD4, CD8 ve CD123 ekspresyonlarının semikantitatif ve subjektif olarak tek gözlemci tarafından değerlendirilmesidir. Geniş serilerle ve birden çok gözlemci ile yapılacak araştırmalar, bu konuda literatüre daha çok katkıda bulunacaktır.

## 6. SONUÇLAR

- Toplam vaka sayısı DLE’de 27 adet , PIE’de 27 adet ve Rozasea’da 29 adet olarak belirlendi.
- Yaş ortalamaları DLE’de 47,30;PIE’de 45,96;Rozasea’da ise 53,41’dir. Vakalar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (  $p=0,201$ ).
- Rozasea vakalarımızın %58.6’sı kadın (n=17), %41.4’ü erkek (n=12); DLE vakalarımızın %63’ü kadın (n=17), %37’si erkek (n=10); PIE vakalarımızın %51.9’u kadın (n=14), %48.1’i erkek (n=13) olup kadın erkek oranları DLE’de 1,7; PIE’de 1; Rozasea’da 1,4 şeklinde izlendi.
- Rozasea’da ve DLE’de vakaların hepsi (%100) yüz yerleşimliken; PIE’de 11 tanesi (%40,7) yüz; 13 tanesi (%48,1) üst ekstremitelerde; 2 tanesi boyun; 1 tanesi göğüs yerleşimlidir
- DLE vakalarımızın %85.2’sinde (n=25) intraepidermal lenfositler, %40,7’sinde (n=11) nekrotik epidermal keratinositler, %66,7’sinde (n=18) telenjiektazi, %81,5’inde (n=22) bazal vakuolar dejenerasyon; PIE vakalarımızın %92,6’sında (n=23) intraepidermal lenfositler, %29,6’sında (n=8) nekrotik epidermal keratinositler, %89,7’sinde (n=26) telenjiektazi, %69’unda (n=20) bazal vakuolar dejenerasyon; PIE vakalarımızın %92,6’sında (n=23) intraepidermal lenfositler, %29,6’sında (n=8) nekrotik epidermal keratinositler, %85,2’sinde (n=23) telenjiektazi, %81,5’inde (n=22) bazal vakuolar dejenerasyon izlendi. İntraepidermal lenfositler, nekrotik epidermal keratinositler, telenjiektazi, bazal vakuolar dejenerasyon açısından vaka grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi( sırasıyla;  $p=0,661$ ;  $p=0,398$ ;  $p=0,072$ ;  $p=0,433$ )
- Folliküler plugging DLE vakalarımızın %51,9’unda (n=14), Rozasea vakalarımızın %48,3’ünde (n=14), PIE vakalarımızın %11,1’inde (n=3) izlendi. Vaka grupları arasında folliküler plugging açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0,003$ ). Folliküler Plugging için bu anlamlı fark, PIE’de Rozasea ve DLE’ye göre folliküler pluggingin son derece az izlenmesinden oluşmaktadır.
- Demodeks varlığı DLE vakalarımızın %33,3’ünde (n=9), Rozasea vakalarımızın %72,4’ünde (n=21), PIE vakalarımızın %11,1’inde (n=3) izlendi. Vaka grupları arasında Demodeks varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0,001$ ). Demodeks varlığı için bu anlamlı fark, Rozasea’da DLE ve PIE’ye göre Demodeks parazitinin daha fazla izlenmesinden oluşmaktadır

- Ödem DLE vakalarımızın %29,6'sında (n=8), Rozasea vakalarımızın %51,7'sinde (n=15), PIE vakalarımızın %81,5'inde (n=22) izlendi. Vaka grupları arasında ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Ödem için bu anlamlı fark, DLE'de ödemin PIE'ye göre daha az izlenmesinden oluşmaktadır.
- Spongioz DLE vakalarımızın %29,6'sında (n=8), Rozasea vakalarımızın %34,5'inde (n=10), PIE vakalarımızın %63'ünde (n=17) izlendi. Vaka grupları arasında spongioz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p = 0,027$ ). Spongioz için bu anlamlı fark, DLE'de spongiozun PIE'ye göre daha az izlenmesinden oluşmaktadır.
- Müsin birikimi DLE vakalarımızın %100'ünde (n=27), Rozasea vakalarımızın %17,2'sinde (n=5), PIE vakalarımızın %11,1'inde (n=3) izlendi. Vaka grupları arasında müsin birikimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Müsin birikimi için bu anlamlı fark, DLE'de dermal müsin birikiminin PIE ve Rozasea'ya göre daha fazla izlenmesinden oluşmaktadır.
- Bazal membran kalınlaşması DLE vakalarımızın %81,5'inde (n=22), Rozasea vakalarımızın %34,5'inde (n=10), PIE vakalarımızın %18,5'inde (n=5) izlendi. Vaka grupları arasında bazal membran kalınlaşması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Bazal membran kalınlaşması için bu anlamlı fark, DLE'de bazal membran kalınlaşmasının PIE ve Rozasea'ya göre daha fazla izlenmesinden oluşmaktadır.
- CD123 oranları açısından vaka grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p = 0,006$ ). Vakalarda izlenen CD123 oranları açısından bu anlamlılık değeri Rozasea ve DLE arasından kaynaklandığı ( $p = 0,005$ ) izlendi. Buna göre DLE'de CD123+ plazmositoid dentritik hücre oranları Rozasea'ya göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
- DLE vakalarının %40,7'sinde (n=11), PIE vakalarının %7,4'ünde (n=2), Rozasea vakalarının %13,8'inde (n=4) en az CD123+ 20 hücreli grup içermektedir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu 3 vakada en az CD123+ 20 hücreli grup içeren vaka sayıları açısından anlamlı bir fark tespit edildi ( $p = 0,005$ ). Bu anlamlı farkı DLE'de PIE ve Rozasea'ya göre daha fazla en az CD123+ 20 hücreli grup içermesi oluşturmaktadır.
- CD4/CD8 oranları açısından vaka grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p = 0,058$ ). P değerinin 0.05'in hafif üstünde olması dikkati çekti.



CD4/CD8 oranlarının vaka grupları arasındaki karşılaştırmanın daha geniş vaka serileriyle yeni çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği düşünöldü.



## 7. KAYNAKLAR

- ARICAN, Özer. "Rozaseada etyopatogenez, tanı ve tedavi." Genel Tıp Dergisi 15.1 (2005): 35-41.
- Bajaj, Doulat Rai, Bikha Ram Devrajani, and Bhajan Lal Matlani. "Discoid lupus erythematosus: a profile." J Coll Physicians Surg Pak 20.6 (2010): 361-4.
- Bhushan, Reema, et al. "Direct Immunofluorescence Study in Discoid Lupus Erythematosus." World Journal of Pathology 6.10 (2017).
- Boonstra, Heleen E., et al. "Polymorphous light eruption: A clinical, photobiologic, and follow-up study of 110 patients." Journal of the American Academy of Dermatology 42.2 (2000): 199-207.
- Brown, Theodore T., et al. "Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: Histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells." Journal of the American Academy of Dermatology 71.1 2014.p.100-107.
- Busam K.J.2016.Dermatopathology(2.Basım).USA:Elsevier Inc.
- Conrad, Curdin, Stephan Meller, and Michel Gilliet. "Plasmacytoid dendritic cells in the skin: to sense or not to sense nucleic acids." Seminars in immunology. Vol. 21. No. 3. Academic Press, 2009.
- Cribier, B. "Rosacea under the microscope: characteristic histological findings." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 27.11 (2013): 1336-1343.
- Elder, David E., et al. Atlas and synopsis of Lever's histopathology of the skin. Lippincott Williams & Wilkins, 2012
- Elder,D.E.2009.Lever's Histopathology of the skin (10.Basım).USA:Lippincott Williams & Wilkins.
- Eroschenko Viktor, P. "Atlas Histologi Difiore." 2008.p.185-202.
- Fening, Katherine, Viswas Parekh, and Kristopher McKay. "CD123 immunohistochemistry for plasmacytoid dendritic cells is useful in the diagnosis of scarring alopecia." Journal of cutaneous pathology 43.8 (2016): 643-648.
- Fuchs, Elaine. "Skin stem cells: rising to the surface." The Journal of cell biology 180.2 (2008): 273-284.
- Georgala, S., et al. "Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea." Journal of the European Academy of dermatology and Venereology 15.5 (2001): 441-444.

- Gruber-Wackernagel, Alexandra, Scott N. Byrne, and Peter Wolf. "Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis." *Dermatologic clinics* 32.3 (2014): 315-334.
- Hoang-Xuan, Thanh, et al. "Ocular rosacea: a histologic and immunopathologic study." *Ophthalmology* 97.11 (1990): 1468-1475.
- Hönigsmann, Herbert. "Polymorphous light eruption." *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 24.3 (2008): 155-161.
- Junqueira, Luiz Carlos Uchôa, et al. *Temel histoloji: text & atlas. Nobel Tıp Kitabevleri, 2009 .p.360-372.*
- Kumar, Vinay et al. 'Robbins Basic Pathology,8th Edition.' Saunders Elsevier 2007.
- Kyriakis, Kyriakos P., et al. "Epidemiologic aspects of rosacea." *Journal of the American Academy of Dermatology* 53.5 (2005): 918-919.
- Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 1969;100:683.
- McDaniel, Brianna, and Laura S. Tanner. "Discoid Lupus Erythematosus." StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2019.
- Mckee,P.H.2005.Pathology of the skin with clinical correlations (3.Basım).USA:Elsevier Limited.
- Mckee,P.H.2020.Pathology of the skin with clinical correlations (5.Basım).USA:Elsevier Limited.
- Novak, Natalija, and Donald YM Leung. "Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis." *Pediatric allergy: Principles and practice.* WB Saunders, 2010. 552-563.
- Oakley, Amanda M., and Michael L. Ramsey. "Polymorphic Light Eruption." (2017).
- Öztaş MO, Balk M, Ögüş E, Bozkurt M, Ögüş IH, Özer N. The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:188-92.
- Plewing G, Jansen T. Rosacea. İçinde: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (editörler). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Vol: I, 6th ed.* McGraw-Hill Inc, USA, 2003, p:688-96.
- Rainer, Barbara M., Sewon Kang, and Anna L. Chien. "Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment." *Dermato-endocrinology* 9.1 (2017): e1361574.
- Rivero, Alexis Lara, and Margot Whitfeld. "An update on the treatment of rosacea." *Australian prescriber* 41.1 (2018): 20.
- Sabat, Robert, et al. "T cell pathology in skin inflammation." *Seminars in Immunopathology.* Vol. 41. No. 3. Springer Berlin Heidelberg, 2019.

Vermi, William, et al. "Cutaneous distribution of plasmacytoid dendritic cells in lupus erythematosus. Selective tropism at the site of epithelial apoptotic damage." *Immunobiology* 214.9-10 (2009): 877-886.

Wackernagel, Alexandra, et al. "Plasmacytoid dendritic cells are absent in skin lesions of polymorphic light eruption." *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 23.1 (2007): 24-28.

Wenzel, J., et al. "Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA." *British journal of dermatology* 153.5 (2005): 1011-1015.

Yousef, Hani, Mandy Alhajj, and Sandeep Sharma. "Anatomy, skin (integument), epidermis." (2019).

Zuber TJ. Rosacea. *Dermatology* 2000;27:309-18.

