



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSÖRİAZİFORM DERMATİTLERİN HİSTOPATOLOJİK
AYIRICI TANISINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK GLUT-1, Ki-67 VE PCNA
ANTİKORLARININ KULLANIMI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali MIZRAK

KAYSERİ-2019



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSÖRIAZİFORM DERMATİTLERİN HİSTOPATOLOJİK
AYIRICI TANISINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK GLUT-1, Ki-67 VE PCNA ANTİKORLARININ
KULLANIMI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali MIZRAK

**Danışman
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ**

**Bu çalışma TTU-2017-7835 nolu proje olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2019

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Tahir Ercan PATIROĞLU, Prof. Dr. Turhan ÖKTEN, Prof. Dr. Süleyman BALKANLI, Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK, Prof. Dr. Özlem CANÖZ, Prof. Dr. Hülya AKGÜN ve Prof. Dr. Kemal DENİZ'e,

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında tecrübe ve bilgilerini esirgemeyen, anlayış ve sabırla her konuda yardımcı olan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Olgun KONTAŞ'a ve tez sürecinde yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Salih Levent ÇINAR ve Doç. Dr. Hatice KARAMAN'a

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım, Dr. Fatoş TEKELİOĞLU, Dr. Melike ORDU, Dr. Sinan NAZLIM, Dr. Sıraç ERTEN, Dr. Serdal Sadet ÖZCAN, Dr. Leymune Yılmaz, Dr. Gülşah ÇUBUKÇU, Dr. Seçil BARATALI, Dr. Seher DARAKCI, Dr. Özlem KARA, Dr. Meral Filiz TAŞTEKİN, Dr. Büşra EKİNCİ, Dr. Nahit TOPALOĞLU, Dr. Kevser SAKARYA, Dr. Zekiye Cansu MEZDEĞİ, Dr. Şehide GÜLER ve birlikte çalışmanın nasip olmadığı Dr. Ebru AKAY ve Dr. Ganime ÇOBAN'a,

Tezimin hazırlanmasında katkısı olan patoloji çalışanları Evren KABUKCU, Şerife ULUDAĞ, Gülay BOLAT, Bilal SERPİL, Enes MUTLU, Soner DEMİRPOLAT, Sezin OK, Münevver BARAN, Zeynep DOĞMUŞ ve Mustafa DURSUN'a,

Sekreterlerimiz Aynur SOYTÜRK, Ümran BİÇER, Zilfi ÖZHAN, Fatma SİTTİ, Figen KAYA, Eda İPEK, Emine YILMAZ'a,

Biyologlarımız Levent GÖRÜR ve Aysel CÖMERTMAN'a,

Bölüm çalışanlarımız Cemal YILMAZ, Hatice ÖZDEMİR, Alper AKÇAKAYA'ya

Her zaman desteklerini hissettiğim, annem Hayriye MIZRAK, kardeşim Özlem MIZRAK, abim Ahmet MIZRAK, yengem Arzu MIZRAK ve yeğenim Murat Eymen MIZRAK'a ve özlemini her an hissettiğim babam Murat MIZRAK'a

Sonsuz teşekkürler...

Ali MIZRAK

Kayseri, 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
RESİMLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DERİNİN EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.1.1. Derinin Embriyolojisi	3
2.1.2. Derinin Histolojisi.....	4
2.2. PSÖRIAZİS	5
2.2.1.Epidemiyoloji.....	5
2.2.2.Etyoloji.....	5
2.2.3.Patogenez	5
2.2.3.1.İmmun Sistem	5
2.2.3.2.Epidermal hücre döngü kinetiği	6
2.2.3.3.Keratinosit diferansiyasyonu.....	7
2.2.3.4. Histolojik bulgular	7
2.2.3.5.Elektron mikroskopi.....	8
2.3. KONTAKT DERMATİT	9
2.3.1. Allerjik Kontakt Dermatit	9
2.3.2.İrritan Kontakt Dermatit	9
2.3.3.Kontakt Dermatitte Görülen Histolojik Bulgular	10
2.4.GLUT-1	11
2.5.Ki-67.....	11
2.6.PCNA (Proliferating cell nuclear antigen)	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi	13
3.2. Histolojik Bulguların Değerlendirilmesi	13
3.3. İmmünohistokimyasal Çalışma	15

3.3.1. GLUT-1 Boyanmasının Değerlendirilmesi	15
3.3.2. Ki-67 Boyanmasının Değerlendirilmesi	15
3.3.3. PCNA Boyanmasının Değerlendirilmesi.....	16
3.4. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi	17
4.2. Histolojik Verilerin Değerlendirilmesi.....	17
4.2.1.Hiperkeratozun Değerlendirilmesi.....	18
4.2.2.Parakeratozun Değerlendirilmesi.....	18
4.2.3.Akantozun Değerlendirilmesi	19
4.2.4.Granüler Tabakanın Değerlendirilmesi	19
4.2.6.Bazal Hücre Vakuolizasyonun Değerlendirilmesi.....	20
4.2.7.Ekzositozun Değerlendirilmesi.....	20
4.2.8.Epidermal Ödemin Değerlendirilmesi	20
4.2.9.Suprapapiler Epidermal İncelmenin Değerlendirilmesi	21
4.2.10.İltihabi Yanıtın Değerlendirilmesi	21
4.2.11.Mitozun Değerlendirilmesi	22
4.2.12.Yüzeyel Kapillerlerin Değerlendirilmesi.....	23
4.2.13.Munro Mikroapsesi.....	23
4.2.14.Kogoj'un Spongiform Püstülü	23
4.3. İmmünohistokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi	26
4.3.1. GLUT-1 Boyanmasının Değerlendirilmesi	26
4.3.2. Ki-67 Boyanmasının Değerlendirilmesi	27
4.3.3. PCNA Boyanmasının Değerlendirilmesi.....	28
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR	40
ONAY	46

KISALTMALAR LİSTESİ

CD	: Cluster of differentiation
GLUT-1	: Glucose transporter-1
IL	: İnterlökin
İHK	: İmmünohistokimya
CK	: Sitokeratin
LFA-1	: Leukocyte function associated antigen-1
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen
TNF-α	: Tumor necrosis factor- α
γ-IFN	: Gamma-interferon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Vakaların yaş ve cinsiyet dağılımı	17
Tablo 2. Histopatolojik verilerin karşılaştırılması.....	25
Tablo 3. İmmünohistokimyasal özelliklerin karşılaştırılması	29



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.	Hiperkeratoz ve parakeratozun değerlendirilmesi. A: Hafif hiperkeratoz ve fokal parakeratoz gösteren deri biyopsisi B: Şiddetli hiperkeratoz ve yaygın parakeratoz gösteren deri biyopsisi (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).....	18
Resim 2.	Granüler tabanın incelenmesi. Normal (A), kaybolmuş (B) veya artmış (C) olabilir. (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).	19
Resim 3.	Kontakt dermatit vakasında nekrotik keratinosit (Hematoksilen ve eozin; x400 büyütme).	20
Resim 4.	Kontakt dermatit tanısı alan iki vakada hafif spongioz (A) ve şiddetli spongioz (B) gösteren deri biyopsileri (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).	21
Resim 5.	Eozinofilden zengin inflamasyon (A) ve lenfositten zengin inflamasyon (B) (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).	22
Resim 6.	Bazal tabakada mitoz gösteren deri biyopsisi (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).	22
Resim 7.	Suprapapiller epidermiste incelmeye yüzeyel kapillerlerde belirgin artış gösteren deri biyopsisi (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).	23
Resim 8.	Munro mikroapsesi (A) ve Kogoj'un spongiform püstülü (B) (Hematoksilen ve eozin; x400 büyütme).	24
Resim 9.	GLUT-1 ile tüm epidermiste kuvvetli (A) ve tüm epidermiste zayıf (B) boyanma gösteren deri biyopsileri.....	26
Resim 10.	GLUT-1 yaygınlığının değerlendirilmesi. Suprapapiller fokal boyanma (A) ve bazal tabakada boyanma gösteren (B) deri biyopsileri	27
Resim 11.	Ki-67 değerlendirmesi koyu boyanma (A) ve bazal tabakada seyrek boyanma gösteren (B) deri biyopsileri.....	28

**PSÖRİAZİFORM DERMATİTLERİN HİSTOPATOLOJİK
AYIRICI TANISINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
GLUT-1, Ki-67 VE PCNA ANTİKORLARININ
KULLANIMI**

ÖZET

Amaç: Psöriazis toplumların %1-2'sini etkileyen kronik bir dermatozudur. Sıklıkla dirsekler, saçlı deri, lumbosakral bölge, intergluteal sulkus ve glans penis etkilenir. Psöriazis vulgarisin klasik deri lezyonu, hastaların %85-90'ında gelişen yüzeysel kabarıklık, keskin sınırlı, gümüşü bir skuam şeklinde olur. Histopatolojik incelemede, belirgin epidermal kalınlaşma, retelerin düzenli biçimde uzaması, granüler tabakanın kaybı, suprapapiller epidermisin incilmesi, parakeratoz, Kogoj'un spongiform mikropüstülleri ve Munro mikroapseleri klasik mikroskopik özellikleridir.

Kontakt dermatitler, spongiotik dermatozların önemli bir kısmını oluşturur. Allerjik kontakt dermatit ve irritan kontakt dermatit toplumda sık görülen formlarıdır. Her ikisinde de erken dönemlerinde spongiyoz, spongiotik veziküller, lenfosit, makrofaj ve Langerhans hücrelerinden oluşan yoğun inflamasyon ve eozinofil varlığı dikkati çeker. Erken lezyonlar bahsedilen özelliklerle tanınırken, uzun süreli lezyonlarda spongiyoz azalır ve psöriaziform epidermal hiperplazi gelişir. Bu dönemlerde psöriazisten ayrımı zor olabilir.

Pek çok dermatolojik hastalıkta immünohistokimyasal antikorların ayırıcı tanıya yardımcı olabileceği bilinmektedir. Psöriazis ve kontakt dermatiti güvenilir biçimde ayırabilen immünohistokimyasal bir belirteç olmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada glukoz transferinde rol alan GLUT-1, hücre proliferasyonu gösteren Ki-67 ve PCNA immünohistokimyasal antikorlarının bu amaçla kullanılabilirliği araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012-2017 yılları arasında kontakt dermatit ve psöriazis tanısı almış hastaların lezyonlu parafin blokları, kontrol grubu olarak 2016-2017 yılları arasında redüksiyon mamoplasti materyallerindeki deri dokuları kullanıldı. Hematoksilen eosin boyalı kesitlerde tanıda kullanılan histopatolojik bulgular kaydedildi. Parafin bloklardan

elde edilen kesitlere GLUT-1, PCNA ve Ki-67 antikorları immünohistokimyasal yöntemlerle boyandı. Çıkan sonuçlar SPSS 15 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Hiperkeratozun varlığı ve şiddeti, akantozun varlığı ve düzenli olup olmaması, granüler tabakada azalma olup olmaması, bazal hücre vakuolizasyonunun varlığı, suprapapiller epidermal incelleme ve iltihabi hücrelerin çeşitliliği, psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösteriyordu. Kogoj'un spongiform püstülü ve Munro mikroapsesi psöriazis vakaları için en önemli bulgu idi. Mitoz sayısı, lenfosit egzositozu, intrasellüler ödem ve spongioz ile nekrotik keratinosit sayısı açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında Ki-67 ve PCNA boyanmaları açısından fark bulunamadı. GLUT-1 yaygınlığı da benzerdi ancak GLUT-1 şiddeti açısından gruplar arasında fark vardı. GLUT-1 ile orta şiddette boyanan vaka yüzdesi psöriazis grubunda fazla iken, şiddetli boyanma yüzdesi kontakt dermatit grubunda daha fazla idi.

Sonuç: Bu çalışmada Glut-1 şiddetinin psöriazis ve kontakt dermatit ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği bulunmuştur. Glut-1 ile şiddetli boyanma kontakt dermatiti desteklemektedir. Glut-1 yaygınlığı, Ki- 67 ve PCNA boyanma özellikleri ise bu ayırıcıda yararlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ayrıca histolojik bulgular irdelenmiştir ve çok sayıda histolojik bulgunun istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde kontakt dermatit ile psöriazis ayırımında yol gösterici olabileceği bulunmuştur.

**THE USE OF GLUT-1, K-67 AND PCNA ANTIBODIES AS
IMMUNOHISTOCHEMICAL SUBSTANCE IN THE HISTOPATHOLOGICAL
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PSORIASIFORM DERMATITIS**

ABSTRACT

Objectives: Psoriasis is a chronic dermatosis affecting 1-2% of the populations. Frequently affected areas are elbows, scalp, lumbosacral region, intergluteal sulcus and glans penis. The classic skin lesion of psoriasis vulgaris is a silvery, scaly, well demarcated lesion that founds 85-90% of patients. In the histopathological examination, prominent epidermal thickening, regular extension of the rete ridges, loss of the granular layer, suprapapillary epidermis thinning, parakeratosis, spongioform micropustules and Munro microabscess are classical microscopic features.

Contact dermatitis is an important part of spongiotic dermatoses. Allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis are common forms in society. In the early stages, intense inflammation and eosinophilia consisting of spongiosis, spongiotic vesicles, lymphocytes, macrophages and Langerhan's cells are noticed. While early lesions are characterized by the mentioned features, spongiosis reduced in long-term lesions and psoriasiform epidermal hyperplasia develops. At this period of illness histopathologically it may be difficult to distinguish chronic allergic contact dermatitis from psoriasis.

It is known that immunohistochemical antibodies in many dermatological diseases may be helpful in differential diagnosis. While not a reliable immunohistochemical marker found for distinguishing psoriasis and contact dermatitis, studies on this subject continue. In this study, we aimed to investigate the usefulness of GLUT-1, Ki-67 and PCNA (as a marker of cell proliferation) immunohistochemical antibodies for this purpose.

Materials and Methods: Lesional paraffin blocks of patients with contact dermatitis and psoriasis between 2012 and 2017 in Department of Pathology, Erciyes University Medical Faculty were used. As a control group, between 2016 and 2017, the skin texture of the reduction mammoplast materials was used. GLUT-1, PCNA and ki-67

markers were stained with immunohistochemical methods in sections obtained from paraffin blocks. The results were analyzed using the SPSS 15 program.

Results: The histopathological features of psoriasis and contact dermatitis cases were different. The presence and severity of hyperkeratosis, the presence or absence of acanthosis and regularity, the decrease in granular layer, the presence of basal cell vacuolation, the suprapapillary epidermal thinning and the variation of inflammatory cells showed statistically significant differences between the groups. Kogoj's spongiform pustule and Munro microabscesses was an important finding for psoriasis cases. There were no significant differences in the number of mitosis, lymphocyte exocytosis, intracellular edema, and spongiosal and necrotic keratinocyte counts.

In our study, there was no difference between the groups of psoriasis and contact dermatitis in terms of Ki-67 and PCNA staining. GLUT-1 distribution was also similar. There was a difference between the groups in terms of GLUT-1 intensity. The percentage of cases with moderate glut-1 staining was higher in the psoriasis group, whereas the percentage of severe staining was higher in the contact dermatitis group.

Conclusion: GLUT-1 severity was different between the groups. Strong painting with GLUT-1 is favours the contact dermatitis. Given that immunohistochemical studies might provide additional help in such cases, no difference was found between Ki-67 and PCNA staining used in this study. GLUT-1 distribution was also similar. In this study, histological findings were also investigated and it was found that many histological findings could lead to discrimination between contact dermatitis and psoriasis as statistically significant.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis ve kontakt dermatit sık görülen, etyolojileri, patogenezi ve tedavisi farklı kendi içlerinde farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilen hastalık gruplarıdır (1). Psöriazis tanısı çoğu zaman dermatolojik muayene ve klinik verilerin birleştirilmesi ile kolaylıkla konulabilir. Bu hastalarda biyopsi endikasyonu genellikle yoktur. Ancak bazı vakalarda örtüşen bulgular nedeniyle kontakt dermatitten ayrımı kolay olmayabilir ve klinisyen tanıyı doğrulamak için biyopsiye başvurabilir (2).

Tipik olgularda kontakt dermatit ve psöriazisin histopatolojik bulguları birbirinden farklıdır. Belirgin epidermal kalınlaşma, retelerin düzenli biçimde uzaması, granüler tabakanın kaybı, suprapapiler epidermisin incilmesi, parakeratoz, spongioform mikropüstüller ve Munro mikroapseleri psöriazisin klasik mikroskopik özellikleridir. Spongiotik veziküller, lenfosit, makrofaj ve langerhans hücrelerinden oluşan yoğun inflamasyon ve eozinofil varlığı ve kronik dönemlerinde psöriaziform epidermal hiperplazi kontakt dermatitin klasik mikroskopik bulgularıdır (2).

Klinik muayene verilerinin hematoksilen eozin boyalı kesitlerdeki mikroskopik bulgularla birleştirilmesi vakaların bir kısmında kesin tanıya ulaşılabilmesini sağlayabilir. Ancak klinik olarak net ayrımı yapılamamış, mikroskopik bulguları tatmin edici olmayan veya her iki hastalığın bulgularının bir kısmını birlikte içeren vakalar hala önemli sayıdadır ve bu hastaların kesin tanısı için yeni yöntem arayışları devam etmektedir (2,3).

GLUT-1, benign, malign ve inflamatuvar pek çok hastalıkta immünohistokimyasal olarak artmış ekspresyonu gösterilmiş bir glukoz transfer proteinidir. GLUT-1'in psöriazis hastalarında epitelde daha fazla boyandığı ileri sürülmektedir (3).

Psöriaziste epidermal hücre replikasyon hızının arttığı bilinmektedir. Ki-67 proliferasyon belirtecidir ve bazı çalışmalar psöriazis hastalarında ekspresyonunun arttığını göstermiştir (4). PCNA da bu amaçla kullanılacak bir başka immünohistokimyasal belirteçtir.

Bu çalışmada GLUT-1, Ki-67 ve PCNA immünohistokimyasal antikorlarının, psöriazis ve kontakt dermatit tanısında kullanılabilirliğini ve birlikte kullanımlarının tanıya katkısını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DERİNİN EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1. Derinin Embriyolojisi

Derinin epidermis ve dermis kısımları farklı iki kaynaktan gelişir. Bu kaynaklar yüzeysel katman olan epidermis için yüzey ektodermi ve alttaki daha derin katman olan dermis için alttaki mezenşimdir (5).

İlk iki ayda embriyonun dış kısmı tek sıralı ektodermal bir tabaka ile örülüdür. İkinci ayın başında bu epitelin ikiye bölünmesi sonucu embriyonun dış yüzeyi periderm (epitrikiyum) adı verilen yassı hücrelerle kaplanır. Bazal tabakadaki hücrelerin proliferasyonu ile intermediyer bölme oluşur. Dördüncü ayın sonunda epidermis 4 tabakalı nihai şeklini alır. Bu tabakalar; germinatif tabaka olarak da bilinen bazal tabaka, ince tonofilamanlar ve büyük polihedral hücreler içeren spinöz tabaka, küçük keratohiyalen granüller içeren granüler tabaka ve keratinle dolu ölü hücrelerden oluşan boynuzsu tabakadır (5).

Nöral krest kökenli hücreler gelişimin ilk üç ayı boyunca epidermise göç eder. Bu hücreler melanin pigmentini üretir ve dendritik uzantılar yoluyla epidermisin diğer hücrelerine iletirler.

2.1.2. Derinin Histolojisi

Deri epidermis ve dermis tabakalarından oluşur. Dermisin altında hipodermis vardır.

Epidermisin büyük çoğunluğu keratinositlerden ve arada melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücrelerinden oluşur. Epidermis klasik olarak dört tabakadan oluşur (1,2,6).

Stratum basale (germinatif tabaka veya bazal tabaka), bazal membran üzerindeki tek katlı kübik veya silindirik tabakadır. Büyük nükleuslu nükleolusları belirgin, bazofilik sitoplazmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin içerirler.

Stratum spinosum (spinal, prickly, skuamöz) bazal tabakanın üzerinde keratinositlerden oluşur. Suprabazal keratinositler hafif bazofilik, çok kenarlı ve yuvarlak çekirdekli iken yüzeye doğru hücreler daha geniş, eozinofiliktir ve yüzeye paralel uzanırlar (6).

Stratum granulozum veya granüler tabaka hücreler yassılaşıp olgunlaştıkça sitoplazmalarında biriken düzensiz, koyu bazofilik keratohyalin granüllerinden dolayı bu ismi almıştır. Bu tabakanın dış kısımlarında programlı hücre ölümü (apoptoz) gerçekleşir (6).

Stratum korneum (kornifiye tabaka) keratine en fazla diferansiye olmuş tabakadır. Kalınlığı vücut bölgesine göre değişir. Tüysüz bölgelerde sadece birkaç katdır ve basket filesi görünümündedir, bununla birlikte akrall bölgelerde daha sıkı ve kalındır. Keratinositler yüksek molekül ağırlıklı keratinler (34 BE 12) ile pozitif boyanırlar ama CAM5.2 negatiftir (6).

Stratum korneumun kalın olduğu vücut bölgelerinde, stratum korneumdan sadece soluk eozinofilik görünümü ve yüksek lipid içeriği ile ayrılabilen stratum lucidum, granüler tabaka ile stratum korneum arasında yer alır (2,6).

Melanositler dermoepidermal bileşke boyunca uzanan nöral krest kökenli hücrelerdir. Tirozinaz, Melan-A/Mart 1 ve mikrofalmi transkripsiyon faktör ile boyanır. HMB-45 bazı melanositleri boyasa da dinlenme fazındaki melanositleri göstermek için iyi bir belirteç değildir (6).

Langerhans hücreleri deri ile drene eden lenf nodu arasında dolaşabilen antijen sunucu dentritik hücrelerdir. S-100 ve CD1a ile karakteristik olarak bazal tabakanın üzerindeki tabakalarda gösterilebilir (2,6).

Merkel hücreleri bazal tabakada bulunurlar ve keratin 20 ve kromograninle pozitif boyanırlar. Dokunma duyusu ile ilgili mekanoreseptör oldukları düşünülür.

Dermis çoğunluğu kollajen ve az miktarda elastik liflerden olmak üzere bağ dokusundan meydana gelmiştir. Bu tabakada deri ekleri, kas dokusu, damarlar ve sinirler vardır. Retiküler ve papiller dermisten oluşur (1,2).

Subkutan doku lobuller halindeki olgun yağ dokusu hücrelerinden oluşmaktadır.

2.2. PSÖRIAZİS

2.2.1.Epidemiyoloji

Psöriazis en sık görülen deri hastalıklarından biridir ve batı toplumunun %1-2' sini etkiler. Siyahlarda, Japonlarda, Kuzey ve Güney Amerika toplumlarında nadirdir (1,2,9). Her yaşta görülebilmesine rağmen gençlerde ve erken erişkinlerde sık görülür. İkinci pik daha hafif bir şekilde altıncı dekatta görülür (7,8).

2.2.2.Etyoloji

Biyokimyasal, histokimyasal, epidemiyolojik ve ultrastrüktürel çalışmalar psöriazisin nedenini ortaya koyamamıştır (2).

2.2.3.Patogenezi

Psöriazisin sebebi bilinmemesine rağmen keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu, inflamasyon ve immün disregulasyonun kompleks etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.2.3.1.İmmün Sistem

İmmünolojik faktörler psöriaziste çok önemli rol oynar. Bazı patologlar psöriazisi en yaygın otoimmün hastalıklardan biri sayar. Psöriazisin T hücre ilişkisi hastalık olduğu öne sürülmektedir. CD4+ T lenfositler baskın olarak dermiste ve CD8+ T lenfositler

baskın olarak epidermiste bulunur. Kantitatif komperatif polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan T- hücre reseptör beta zinciri değişken bölge genlerinin araştırıldığı son çalışmalarda epidermal T lenfositlerin klonal artımını gösterilmiştir. Lezyonsuz deri bölgesi bu T cell reseptör rearajmanını içermez. Bu bulgular, antijen spesifik patolojik T hücre cevabının psöriasisin devamlılığında rolü olduğunu düşündürür (10).

T lenfosit aktivasyonu A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı olabilir. Streptokokal M proteinin amino asit sekansı keratin 17 ile ortaklık gösterir ve keratin 17 veya keratin 6 psöriazisteki otoimmün T hücrelerinin hedefi olabilir (10,11). Hem post-streptokokal psöriaziste hem de kronik plak psöriaziste Grup A streptokoklara reaktif CD 8+ ve CD 4+ lenfositler rol oynayabilir (10).

CD 4+ T lenfositler, CD 8+ lenfositler tarafından da üretilen, interlökin-2 (IL-2), tumor necrosis faktör alfa (TNF- α) ve gamma-interferon (γ -IFN) gibi bir kısım sitokinleri üretir (2,10).

TNF- α ile uyarılan keratinositler kuvvetli bir kemoatraktan olan IL-8 üretir ki bu Munro mikroapseleri oluşumunda rol oynar (10).

Psöriazis hastalarında Th 1 kaynaklı sitokinlerin (TNF- α , IFN- γ , ve IL-12) ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8 ve IL-18) serum düzeyleri etkilenir. Ve bazı çalışmalarda IFN- γ , IL-12, IL-17 ve IL-18 hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Serum sitokin düzeyi, cinsiyet ve yaş ile ilişkili bulunmamıştır (11).

2.2.3.2.Epidermal hücre döngü kinetiği

Epidermal hücre replikasyon hızı psöriazisin aktif lezyonlarında belirgin bir biçimde artmıştır. Bazal ve suprabazal mitotik figürler normal epitele göre daha fazladır. Premitotik hücrelerin arttığı trityumla işaretli timidinle gösterilebilir. Psöriazisin değişik lezyonlarında ve hatta aynı lezyonda mitotik aktivite belirgin farklılık gösterebilir ve parakeratoz ile ilişkilidir (10).

Bazal tabakadan skuamöz tabakanın en üst kısmına doğru geçiş zamanı çeşitli yöntemlerle gösterildiği gibi belirgin olarak artmıştır (1,7,10). Normal epidermiste 53 gün iken sürerken psöriaziste 7 güne kadar düşer (10).

2.2.3.3.Keratinosit diferansiyasyonu

Keratinositler epidermin bazalinden yüzeye doğru ilerledikçe diferansiye olurlar. Bu süreçte sentezlenen birçok protein arasından en iyi bilineni keratindir. Bazal tabakada daha çok keratin 5- keratin 14 eksprese edilirken suprabazal tabakada keratin 1- keratin 10, granüler tabaka ve stratum korneumda involukrin en önemli proteindir (10).

Hastalıklarda bu proteinlerin ekspresyonunda değişiklikler olur. Psöriaziste bazal tabakada keratin 5- keratin 14 aynen devam eder ancak suprabazal tabakada aşırı proliferasyonun bir göstergesi olarak keratin 1- keratin 10 yerini keratin 6- keratin 16'ya bırakır. Ayrıca stratum granülozum ve korneum için normal olan involukrinin suprabazal tabakadan itibaren ekspresyonu dikkati çeker (10).

Keratin 17 normalde saç follikülünün dış kılıfında derinde eksprese olur. Psöriazis hastalarında interfoliküler epidermiste suprabazal epidermin üst kısmında bulunur (10).

2.2.3.4.Histolojik bulgular

Psöriazis hastalığının histolojik bulguları çeşitlidir.

Hiperkeratoz st. korneum tabakasının kalınlaşmasıdır. St. korneum, normal histolojide teknik olarak ölü kabul edilen nükleussuz bir tabakadır. Parafin kesitlerde sık izlenen artefaktlar nedeniyle normal kalınlığını değerlendirmek zor olabilir. Bölgesel olarak kalınlık farklılıkları da değerlendirmedeki başka bir sorundur. Hiperkeratoz psöriazis hastalarında görülebileceği bildirilen özgül olmayan bir bulgudur (2,3).

Hiperkeratotik alanlarda bazen nükleuslar kalabilir ki bu parakeratoz olarak isimlendirilir. Parakeratoz, hiperkeratoza göre psöriazis için daha çok beklenen bir histolojik bulgudur (6).

Psöriazis hastalığında kornifiye tabakada küçük nötrofil birikmelerine Munro mikroapsesi denir. Tanımı gereği Munro mikroapsesi psöriazise spesifik bir bulgudur (6).

Granüler tabaka bölgesel farklılıklar gösterse de normal mikroanatomide 1 ile 3 sıra kalınlığındadır. Psöriazis hastalarında genel anlamda granüler tabaka azalması beklenir (10).

Psöriazis hastalarında spinöz tabakada nötrofil birikimleri Kogoj'un spongiform püstülü olarak bilinir. Tanımı gereği psöriazise spesifiktir (6).

Epidermiste ödem, suprapapiller epidermal incelmeye, yüzeyel kapillerlerde genişleme ve papiller dermiste ödem psöriaziste görülebilen diğer histolojik özelliklerdir (10).

2.2.3.3.Elektron mikroskopi

Psöriazisin erken dönem ışık mikroskopi bulguları endotelyal hücrelerde şişlik ve hücreler arasındaki mesafede genişlemedir. Bunu postkapiller venül çevresindeki kapillerlerde degranüle olan mast hücrelerinin görülmesi izler. Saatler sonra aktive makrofajlar, desmozom-tonofilament kompleksinin kaybolduğu alt epidermise göç eder, mütabiken lenfositler göçünü tamamlar (10).

İyi gelişmiş lezyonlarda suprabazal keratinositler ultrastrüktürel olarak belirgin farklılıklar gösterir. Tonofilamanlar sayı ve uzunluk olarak azalmıştır ve normal agregasyonlarını kaybetmiştir. Keratohiyalin granülleri bariz bir şekilde azalmıştır ve bazen görülmez. Kornifiye hücrelerin ince bir tonofilamanı vardır, organellerini ve nükleusunu kaybetmez ki bu parakeratoz olarak görülür. Marjinal bir band oluşturmak için gerekli dış plazma membran kaybını yapamazlar. Bazal membrandaki boşluklardan bazal keratinositler dermise doğru uzanır. Bu herniasyon aktivasyon ile ilişkilidir. Glikoproteinden zengin hücre yüzey tabakasının hasarına bağlı hücreler arasındaki adezyon sadece desmozomlara kalır ki bu da intersellüler genişlemeye sebep olur. Keratinler sadece immatür değil aynı zamanda defektiftir (10).

Psöriaziste dermal papilladaki kapiller yapıları, ultrastrüktürel olarak normal kapillerlerden farklıdır. Psöriaziste kapiller damarların lümeni daha geniştir, endotel hücreleri arasındaki fenestrasyonlar köprülüdür ve boşlukludur, endotelyal hücrelerin, perisit ve myositlerin sitoplazmasında ödematöz alanlar görülür, eritrosit ve inflamatuvar hücre ekstrasvasyonu vardır ve bazal tabaka çok katlı ve kalındır (10).

2.3. KONTAKT DERMATİT

Kontakt dermatit dış ajanlara bağlı gelişen dermatit şeklidir. İki gruba ayrılır. Allerjik kontakt dermatit ve irritan kontakt dermatit (7).

2.3.1. Allerjik Kontakt Dermatit

Allerjik kontakt dermatit çevresel ajanlara karşı verilen hücre ilişkili idiosenkratik immünolojik reaksiyondur. Allerjen çok düşük dozda olabilir (7). Takılar ve düğmelerde bulunan nikel, sarmaşık, deri eşyalar, çimento ve kozmetik maddeler neden olabilir (1,7,12).

Allerjik kontakt dermatit tip IV hücre aracılı, geçikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişir (1,7,12). Allerjen genellikle yağda çözünür ve düşük moleküler ağırlıklıdır. Deri ile temastan sonra alerjen olan, tam antijeni oluşturmak için taşıyıcı bir proteine bağlanır ve Langerhans hücreleri ve derideki diğer dentritik hücreler tarafından işlenir. Bu hücreler daha sonra T lenfositlere antijenlerini sunacakları bölgesel lenf nodlarına göç ederler. Tetikleyici ajana spesifik yanıt oluşturulur, hafıza ve efektör T hücreleri üretilir. Duyarlanılmış madde ile bir sonraki karşılaşmada hızlanmış ve daha agresif bir cevap gelişir (7). Hem CD4 + hücreler hem CD 8+ hücreler bu reaksiyonda rol oynar. Antijen maruz kalan deri bölgesine lenfositlerin yönelmesinde LFA-1 (leukocyte function associated antigen-1) gibi çeşitli hücre adezyon molekülleri gerekir. Lenfositler etkilenen deri bölgesine IFN γ ve TNF- α gibi daha sonra lenfosit ve eozinofil başta olmak üzere inflamatuvar hücre gelişine neden olacak sitokinleri salar. Kemokinlerin hem indüksiyon hem de ekspresyon safhasında rol alırlar (13).

2.3.2.İrritan Kontakt Dermatit

İrritan kontakt dermatit, allerjik kontakt dermatite göre daha sıktır ve deriye direkt hasar verme kapasitesindeki fiziksel ya da kimyasal ajana maruziyet sonrası oluşur. Hasarın patogenezi değişkendir; keratin denatürasyonuna, yüzey lipidlerinin ve su tutucu maddelerin yerinin değişmesine, membran hasarına veya direkt sitotoksik etkiye bağlı olabilir. İrritan kontakt dermatit ile allerjik kontakt dermatitin morfolojisinde, klinik

görünümünde, kemokin ekspresyonunda ve T hücre işlevlerinde farklılıklardan çok benzerlikler dikkati çeker (12).

Akut irritan dermatit sıklıkla güçlü asit veya alkali gibi kuvvetli ajana kısa süreli maruziyetle olurken, kronik irritan dermatit sabun ve deterjan gibi daha zayıf ajanlara uzun süreli maruziyetle olur (12).

Mesleki dermatitlerin ve ev hanımlarında görülen dermatitlerin önemli bir kısmı irritan dermatittir. Kontakt dermatitin tanısı lezyonların yaygınlığı ve hikaye ile konur ve şüphelenilen alerjene karşı yapılan yama testi ile doğrulanır. Her ne kadar kontakt dermatitin iki formu da ajana maruz kalan bölge de görülse de diğer alanlara yayılabilir ve ajan uzaklaştırıldıktan sonra da sebat edebilir (7).

2.3.2.Kontakt Dermatitte Görülen Histolojik Bulgular

Histopatolojik olarak allerjik kontakt dermatitin erken lezyonu akut spongiyotik dermatit görünümüdür. Yüzeyel dermiste küçük damarlar çevresinde, lenfosit, makrofaj ve Langerhans hücrelerinden oluşan infiltrasyon görülebilir. Spongios alanlarındaki infiltrasyonda eozinofiller görülebilir. Kronik antijene maruz kalan bireylerde subakut ve kronik spongiyotik dermatit gelişebilir (7,12).

İrritan kontakt dermatitin histolojik görünümü yaygın ülserasyondan, konjesyon ve hiperkeratoz veya parakeratozla allerjik kontakt dermatittekine benzer şekilde spongiyoza kadar değişir. Histolojik görünüm, kimyasal maddenin tipine, konsantrasyonuna, maruz kalınan vücut bölgesine ve derinin bariyer özelliğine ve hasta yaşı gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Bazı vakalarda belirgin nekroz, karyoreksis ve sitoplazmik soluklaşma vardır. Ağır vakalarda nekroz dermise yayılabilir. Kantaridin ve trikloroetilen epidermiste akantoliz ve nötrofil birikimi ile gider. Bazı kontakt dermatit etkenleri vasküler endoteli hedef alır, bazıları tamamen spongiyotik reaksiyona yol açar. Her ne kadar akantoliz, nötrofilik infiltrasyon ve nekroz irritan kontakt dermatitte daha sık ise de allerjik kontakt dermatitten ayırmak için güvenilir histopatolojik bulgular değildir. İyileşme safhasında hafif epidermal hiperplazi bazen psöriaziform hal alabilir (12).

2.4.GLUT-1

Glukoz Taşıyıcı Protein 1 (GLUT-1)

GLUT-1, insanlardaki en yaygın glukoz taşıyıcı proteindir. GLUT ailesinin ilk tanımlanan üyesidir. GLUT-1, bazolateral membran proteindir. 55 kDa ağırlığındadır ve 12 alfa- helikal transmembran domaini içerir. İlk olarak eritrositlerden izole edilmiştir. GLUT-1 esasen kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde astrositlerde, kan- beyin bariyerinde, böbrekte, daha az olarak da adipoz dokuda, kas ve karaciğerde glukoz taşınmasında görev alır (3,14,15).

Normal deride GLUT-1, bazal ve suprabazal tabakada eksprese olur. Bazal tabakada ve suprabazal tabakanın altında olan immünreaktivite üst tabakalara doğru azalır (14). Bununla birlikte bazı çalışmalarda hücrenin enerji ihtiyacı ile ilgili olan GLUT-1'in normal deride tamamen negatif olduğunu bildirilmiştir (16).

2.5.Ki-67

Ki-67 iyi bilinen bir hücre proliferasyon belirtecidir (3,4,22-26). İnterfaz safhasında, mitozla birlikte proteinlerin çoğu kromozom üzerinde yer değiştirirken, bu protein nükleusta yaygın bir şekilde tespit edilebilir. Ki-67'nin hücre döngüsünün tüm aktif safhalarında pozitif olması (G1, S, G2 ve mitoz), buna rağmen dinlenme safhasındaki hücrelerde (G0) tespit edilemeyişi, onu incelenen hücre popülasyonunun büyüme fraksiyonunu belirlemede mükemmel bir belirleyici haline getirmiştir (23).

Ki-67 pozitif boyanan tümör hücrelerinin oranı genellikle klinik gidişat ile ilişkilidir. Bu ilişkinin en iyi gösterildiği örnekler meme ve prostat kansinimleri ve transizyonel hücreli kansinimlerdir. Bunun gibi tümörlerde sağkalım ve tümör rekürrensi açısından değeri istatistiksel olarak gösterilmiştir (22-26).

İmmünohistokimyasal olarak Ki-67'nin tümöral ve non tümöral dermatolojik hastalıklarda kullanımının araştırıldığı çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalardaki veriler aynı zamanda normal derinin boyanma özelliklerinin de anlaşılmasında yardımcı olmuştur. Amin ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada normal deride sadece bazal tabakada pozitif boyanma elde etmişlerdir, psöriasis hastalarının lezyonlu derilerinde ve de daha düşük oranda lezyonsuz deri bölgelerinde daha yüksek

oranda eksprese olduğunu bulmuşlardı (4). Bir başka çalışmada normal deride Ki-67 indeksinin median değeri %10 iken, psöriazis hastalarının lezyonsuz derisinin median değeri %50, lezyonlu derisindeki median değeri ise %56 olarak bulunmuştur (27).

2.6.PCNA (Proliferating cell nuclear antigen)

PCNA tüm ökaryotik canlılarda ve arkelerde bulunan ilk defa replikasyon sırasında DNA sentezinde gerekli olan DNA polimeraz δ'yı iletici faktör olarak görev aldığı gösterilen bir proteindir. Bununla birlikte, DNA replikasyonuna ek olarak, kromatin yeniden düzenlenmesi, DNA tamiri, kardeş kromatin kohezyonu ve hücre siklusu kontrolü gibi işlemlerde görev alır (17,18). Bu protein yaklaşık kırk yıl önce sistemik lupus eritematozuslu hastalarda otoimmün bir antijen olarak bulunmuştur (17). İki yıl sonra farklı bir grup 36 kDa bir proteinin hücre döngüsü sırasında eksprese olduğunu buldu ve 'cyclin' ismini verdiler. Daha sonra PCNA'nın ekresyonunun, proliferasyon ve neoplastik transformasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha sonra PCNA ve cyclin'in aynı protein olduğu anlaşılmıştır (18).

Benign ve malign dermatolojik hastalıklarda keratinosit proliferasyonun göstergesi olarak PCNA'nın boyanmasını ve boyanma özellikleri araştıran çok sayıda araştırma yapılmıştır (19-21). Psöriaziste, iktiyoziste, kronik dermatitlerde ve verruka vulgariste PCNA ile artmış proliferasyon gösterilmiştir. Skuamöz hücreli karsinom, mikozis fungoides, melanom gibi malign lezyonlarda boyanma benign lezyonlardan daha yoğundur (10-13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmaya 2012-2017 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında psöriazis veya kontakt dermatit tanısı alan 67 vaka dahil edildi. Bu olguların 32'si psöriazis 35'i kontakt dermatit vakası idi. Kontrol grubu olarak redüksiyon mamoplasti yapılan 52 hastaya ait ameliyat materyalleri üzerindeki deri kullanıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. Olgularda yaş, cinsiyet, lezyon lokalizasyonu, lezyon yaygınlığı bilgileri kaydedildi. Hastaların klinik bilgileri ve poliklinik takip notları çalışmaya katılan bir dermatolog tarafından incelendi ve verileri tam, düzenli takibi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Histolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Olguların hematoksilen eozin ile boyanmış prepatları tekrar değerlendirildi. Çalışmada psöriazis ve kontakt dermatit açısından özellikle hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, granüler tabakanın durumu, nekrotik keratinosit sayısı, bazal hücre hasarı, ekzositoz, epidermal ödem, suprapapiller epidermis kalınlığı, iltihabi yanıt, mitoz sayısı, yüzeyel kapillerler, Munro mikroapsesi ve Kogoj'un spongiform püstülü yönünden değerlendirildi.

Hiperkeratoz: Biyopsilerde histolojik olarak hiperkeratoz olup olmadığı incelendi. Hiperkeratoz olan vakalar ise hafif ve şiddetli olmak üzere iki kategoriye ayrıldı. Hafif

hiperkeratoz, epidermisin ortalama kalınlığını geçmeyen; şiddetli hiperkeratoz en az ortalama epidermis kalınlığı kadar olan hiperkeratozu tariflemek için kullanıldı.

Parakeratoz: Parakeratoz olan ve olmayan vakalar not edildi. Parakeratoz olan vakalar fokal ve yaygın olarak kategorize edildi.

Munro Mikroapsesi: Hastalarda Munro mikroapsesi olup olmadığı kayıt edildi. Munro mikroapsesi yaygın olan vakalar ayrıca not edildi.

Granüler Tabaka: Granüler tabaka azalmış, normal ve artmış olarak 3 gruba ayrıldı.

Kogoj'un Spongiform Püstülü: Biyopsilerde Kogoj'un spongiform püstülü olup olmadığı kaydedildi.

Nekrotik Keratinosit: Nekrotik keratinositlerin olup olmaması not edildi. Histolojik kesitlerde görülen keratinosit sayısı not edildi.

Epidermal Ödem: Biyopsilerde epidermal ödem olup olmadığı not edildi. Ödem hafif spongioz ve şiddetli spongioz şeklinde derecelendirildi. Hafif spongioz küme oluşturmayan mikrovezikülasyonları; şiddetli spongioz en az üç dört kümeyi birleştiren, küçük büyütmede fark edilen intraepidermal hücre odaklarını tanımlamak için kullanıldı.

Bazal Hücre Vakuolizasyonu: Bazal tabakada vakuolizasyonun olup olmadığı not kaydedildi.

Lenfosit Ekzositozu: Epidermiste lenfosit ekzositozu olup olmadığı kaydedildi.

Suprapapiller Epidermal İncelme: Suprapapiller epidermal incelme olan vakalar kaydedildi.

Papiller Dermal Ödem: Papiller dermal ödem varlığı kaydedildi.

Yüzeyel Kapillerlerin Değerlendirilmesi: Yüzeyel kapiller yapıları normal ve artmış olan vakalar kaydedildi.

İnflamatuvar Hücrelerin Değerlendirilmesi: İnflamatuvar hücrelerin nötrofil, lenfosit veya eozinofil ağırlıklı olması kaydedildi.

Mitoz: Biyopsilerde epidermisteki 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı kaydedildi.

3.3.İmmünohistokimyasal Çalışma

Bu çalışmada psöriazis tanısı almış 32 hastadan, kontakt dermatit tanısı almış 35 hastadan ve 52 redüksiyon mamoplasti materyalinden hazırlanan formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü bloklar kullanıldı. Parafin bloklara 4 mikronluk kesitler yapıldı ve dokuların dökülmemesi için poli-L-lizinle kaplı lamlara alındı. Kesitler 60 °C lik etüvde bir saat bekletildikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip şebeke suyunda yıkandı. Primer antikor olarak Ki-67 için (klon:SP6) (Thermo Scientific™, UK) 1:200 dilüsyonda, PCNA için (rabbit poliklonal) antikor (Thermo Scientific™,UK) 1:400 dilüsyonda ve GLUT-1 için (klon:SPM498) (Thermo Scientific™) 1/200 dilüsyonda uygulandı ve 37 °C de 1 saat inkübe edildi. Boyamalar Ventana Bench Mark XT marka otomatik immünohistokimya cihazı ile gerçekleştirildi. Boyanan preparatlar derecesi gittikçe artan alkollerden (%96 ve %99.5) sırasıyla beşer dakika geçirildikten sonra 15 dakika ksilolde bekletildi. Kapatma solüsyonu ile kapatıldı.

Hazırlanan kesitler ışık mikroskobunda incelendi. Sonuçlar iki patolog tarafından değerlendirildi.

3.3.1.GLUT-1 Boyanmasının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada GLUT-1 boyanma şiddeti ve yaygınlığı değerlendirildi. Boyanma şiddeti hafif (soluk), orta ve şiddetli (koyu) olarak kategorize edildi. Boyanma yaygınlığı, sadece bazal tabakada pozitif boyanma, bazal + suprabazal fokal boyanma ve tüm epidermiste boyanma olarak sınıflandırıldı.

3.3.2.Ki-67 Boyanmasının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada kesitlere bağlı bazal tabaka ve suprabazal tabakayı değerlendirmede zorluklar yaşanabileceğinden ki-67 değerlendirirken lokalizasyon dikkate alınmadı. Epidermiste zayıf (soluk) ve kuvvetli (koyu) boyanan hücre sayıları not edildi.

3.3.3.PCNA Boyanmasının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada kesitlere bağlı bazal tabaka ve suprabazal tabakayı değerlendirmede zorluklar yaşanabileceğinden PCNA değerlendirirken lokalizasyonu dikkate alınmadı. Epidermiste zayıf (soluk) ve kuvvetli (koyu) boyanan hücre sayıları not edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirmesi SPSS 15 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, histogram grafisi, histogram ve Q-Q Plot grafisi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda DUNN- Gonferroni ve Tukey testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare analizi uygulandı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Yaş ortalaması kontakt dermatit grubunda 43,7, psöriazis grubunda 39,8 ve kontrol grubunda 42,1 idi. Grupların yaş değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Kadın: erkek oranı kontakt dermatit grubunda 1:1,19, Psöriazis grubunda 2,2:1 idi.

Tablo 1. Vakaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Değişkenler		Gruplar		
		Kontakt dermatit	Psöriazis	Kontrol
Yaş		43,7±16,01	39,8±19,38	42,1± 12,64
Cinsiyet	Kadın	16(45,7)	22(68,8)	52(100)
	Erkek	19(54,3)	10(31,3)	-

Yaş, ortalama ve standart sapma olarak, cinsiyet sayısı (n) ve yüzde(%) olarak ifade edilmiştir.

4.2. Histolojik Verilerin Değerlendirilmesi

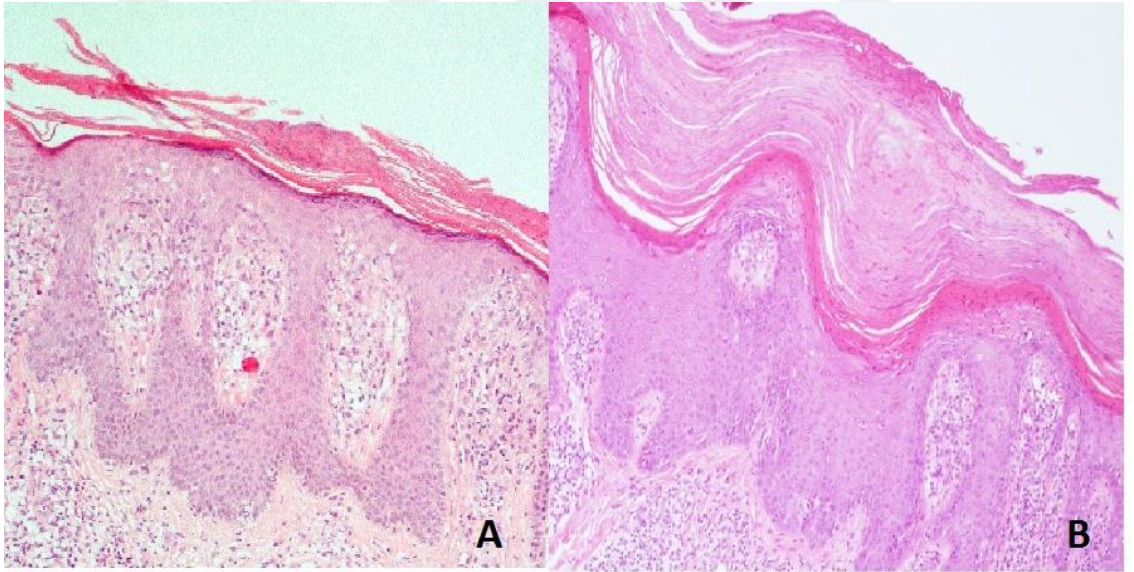
Histopatolojik veriler topluca Tablo 2’de verilmiştir.

4.2.1.Hiperkeratozun Değerlendirilmesi

Kontakt dermatit vakalarının %40'ında (n=14) hafif, %48'inde (n=17) şiddetli hiperkeratoz vardı. Psöriazis vakalarının %71'inde (n=23) hafif, %25'inde (n=8) şiddetli hiperkeratoz vardı. (Resim 1). Kontrol grubunda sadece iki vakada hafif derecede hiperkeratoz vardı. Hiperkeratoz grupları arasında farklılık gösteriyordu ($p<0,001$). Özel olarak psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında da farklılık vardı ($p=0,02$).

4.2.2.Parakeratozun Değerlendirilmesi

Yaygın parakeratoz psöriazis vakalarının %31,3'ünde (n=10), kontakt dermatit vakalarının %5'inde (n=2) mevcuttu. Fokal parakeratoz, kontakt dermatit vakalarının %54,3'ünde (n=19) psöriazis vakalarının %62,5'inde (n=20) mevcuttu. Parakeratoz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklıydı ($p<0,001$). Özel olarak psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$).



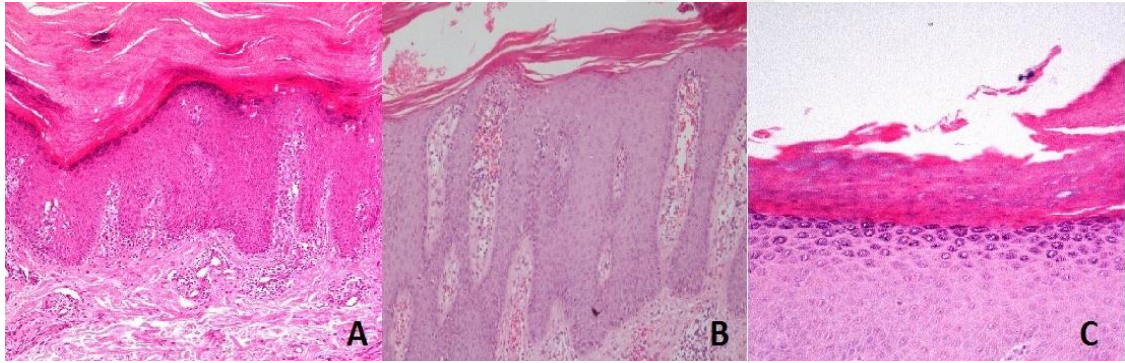
Resim 1. Hiperkeratoz ve parakeratozun değerlendirilmesi. A: Hafif hiperkeratoz ve fokal parakeratoz gösteren deri biyopsisi B: Şiddetli hiperkeratoz ve yaygın parakeratoz gösteren deri biyopsisi (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme)

4.2.3.Akantozun Değerlendirilmesi

Düzenli akantoz psöriazis vakalarının % 62'sinde (n=20) ve kontakt dermatit vakalarının %34'ünde (n=12)'sinde mevcuttu. Düzensiz akantoz kontakt dermatit vakalarının %45'inde (n=26), psöriazis vakalarının %18'ind (n=6) mevcuttu. Düzenli akantozun psöriazis hastalarında, düzensiz akantozun kontakt dermatit vakalarında fazla olması gruplar arasında farklılık gösteriyordu ($p<0,001$).

4.2.4.Granüler Tabakanın Değerlendirilmesi

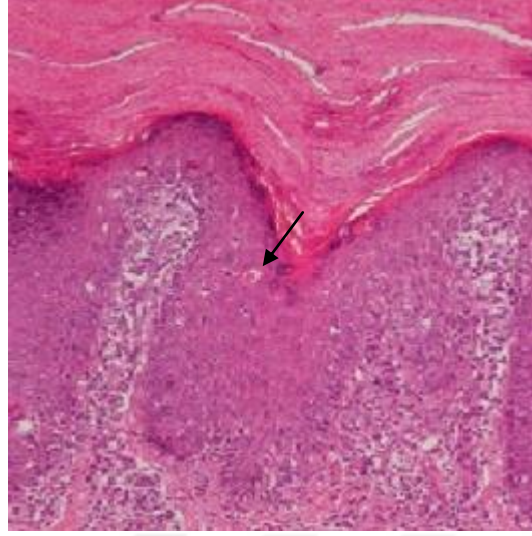
Granüler tabakanın incelmesi veya hiç görülmemesi psöriazis hastalarında daha sık görülen bir bulgu idi. Psöriazis hastalarının %62,5'inde (n=20), kontakt dermatit vakalarının %37'sinde (n=13) granüler tabakada azalma görülüyordu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,001$).



Resim 2. Granüler tabanın incelenmesi. Normal (A), kaybolmuş (B) veya artmış (C) olabilir. (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).

4.2.5. Nekrotik Keratinosit Sayısının Değerlendirilmesi

Kontakt dermatit vakalarının üçünde çok sayıda nekrotik keratinosit (3'ten fazla) görülürken, beş vakada seyrek nekrotik keratinosit izlendi. Psöriazis vakalarında çok sayıda nekrotik keratinosit içeren vaka yoktu. Altı vaka seyrek nekrotik keratinosit içeriyordu. Nekrotik keratinosit sayısı açısından gruplar arasında fark izlendi ($p=0,05$). Özel olarak psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında nekrotik keratinosit sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,112$).



Resim 3. Kontakt dermatit vakasında nekrotik keratinosit (Hematoksilen ve eozin; x400 büyütme).

4.2.6.Bazal Hücre Vakuolizasyonunun Değerlendirilmesi

Bazal hücre vakuolizasyonu kontakt dermatit hastalarının %68,6'sında (n=24), psöriazis hastalarının %28,1'inde (n=9) görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,004$). Kontrol grubunda hiçbir vakada bazal hücre vakuolizasyonu görülmeydi.

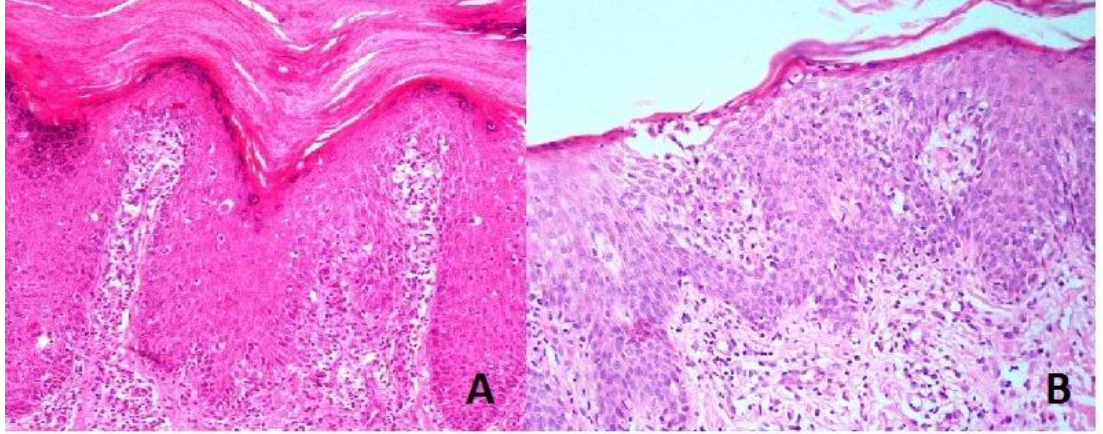
4.2.7.Ekzositozun Değerlendirilmesi

Lenfosit ekzositozu kontakt dermatit hastalarının %50'sinde (n=28), psöriazis hastalarının %56'sında (n=18) görüldü. Kontrol grubunda hiçbir vakada lenfosit ekzositozu görülmeydi.

Lenfosit ekzositozu açısından psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. Kontrol grubundan ise anlamlı olarak farklı idi ($p<0,05$).

4.2.8.Epidermal Ödemin Değerlendirilmesi

İntrasellüler ödem, kontakt dermatit hastalarının %25'inde (n=9), psöriazis hastalarının %37,5'inde (n=12) mevcuttu. İki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi. Spongioz, kontakt dermatit hastalarının %38'inde (n=10), psöriazis hastalarının %21'inde (n=9) mevcuttu. İki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi. Bununla birlikte her iki grup kontrol grubundan belirgin farklılık gösteriyordu ($p<0.001$).



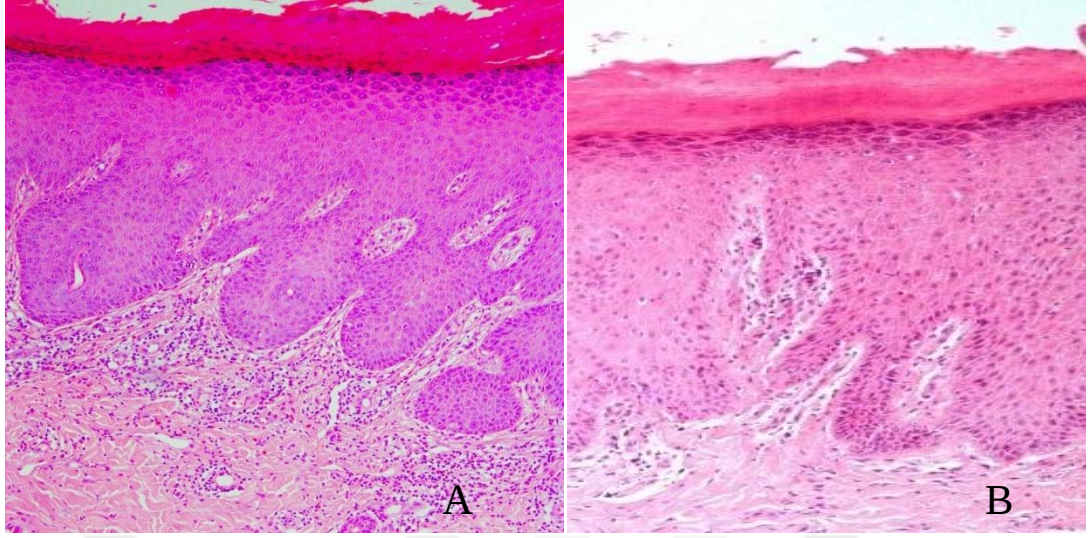
Resim 4. Kontakt dermatit tanısı alan iki vakada hafif spongioz (A) ve şiddetli spongioz (B) gösteren deri biyopsileri (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).

4.2.9.Suprapapiler Epidermal İncelmenin Değerlendirilmesi

Suprapapiler epidermal incelme psöriazis vakalarının %64,4'ünde (n=21), kontakt dermatit vakalarının%34,4'ünde (n=11) mevcuttu. Hem bu iki grup arasında (p=0,05), hem de üç grup arasında anlamlı fark izlendi (p<0,001).

4.2.10.İltihabi Yanıtın Değerlendirilmesi

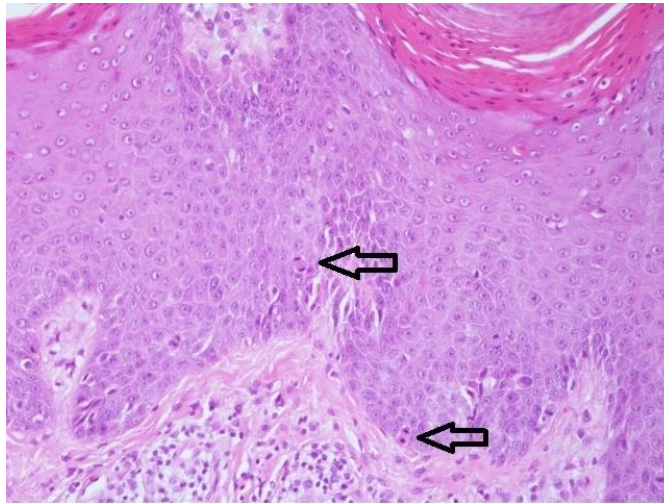
Epidermis ve yüzeyel dermiste lenfosit ağırlıklı inflamasyon 17 (%48) kontakt dermatit vakasında ve 17 (%53) psöriazis vakasında mevcuttu. Psöriazis vakalarının 12'si (%37), kontakt dermatit vakalarının 2'si (%2,7) nötrofil ağırlıklı inflamasyon içeriyordu. Eozinofilden baskın inflamasyon 11 (%31) kontakt dermatit vakasında ve 3 (%9) psöriazis vakasında mevcuttu. İltihabi yanıtın nötrofil, eozinofil veya lenfosit ağırlıklı olması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu (p=0,05).



Resim 5. Eozinofilden zengin inflamasyon (A) ve lenfositten zengin inflamasyon (B) (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).

4.2.11.Mitozun Değerlendirilmesi

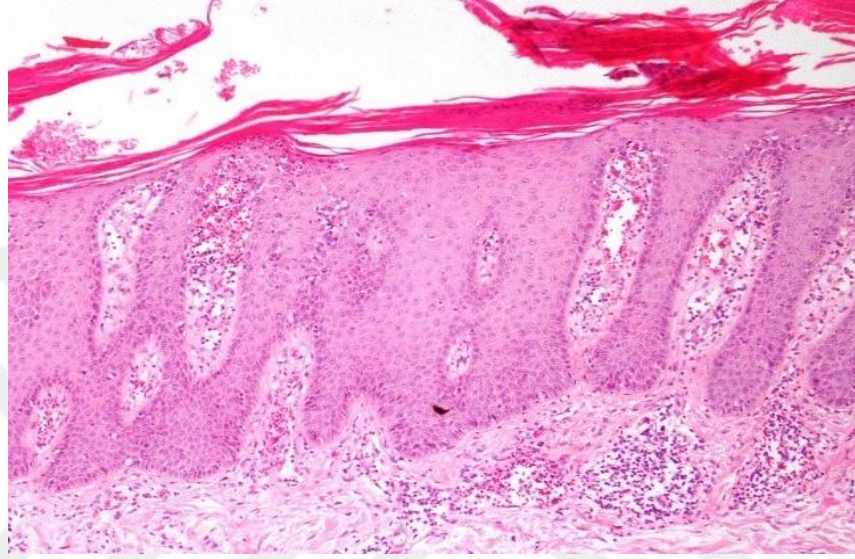
10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayıları not edildi. En fazla mitoz sayısı 19'du ve psöriazis vakasına aitti. 20 kontakt dermatit ve 13 psöriazis olgusunda mitoz görülmedi. Mitoz ortalaması kontakt dermatit grubunda 0,69, psöriazis grubunda 1,72 idi. Kontrol grubunda 1'den fazla mitoz içeren vaka yoktu. Gruplar arasında mitoz sayısı açısından anlamlı fark olmakla birlikte, psöriazis ile kontakt dermatit arasında fark yoktu ($p=0,2$).



Resim 6. Bazal tabakada mitoz gösteren deri biyopsisi (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).

4.2.12.Yüzeyel Kapillerlerin Değerlendirilmesi

Yüzeyel kapillerlerde belirginleşme kontakt dermatit vakalarının % 45,7'sinde (n=16); psöriazis vakalarının %53,7'sinde (n=17) mevcuttu. Psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,3$).



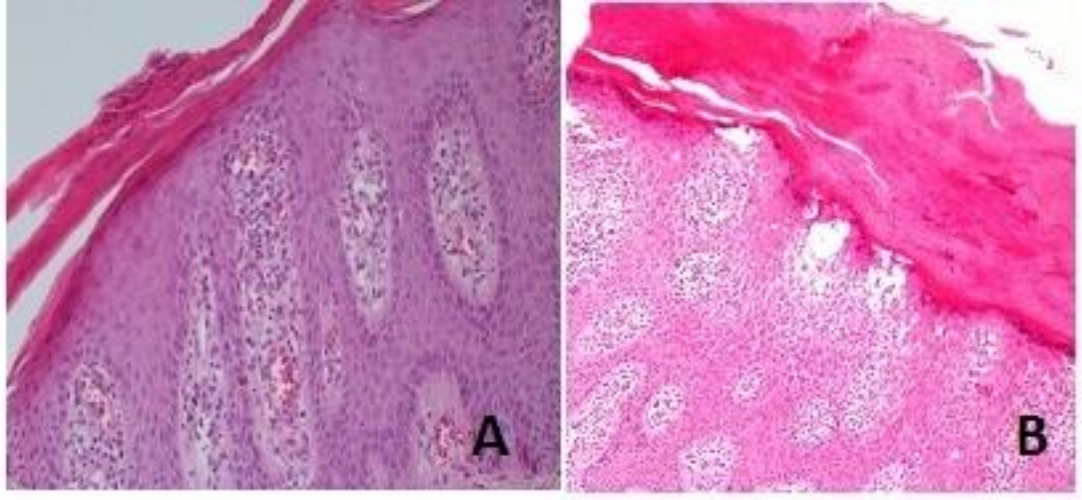
Resim 7. Suprapapiller epidermiste incelme ve yüzeyel kapillerlerde belirgin artış gösteren deri biyopsisi (Hematoksilen ve eozin; x200 büyütme).

4.2.13.Munro Mikroapsesi

19 psöriazis vakası (%59,4) munro mikroapsesi içeriyordu. Kontakt dermatit ve kontrol grubunda Munro mikroapsesi görülmedi.

4.2.14.Kogoj'un Spongiform Püstülü

8 psöriazis vakası (%25) spongiform püstül içeriyordu. Diğer gruplarda görülmedi. ($p<<0,001$).



Resim 8. Munro mikropsesi (A) ve Kogoj'un spongiform püstülü (B) (Hematoksilen ve eozin; x400 büyütme).

Tablo 2. Histopatolojik verilerin karşılaştırılması

Değişkenler		Kontakt dermatit	Psöriazis	Kontrol	p değeri
Hiperkeratoz	Yok	4(11.4)	1(3.1)	50(96.2)	<0.001
	Hafif	14(40)	23(71.9)	2(3.8)	
	Şiddetli	17(48)	8(25)	0(0)	
Parakeratoz	Yok	24(40)	2(6.3)	52(100)	<0.001
	Fokal	19(54.3)	20(62.5)	0(0)	
	Yaygın	2(5.7)	10(31.3)	0(0)	
Akantoz	Yok	7(20)	6(18.8)	48(92.3)	<0.001
	Düzensiz	26(45.7)	6(18.8)	4(7.7)	
	Düzenli	12(34.3)	20(62.5)	0(0)	
Granüler tabaka	Azalmış	13(37.1)	20(62.5)	0(0)	<0.001
	Normal	17(48.6)	10(31.3)	52(100)	
	Artmış	5(14.3)	2(6.3)	0(0)	
Nekrotik keratinosit	Yok	27(77.1)	26(81.3)	43(82.7)	0.215
	Az sayıda	5(14.3)	6(18.8)	9(17.3)	
	Çok sayıda	3(8.6)	0(0)	0(0)	
Bazal Hücre Vakuollizasyonu	Yok	11(31.4)	23(71.9)	52(100)	<0.001
	Fokal	22(62.9)	8(25)	0(0)	
	Yaygın	2(5.7)	1(3.1)	0(0)	
Ekzozitoz	Yok	17(48.6)	14(43.8)	52(100)	<0.001
	Fokal	26(45.7)	16(50)	0(0)	
	Yaygın	2(5.7)	2(6.3)	0(0)	
Ödem	Yok	16(45.7)	13(40.6)	43(82.7)	<0.001
	İntraselüler	9(25)	12(37.5)	9(17.3)	
	Spongioz	10(38.6)	7(21.9)	0(0)	
Suprapapiller epidermal incelme	Yok	24(68.6)	11(34.4)	52(100)	<0.001
	Var	11(34.4)	21(65.6)	0(0)	
Kogoj'un Spongiform Püstülü	Yok	35(100)	24(75)	52(100)	<0.001
	Var	0(0)	8(25)	0(0)	
İltihabi Yanıt	Yok	5(14.3)	0(0)	52(100)	<0.001
	Lenfosit Hakim	17(48.6)	17(53.1)	0(0)	
	Nötrofil Hakim	2(5.7)	12(37.5)	0(0)	
	Eozinofil hakim	11(31.4)	3(9.4)	0(0)	
Mitoz		0.69(1.18)	1.72(3.41)	0.04(0.194)	0.256
Munro Mikroapsesi	Yok	0(0)	11(34.4)	52(100)	<0.001
	Az sayıda	0(0)	19(59.4)	0(0)	
	Çok miktarda	0(0)	2(6.2)	0(0)	
Yüzeyel kapillerler	Normal	19(54.3)	15(46.9)	52(100)	<0.001
	Artmış	16(45.7)	17(53.1)	0(0)	

Mitoz ortalama (m) ve standart sapma (SD) olarak, diğer veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

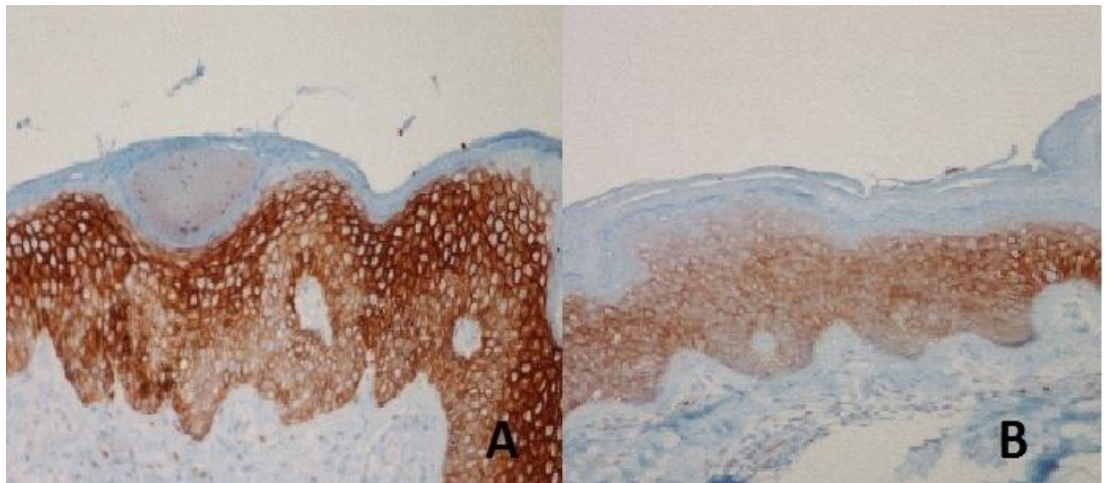
4.3. İmmünohistokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal veriler Tablo 3'te verilmiştir.

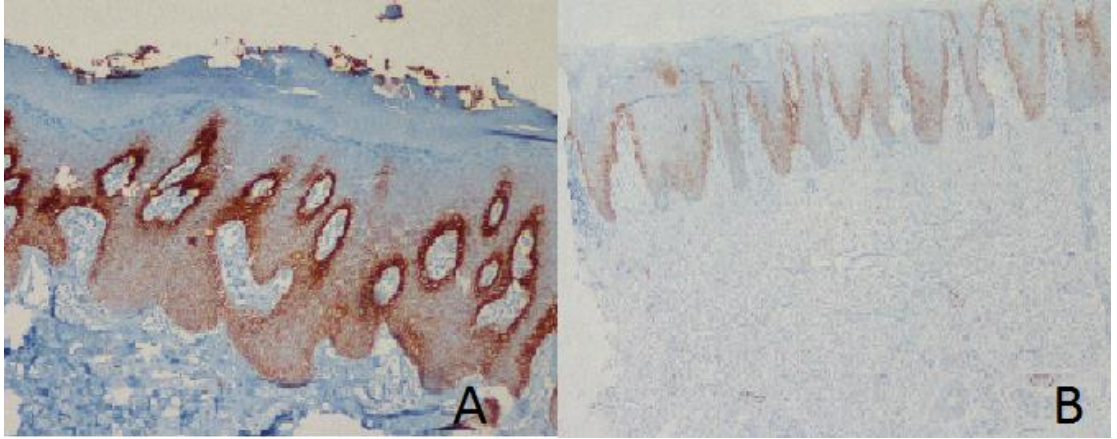
4.3.1. GLUT-1 Boyanmasının Değerlendirilmesi

Glut-1 ile sadece bazal tabakada boyanma 5 (%13) kontakt dermatit vakasında, 6 (%18) psöriazis vakasında ve 1 (%1,9) kontrol grubu vakasında mevcuttu. Suprabazal fokal boyanma 19 (%54) kontakt dermatit vakasında, 14 (%43) psöriazis vakasında ve 12 (%37) kontrol grubu vakasında mevcuttu. Epidermisin tamamında boyanma ise 11(%31) kontakt dermatit vakasında, 12 (%37,5) psöriazis vakasında ve 18 (%34) kontrol grubu vakasında mevcuttu. Glut-1 yaygınlığı gruplar arasında fark göstermiyordu ($p=0,579$).

Glut-1 ile hafif (soluk) boyanan vaka sayısı psöriazis grubunda 7 (%21,9), kontakt dermatit grubunda 14 (%40) ve kontrol grubunda 20 (%38) idi. Orta şiddette boyanan vaka sayısı psöriazis grubunda 20 (%62), kontakt dermatit grubunda 11(%31) ve kontrol grubunda 32 (%61) idi. Şiddetli (koyu) boyanan vaka sayısı psöriazis grubunda 5(%15), kontakt dermatit grubunda 10 (%28) idi. Kontrol grubunda kuvvetli boyanan vaka yok idi. Glut-1 şiddeti açısından gruplar arasında fark vardı ($p<0,001$). Özel olarak psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında da fark mevcuttu ($p=0,039$).



Resim 9. GLUT-1 ile tüm epidermiste kuvvetli (A) ve tüm epidermiste zayıf (B) boyanma gösteren deri biyopsileri

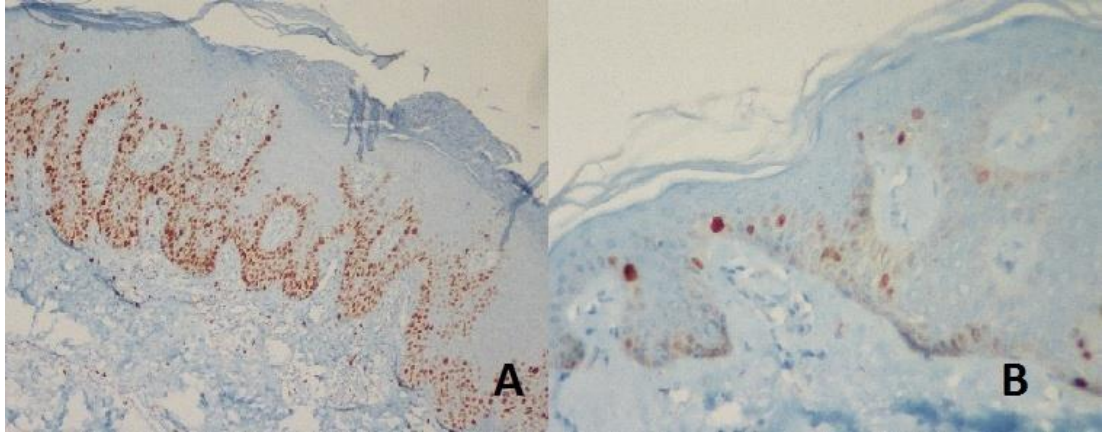


Resim 10. GLUT-1 yaygınlığının değerlendirilmesi. Suprapapiller fokal boyanma (A) ve bazal tabakada boyanma gösteren (B) deri biyopsileri

4.3.2. Ki-67 boyanmasının değerlendirilmesi

Ki-67 ile koyu boyanan hücrelerin, kontakt dermatit grubunda median değeri 7, psöriazis grubunda 9,5, kontrol grubunda 6 idi. Koyu boyanma açısından sadece psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında fark vardı ($p=0,026$). Ki-67 ile soluk boyanan hücrelerin, kontakt dermatit grubunda median değeri 32, psöriazis grubunda 37,5, kontrol grubunda 13 idi. Soluk boyanma açısından psöriazis ve kontakt dermatit grubu arasında fark yokken ($p=0,218$), kontrol grubunda boyanma açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Toplam Ki-67 sayılarının median değeri psöriazis grubunda 46,5, kontakt dermatit grubunda 41, kontrol grubunda ise 20 idi. Toplam boyanma açısından psöriazis ve kontakt dermatit grubu arasında fark yokken ($p=0,204$), kontrol grubunda boyanma açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 2).

Sonuç olarak psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında soluk boyanma, koyu boyanma ve toplam Ki-67 değerleri arasında anlamlı fark yoktu.



Resim 11. Ki-67 değerlendirmesi koyu boyanma (A) ve bazal tabakada seyrek boyanma gösteren (B) deri biyopsileri

4.3.3. PCNA Boyanmasının Değerlendirilmesi

PCNA ile koyu boyanan hücrelerin ortalama değeri kontakt dermatit grubunda 19,28; psöriazis vakalarında 19,21; kontrol grubunda 15,13 idi. Soluk boyanma ortalama değerleri kontakt dermatit grubunda 36,85; psöriazis grubunda 38,65 kontrol grubunda 31,5 idi. Her üç grup birlikte değerlendirildiğinde koyu ($p=0,08$) ve soluk ($p=0,06$) boyanmalar arasında fark olmakla birlikte bu fark istatistik açıdan anlamlı değildi. Bununla birlikte toplam sayılar karşılaştırıldığında bu fark anlamlı hale geliyordu ($p<0,001$). Özel olarak psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında soluk ($p=0,237$), koyu ($p=0,131$) ve toplam ($p=0,074$) boyanma açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 3.İmmünohistokimyasal özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler		Gruplar			p değeri
		Kontakt dermatit	Psöriazis	Kontrol	
PCNA	Toplam	53,85±11,80	58,18±10,99	46,19±14,74	<0,001
Ki-67	Toplam	41(25-48)	46,5(35,2-64,5)	20(14-27)	<0,001
Glut-1 şiddeti	Hafif	14(40)	7(21,9)	20(38,5)	<0,001
	Orta	11(31,4)	20(62,5)	32(61,5)	
	Şiddetli	10(28,6)	5(15,6)	0(0)	
	Bazal	5(14,3)	6(18,8)	1(1,9)	
Glut-1 yaygınlığı	Suprabazal fokal	19(54,3)	14(43,8)	12(37,5)	0,091
	Suprabazal yaygın	11(31,4)	12(37,5)	18(34,6)	

PCNA için sayısal değerler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak, Ki 67 düzeyi median ve 25-75. percentil değerleri olarak, GLUT-1 değerleri sayı (n) ve yüzde olarak (%) verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Hiperkeratoz, pek çok dermatozda görülebilen nonspesifik bir bulgudur. Hem psöriaziste hem de kontakt dermatitte görülebilir. Bununla birlikte çok sayıda vertikal odak halinde olması psöriazisi destekleyebilir (34,35). Bununla birlikte hipergranülozun eşlik etmesi dermatit lehine yorumlanabilir (36). Bizim çalışmamızda şiddetli hiperkeratoz görülme oranı kontakt dermatit grubunda daha yüksekti. Bununla birlikte hafif hiperkeratoz psöriaziste sıklı. Hiperkeratozun ayırıcı tanıya katkısı diğer histolojik parametrelerle birleştirilmesi ile daha çok anlam kazanır (37).

Parakeratoz, psöriazisin önemli bulgularından biridir. Ancak özellikle palmoplantar bölgelerde kontakt dermatitte de görülür. Bu çalışmada parakeratoz fokal ve yaygın olmasına göre sınıflandı ve parakeratoz psöriazis grubunda kontakt dermatit grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu. Bununla birlikte hiperkeratoz gibi parakeratozu da eşlik eden bulgularla birlikte değerlendirmek gerekir. Daha analitik bir çalışmada detaylı inceleme yapmak amacıyla parakeratoz, şiddeti ve yaygınlığı yanı sıra parakeratoza eşlik eden nötrofil olup olmamasına ve içinde plazma varlığına göre gruplandırılmıştır. Bu çalışmada plazma varlığı kontakt dermatit, nötrofil varlığı psöriazis lehine anlamlı bir bulgu olarak bulunmuştur (38). Parakeratoz kalınlığının ölçülmesine dayanan çalışmalarda mevcuttur (39).

Bu çalışmada parakeratoz kalınlığı ölçülmedi, plazma veya nötrofil varlığı not edilmedi ancak tek başına değerlendirildiğinde de pek çok çalışma da olduğu gibi özellikle konfluent parakeratozun istatistiksel olarak anlamlı olarak psöriazis destekleyeceğini gösterilmiştir ($p<0,05$) (35-40).

Düzenli akantoz psöriazisin, düzensiz akantoz ise kontakt dermatitin bir bulgusudur (34-38). Kolesnik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psöriazis ve kontakt dermatiti ayırmada çok değerli bir bulgu olarak değerlendirmişlerdir ($p<001$) (38). Bununla birlikte Rao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Buna psöriazis grubunda düzensiz akantozun çok olması neden oluyordu. Kontakt dermatit grubunda ise düzenli akantoz gösteren vaka sayısı azdı (40).

Bizim çalışmamızda da düzensiz akantoz gösteren psöriazis vakaları ve düzenli akantoz gösteren kontakt dermatit vakaları olsa da düzenli akantoz psöriazisin, düzensiz akantoz kontakt dermatit grubunun istatistiksel olarak anlamlı bir özelliği olarak öne çıktı ($p<0,001$).

Granüler tabakanın azalması psöriazis lehine bir bulgudur. Granüler tabakanın incilmesi Basir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kuvvetli bir şekilde psöriazisi destekliyordu (39). Kolesnik ve arkadaşları ise iki grup arasında anlamlı fark bulamadı (38). Buna çalışmalarında sadece palmoplantar bölgeyi incelemiş olmaları sebep olabilir. Bununla birlikte sadece palmar bölgeyi inceleyen Park ve arkadaşları granüler tabaka azalmasının istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde psöriazisi destekleyeceğini ileri sürmüştür (41). Bizim çalışmada da benzer şekilde granüler tabaka azalması psöriazis açısından anlamlı bir histolojik bulgu olarak bulunmuştur ($p<001$).

Nekrotik keratinosit özellikle irritan kontakt dermatitte görülen bir bulgudur (12). Chau ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nekrotik keratinosit görülmesinin psöriazis için klasik bir özellik olmadığına ancak çalışmalarında vakalarının %67'sinin nekrotik keratinosit içerdiğinin bulunduğunu bulmuştur. Bu bulguyu psöriazisin çok geniş histolojik görünümünde olabileceğini ve alışılmadık histolojik farklılıkların psöriazis olasılığını dışlamayacağı şeklinde yorumlamıştır (42). Bu çalışmada da her ne kadar yoğun nekrotik keratinosit içeren vakaların hepsi kontakt dermatit grubunda yer alsada az sayıda nekrotik keratinositin psöriaziste de bulunması nedeniyle istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Bazal hücre vakuolizasyonu psöriaziste sık görülen bir bulgu değildir ve bazı çalışmacılar tarafından psöriazis aleyhinde bir histolojik bulgu olarak gösterilmiştir (36). Bununla birlikte bir çalışmada psöriazis hastalarında %70 gibi yüksek bir oranda bazal hücre hasarı bulunmuştur (41). Kontakt dermatitte ise değişen oranlarda bazal

hücre hasarı bulunabilir (45). Bizim çalışmamızda bazal hücre hasarı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontakt dermatit grubunda daha fazla idi.

Lenfosit ekzositozu psöriaziste de görülmekle birlikte pek çok çalışmada kontakt dermatit grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla idi (38,40). Bizim çalışmamızda aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Epidermal ödem ve spongioz özellikle kontakt dermatitlerin bir özelliğidir (12). Spongiozun belirgin olması kontakt dermatit lehine değerlendirilebilecek bir bulgudur. Kolesnik ve arkadaşları spongiozu epidermin alt tabasında sınırlı olması veya tam kat olması ve spongiotik vezikül bulunup bulunmamasına göre gruplara ayırmış ve psöriazis ve kontakt dermati arasında anlamlı bir fark bulmuştur (38). Bununla birlikte psöriazis vakalarında da spongiozun görülebileceği akılda tutulmalıdır. Hesari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada spongiozu değerlendirmiştir. Bu çalışmada her ne kadar spongiozu kontakt dermatit grubunda fazla bulmuş olsalarda fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (36). Bizim çalışmamızda her iki grup arasında fark bulunmamadı. Bu yönüyle Hesari ve arkadaşlarının çalışmalarına paralel sonuçlar elde edildi.

Psöriazis vakalarında sık görülen bir bulgu suprapapiller epidermiste incelmedir (10). Rao ve arkadaşları bu bulguyu psöriazisi desteklemesi açısından anlamlı bulmuştur (40). Moorchung ve arkadaşları ise bu histolojik parametrenin özellikle kapiller proliferasyonla ve iltihabi infiltrasyonun yoğunluğu ile ilişkili olduğunu bulmuştur (37). Basir ve arkadaşları kalınlık ölçümleri yaptıkları çalışmada psöriazis hastalarındaki ortalama suprapapiller tabaka kalınlığını kronik dermatit gruplarından daha ince bulmuştur (39). Bizim çalışmamızda suprapapiller epidermal incelme psöriazis lehine, istatistiksel açıdan anlamlı bir bulgu olarak bulunmuştur.

Pek çok çalışmada iltihabi hücre yanıtının çeşitliliği nötrofil, lenfosit ve eozinofilden zengin olmasına göre gruplandırılmıştır. Rao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik dermatitlerde ve psöriazis grubunda vakaların çoğunda lenfosit hakim inflamasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada kronik dermatit grubunda nötrofil hakim inflamasyon görülmezken üç psöriazis vakasında nötrofilden yoğun inflamasyon not edilmiştir. Bir kontakt dermatit vakası eozinofil ile birlikte nötrofil içerirken bir psöriazis vakası da lenfositle birlikte eozinofil içeriyordu. Rao ve arkadaşlarının bu çalışmasında gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (40). İltihabi hücrelerin irdelendiği bir

başka çalışmada Rosa ve arkadaşları psöriaziste eozinofil varlığını araştırmış ve psöriaziste eozinofil varlığının seyrek olarak görülebileceğini belirtmiştir (43). Haseri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik dermatit- psöriazis ayrımında kullanılabilecek kriterleri major ve minör kriterler diye sınıflandırmıştır. Buna göre iltihabi hücre çeşitliliği minör yardımcı histopatolojik kriterlerden biri idi. Yaptıkları çalışmada gerek lenfosit, gerekse nötrofil ve eozinofil yüzdesini psöriazis grubunda daha fazla bulmuşlardır (36). Nötrofil lökositlerin psöriaziste hastalığın devamlılığında önemine işaret eden çalışmalarda mevcuttur. Bu konuda iddialı bir çalışmada püstüler psöriazis hastalarında terapötik lökosit azaltılmasının oldukça etkili olduğu ileri sürülmektedir (46).

Bizim çalışmamızda lenfosit hakim inflamasyon her iki grupta görülürken, nötrofil hakimiyeti psöriazis lehine, eozinofil varlığı ise kontakt dermatit lehine istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla idi.

Bazal ve suprabazal mitoz sayısındaki artış psöriazis hastalarında sık görülen bir bulgudur (10). Ferreli ve arkadaşları psöriazis alt tiplerinde de mitozdan sık görülen bir bulgu olarak bahseder (34). Fisher ve arkadaşları mitotik aktivitenin psöriazis hastalarında normal deriye göre 3-4 kat artacağını ileri sürmüştür (45). Mendonca ve arkadaşları suprabazal mitoz sayılarını kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Kontrol grubunda 100 hücredeki ortalama mitoz sayısını 0,46 bulurken, psöriazis grubunda 2,86 bulmuşlardır. Bu çalışmada araştırmacılar suprabazal mitotik aktivitenin psöriazis tanısı için pozitif prediktif değerini %90,2 olarak hesaplamıştır. Aynı çalışmada farklı bir grup olarak değerlendirilen palmoplantar psöriazis için supabazal mitoz aynı oranda değerli değildi ve palmoplantar psöriazis için pozitif prediktif değeri %52 olarak bulunmuştur (47). Rico ve arkadaşları ile Hatta ve arkadaşları, çalışmalarında psöriazis hastalarının lezyonlu olmayan derilerinin de basınç ile stimüle edildiğinde kontrol grubuna göre mitoz sayılarındaki artışın anlamlı bir şekilde farklı olduğunu bulmuştur (48,49).

Bizim çalışmada mitoz sayısı açısından psöriazis ve kontakt dermatit gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmakla birlikte kontakt dermatit ve psöriazis grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Ferrelini ve arkadaşları özellikle aşırı derece kıvrımlı damar yapılarının psöriazis tanısı için önemine değinir ve özellikle yatışmış lezyonlarda psöriazis tanısı için bir ipucu

olduğundan bahseder (34). Rao ve arkadaşları ise psöriazis ve kronik dermatitler arasında yüzeysel kapillerlerin ektazik ve dilate olması açısından fark bulamamıştır (40). Kolesnik ve arkadaşları çalışmalarında damarları tortiöz ve dilate olanları bir gruba horizontal olanları ise farklı bir grubu dahil etmiştir. Bu şekilde gruplandırıldığı zaman horizontal gelişim kronik dermatitlerde görülürken, tortiöz ve dilate damar yapıları psöriaziste daha belirgindi (38). Bu çalışmada psöriazis grubunda yüzeysel kapillerlerdeki belirginleşme kontakt dermatit grubuna göre daha fazla oranda görülüyordu. Bununla birlikte bu fark anlamlı değildi.

Munro mikroapsesi psöriazis için önemli bir histolojik bulgu olarak kabul edilir. Rao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 31 palmoplantar psöriazis vakasından 3'ünde Munro mikroapsesi görmüştür. Kronik dermatit grubunda ise Munro mikroapsesi içeren vakaları yok idi (40). Haseri ve arkadaşları ise çalışmaya aldıkları 36 psöriazis vakasının 26'sında (%72) Munro mikroapsesi görürken, kronik dermatit grubunda hiçbir vakada Munro mikroapsesi görmediklerini bildirmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda vakaların %59'u Munro mikroapsesi içeriyordu. Kontakt dermatit grubunda ise Munro mikroapsesi içeren vaka yoktu.

Kogoj'un spongiform püstülü psöriazis için tanımlanmış iyi bir histolojik bulgudur. Haseri ve arkadaşları 36 psöriazis hastasının 22'sinde bu bulguyu bulurken (%60) kronik dermatit grubunda hiçbir vakada bu bulguya rastlamamıştır (36). Moorchung ve arkadaşları Munro mikroapsesi ile Kogoj'un spongiform püstülü görülmesi arasında ilişki olduğunu ileri sürmüştür (36). Bizim çalışmamızda 8 psöriazis vakası (psöriazis vakalarının %25'i) spongiform püstül içeriyordu. Kontrol grubu ve kontakt dermatit grubunda Kogoj'un spongiform püstülünü içeren vaka yoktu.

GLUT-1'in boyanma özelliklerini değerlendirmek için çalışmalarda farklı metodlar kullanılmıştır. Neoplastik dokularda kullanılan yöntemler genellikle boyanan hücre yüzdesi ve boyanma yoğunluğu üzerine odaklanıyordu. Örneğin bir çalışmada yoğunluk negatif, pozitif ve güçlü pozitif olarak üç kategoriye ayrılmış, yaygınlık ise %10'luk dilimlere ayrılarak değerlendirilmiştir (28). Bir başka çalışmada GLUT-1 değerlendirilirken membranöz ve sitoplazmik boyanmalar pozitif kabul edilmiş ve tümör hücrelerindeki boyanma oranlarını değerlendirmiştir (29). Farklı bir çalışmada GLUT-1 boyanma oranları %10'un altında olan vakaları negatif, %10'dan fazla

boyanan vakaları ise pozitif kabul edilmiştir(30). Normal deri ve tümöral lezyon ve lezyon üzerindeki derinin boyanma paterninin araştırıldığı bir başka çalışmada GLUT-1; boyanması pozitif ve negatif olmasına; 200x büyütme alanındaki pozitif hücre oranına; boyanma şiddetine (hafif, orta, şiddetli); dağılımın diffuz veya yamasal olmasına ve boyanma paterninin sitoplazmik, membranöz veya membranositoplazmik olmasına göre değerlendirilmiştir (3).

Tümöral olmayan deri hastalıklarında GLUT-1 değerlendirmesi çalışmalarda bazı farklılıklar gösteriyordu. Psöriazisin konu edildiği bir çalışmada Glut-1 yoğunluğu hafif, orta ve şiddetli dağılım paterni ise basal ve suprabazal olarak kategorize edilmiştir (27).

Bu çalışmada değerlendirme benzer şekilde yapılmıştır. Bunun nedeni diğer çalışmalardaki tümöral lezyonlar için yapılan değerlendirmenin deri biyopsilerini değerlendirmekte bazı zorluklara neden olması idi. Örneğin bu çalışmada Carvalho ve arkadaşlarının kullandığı yöntem kullanılsa biyopsilerimizin tamamına yakını pozitif boyanmış kabul edilecek (vakaların çoğunda biyopsilerde %10 üzerinde boyanma olması sebebiyle) ve istatistiksel karşılaştırma imkânımız olmayacaktı. Deri biyopsilerindeki boyanmayı değerlendirirken karşılaşılan bir başka sorun boyanma yoğunluğunun bazal ve suprabazal tabakada farklı olması idi. Bu çalışmada tüm biyopsilerde Glut-1 düzeyi bazal tabakada kuvvetli boyandı. Bu nedenle Glut-1 yoğunluğunu suprabazal tabakadaki boyanan hücrelerin boyanma şiddetine göre değerlendirildi.

GLUT-1'in psöriazis hastalarında artmış ekspresyonu bazı çalışmalarda öne sürülmüştür. Bir çalışmada kontrol grubunda hiçbir vakada Glut-1 ile pozitif boyanma elde edilememişken psöriazis hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz derileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (27). Benzer bir çalışma Tao ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Normal deri ile psöriazisi kıyaslamışlar ve psöriazis hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla Glut-1 ekspresyonu bulmuştur. Bununla birlikte bu çalışmada Abdou ve arkadaşların aksine normal epidermiste Glut-1'in zayıf boyanabileceğini gösterilmiştir (3).

Bu çalışmada, Glut-1 yaygınlığı gruplar arasında fark göstermiyordu ve kontrol grubunda da tüm epidermiste pozitif boyanmalar elde edilmişti. Glut-1 şiddeti ise gruplar arasında fark ediyordu. Kuvvetli boyanan vakaların çoğu kontakt dermatit

grubuna, orta şiddette boyanan vakaların çoğu psöriazis grubuna dâhildi. Kontrol grubunda vakaların çoğu hafif veya orta şiddette boyanıyordu.

Ki-67'nin değerlendirilmesi için farklı çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmıştır. Abdou ve arkadaşları pozitif boyanmaları nükleer ve nükleolar olarak kategorize etmiş ve tüm epiteldeki boyanma oranlarını hesaplamıştır (27). Dornelas ve arkadaşları ise boyanma şiddetini hafif, orta ve şiddetli diye kategorize ederken, sayısal değerlendirmeyi, negatif, sadece tek tük boyanma olmasını bir pozitif (+), orta şiddette boyanan hücrelerin oranı 1/3' e kadar olanları iki pozitif (++), 2/3'e kadar olan orta-şiddetli boyanmaları ve 2/3 den fazla orta şiddetli boyanmaları üç pozitif(+++),son olarak 2/3'den fazla şiddetli boyanmaları dört pozitif (++++) olarak değerlendirme şeklinde yapmıştır (30). Scola ve arkadaşları ise 5 farklı alanda 100 hücredeki pozitif boyanan hücreleri saymış ve median değerleri istatistiksel analizlerde kullanmıştır. Amin ve arkadaşları ise Ki-67'yi bazal tabakada, alt epidermiste ve tüm tabakada boyanma şeklinde kategorize etmiştir (4).

Bu çalışmada zayıf ve kuvvetli boyanan hücre sayıları not edildi. Kesitlere bağlı bazal tabaka ve suprabazal tabakayı değerlendirmede zorluklar yaşanabileceğinden ki-67 değerlendirirken lokalizasyon dikkate alınmadı.

Ki-67 boyanmasının psöriazis tanısına destek sağlayacağını bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur (4,27,50). Amin ve arkadaşları psöriazis hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz derileri ve kontrol grubu dahil ederek yaptıkları çalışmada; Ki-67 indeksinin hem lezyonlu deri ile lezyonsuz deri arasında hem de kontrol grupları arasında fark bulmuştur (4). Abdou ve arkadaşları ise benzer bir çalışmada psöriazis hastalarının lezyonlu derileri ile lezyonsuz derileri arasında fark bulamamıştır, bununla birlikte kontrol grubuna göre yüksek oranda pozitiflik elde etmiştir (27). Sezer ve arkadaşları psöriazis grubunu, pitriazis rubra pilaris, pitriazis rosea ve liken simpleks tanıları alan psöriazis dışı dermatoz grubu ile kıyaslamışlar, suprabazal ve total ki-67 proliferasyonunu psöriazis grubunda belirgin olarak fazla bulmuşlardır (50). Kim ve arkadaşları psöriazis, skuamöz hücreli karsinom ve kontrol gruplarından oluşan çalışmasında, psöriazisteki ki-67 pozitif boyanan hücre oranını skuamöz hücreli karsinoma benzer bulmuştur. Kontrol grubu ise her iki gruptan belirgin olarak daha düşük düzeyde boyanma göstermişlerdir (51).

Bu çalışmada psöriazis ve kontakt dermatit grupları arasında ki-67 ile soluk boyanma, kuvvetli boyanma ve toplam boyama değerleri anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubu ise anlamlı bir şekilde daha az boyanma gösteriyordu.

Deri lezyonlarında PCNA boyanmasının değerlendirilmesi için çalışmacılar değişik yöntemler kullanmıştır. Dornelas ve arkadaşları ki-67 ile aynı şekilde (boyanma şiddetini hafif, orta ve şiddetli diye kategorize ederken, sayısal değerlendirmeyi, negatif, sadece tek tük boyanma olmasını bir pozitif(+), orta şiddette boyanan hücrelerin oranı 1/3' e kadar olanları iki pozitif (++), 2/3'e kadar olan orta-şiddetli boyanmaları ve 2/3 den fazla orta şiddetli boyanmaları üç pozitif(+++), son olarak 2/3'den fazla şiddetli boyanmaları dört pozitif (++++) olarak) değerlendirmiştir (31). Scola ve arkadaşları da ki-67 değerlendirirken 5 farklı alanda 100 hücredeki pozitif boyanan hücreleri saymış ve median değerleri istatistiksel analizlerde kullanmıştır (32). Bu çalışmada zayıf ve kuvvetli boyanan hücre sayıları not edildi. Kesitlere bağlı bazal tabaka ve suprabazal tabakayı değerlendirmede zorluklar yaşanabileceğinden PCNA değerlendirirken lokalizasyon dikkate alınmadı

PCNA boyanması pek çok malign tümörde veya dermatozlarda Ki-67 ile beraber veya onun yerine kullanılabilecek bir markerdir (52). Jung ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bu iki belirtecin çok güçlü korelasyona sahip olduklarını bulmuştur. Aynı çalışmada ilginç bir şekilde psöriazis hastalarındaki ki-67 ve PCNA boyanma oranlarını bazal hücreli karsinomdan fazla bulmuşlardır. Skuamöz hücreli karsinom olguları ise psöriazis grubundan ve bazal hücreli karsinom grubundan daha yüksek boyanma değerlerine sahipti (52). Kawahira ve arkadaşları psöriazis grubunda PCNA değerlerini kontrol grubundan yüksek bulmuştur. Kontakt dermatit vakalarında PCNA artışının çok fazla olmadığını ileri sürmüşlerdir. Atopik dermatit ve verruka vulgariste ise psöriazise benzer şekilde PCNA boyanma oranları anlamlı şekilde artıyordu. Bu çalışmada vurgulanan bir başka nokta ise PCNA boyanmasının tedaviye direnç ile ilişkili olabileceği idi (20).

Bu çalışmada PCNA boyanması açısından kontakt dermatit ve psöriazis arasında fark bulunamıştır. Kontrol grubu ise anlamlı bir şekilde daha düşük boyanma gösteriyordu.

Psöriazis ve kontakt dermatit ayırıcı tanısında yol gösterebilecek pek çok immünohistokimyasal antikor kullanılabilir. Bunlardan CD 34(4), osteopontin (4,33),

survivin (21), keratin 16, involucrin, and filagrin (22), cyclin D1 (49,50), pRb, p53 (51), caveolin(53), perforin (54), HIF1 α (55),caspase-3 (56), c-jun(57), S100B protein(58) en bilinenleridir. Bununla birlikte bu antikorları kıyaslayan çalışmalar sınırlıdır. Kontakt dermatit ve psöriazis ayırıcı tanısında immünohistokimya kullanılmasına karar verildiğinde hangi belirtecin seçilmesinin daha yararlı olacağı net değildir. Kombinasyonlar için yine eldeki veriler sınırlıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Glut-1 şiddeti, psöriazis ve kontakt dermatit ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.
 - Glut-1 ile koyu boyanma kontakt dermatiti destekler.
 - Glut-1 ile orta şiddette boyanma psöriazis vakalarında daha çok iken hafif (soluk) boyanmalar kontrol grubu dahil üç grupta mevcuttur.
- 2- Glut-1 yaygınlığı, kontakt dermatit ile psöriazis ayrımında yararlı bulunmamıştır.
- 3- Ki- 67 ile soluk boyanan, koyu boyanan ve toplam boyanan hücre sayıları, kontakt dermatit ile psöriazis ayrımında yararlı bulunmamıştır.
- 4- PCNA ile soluk boyanan, koyu boyanan ve toplam boyanan hücre sayıları, kontakt dermatit ile psöriazis ayrımında yararlı bulunmamıştır.
- 5- Psöriazis ve kontakt dermatit ayırıcı tanısında hematoksilen ve eosin inceleme önemli bir yer tutur. Pek çok histolojik bulgu ayırıcı tanıda önemli yer tutar. Diğer önemli bir nokta ise histolojik verilerin kombinasyonun ayırıcı tanıda sağlayacağı kolaylıktır.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins BasicPathology (10th ed).Elsevier Saunders Publisher, Canada 2017;pp889-892
2. Rosai J. Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi (10. Baskı). Çeviri Editörü: Özdamar ŞO. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2015;pp104-106
3. Tao J, Yang J, Wang L, et al. Expression of GLUT-1 in psoriasis ad the relationship between GLUT-1 upregulation induced by hypoxia and proliferation of keratinocyte growth. J Dermatol Sci. 2008 Sep; 51(3):203-7
4. Amin M, Azim Z. İmmunohistochemical study of osteopontin, Ki67, and CD34 of psoriasis in Mansoura, Egypt. Indian J. Pathol Mikrobiol. 2012;55:56-60
5. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji (9. Baskı). Çeviri editörü: Başaklar AC. Palme Yayıncılık, Ankara 2005: pp 417-20
6. Klaus J. Busam.Dermatopathology (1st ed). Saunders Elsevier.New York 2010; pp 1-4
7. McKee PH, Calonje E, Granter SR(3 th ed). Elsevier Limited, Boston (MA), USA 2005: pp 195-205
8. Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW, Dermatopathology(McGraw-Hill Education, New York USA 2010: pp 65-70
9. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):pp 30–36.
10. Elenitsas R, Johnson BL, Murphy, Xu X, GF. Lever's Histopathology of the Skin (10th ed.) Editor in Chief: Elder DE. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, USA2009 :pp 174-82
11. Gudmundsdottir AS, Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, et all. Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis? Clin Exp immunol 1999;117:580-586
12. Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Lever's Histopathology of the Skin (9th ed.) Editor in Chief: Elder DE. Lippincott Willlliams&Wilkins. Philadelphia, USA2004 :pp 245-51

13. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum Levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. *Mediators Inflamm*. 2005 Oct 24; 2005(5): 273–279.
14. Seleit O, Bakry OA, Sharaky DR and al. Evaluation of hipoxia Inducible Factor-1 α and Glucose Transporter-1 Expression in Non Melanoma Skin Cancer: An Immunohistochemical Study. *Journey of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Jun;vol-11(6): 9-16
15. Hagen AM, Kinet S, Manel Nicolas et al. Erythrocyte Glut-1 Triggers Dehydroascorbic Acid Uptake in Mammals Unable to Synthesize Vitamin C. *Cell* 2008;132(6): 1039-1048
16. Yuan SM, Jiang HQ, Hong ZJ et al. The expression and role of glucose transporter-1 in inffantile hemangioma. *Chinese*. 2007; 23:90-93
17. Strzalka W, Zeimienowicz. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a key factor in DNA replication and cell cycle regulation. *Annals of Botany*.2011;107: 1127–1140,
18. Maga G,Hübscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancerwith many partners. *Journal of Cell Science*. 2003; 116: 3052-3060
19. Kanitakis J, Hoyo E, Chouvet B, et al. Keratinocyte proliferation in epidermal keratinocyte disorders evaluated through PCNA/cyclin immuno-labelling and AgNOR counting. *Acta Derm Venereol*.1993;73:370–375.
20. Kawahira K. Immunohistochemical staining of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in malignant and nonmalignant skin diseases. *Arch Dermatol Res* 1999;291:413–418.
21. Bowen AR, Hanks AN, Kelley BA. Proliferation, Apoptosis, and Survivin Expression in Keratinocytic Neoplasms and Hyperplasias. *Am J Dermatopathol*, 2004 June;26(3):177-181.
22. Peng J, Sun SB, Yang PP,Fan YM.Is Ki-67, keratin 16, involucrin, and filaggrin immunostaining sufficient to diagnose inflammatory linear verrucous epidermal nevus? A report of eight cases and a comparison with psoriasis vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):682-5.

23. Scholzen T1, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311-22.
24. Scholzen T1, Gerdes J. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311-22.
25. Ahn C1, Jeong CW1, Kwak C1, Kim HH1, Kim HS2, Ku JH3. Ki-67 as a Prognostic Marker in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Feb 24. pii: S1558-7673(18)30126-5.
26. Shahait M, Nassif S2, Tamim H3, Mukherji D3, Hijazi M2, El Sabban M4, Khauli R1, Bulbul M1, Abou Kheir W4, El Hajj A5. Ki-67 expression predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy in the setting of positive surgical margins. *BMC Urol.* 2018 Mar 5;18(1):13.
27. Abdou AG, Maraee AH, Eltahmoudy M, El-Aziz RA. Immunohistochemical expression of GLUT-1 and Ki-67 in chronic plaque psoriasis. *Am J Dermatopathol.* 2013 Oct;35(7):731-7
28. Usada K, Sagawa M, A Hirokazu et al. Correlation between glucose transporter-1 expression and 18F-fluoro-2-deoxyglucose uptake on positron emission tomography in lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 58; 405-410
29. Abdou AG, Eldien MMS, Elsakka D. Glut-1 expression in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *International Journal of Surgical Pathology* 2015;23(6): 447-453
30. Carvalho KC, Cunha IW, Rocha RM, GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. *Clinics. Sao Paulo* 2011 Jun; 66(6): 965–972
31. Dornelas MT; Rodrigues MF; Machado DC. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *An. Bras. Dermatol.* 2009 Sep-Oct;84(5):469-75

32. Scola N, Segert HM, Stücker M, Altmeyer P, Gambichler T, Kreuter A. Ki-67 may be useful in differentiating between keratoacanthoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Mar;39(2):216-8.
33. Abdel-Mawla MY, El-Kashesy KA, Soheir Ghonemy S et al. Role of Osteopontin in Psoriasis: An Immunohistochemical Study. *Indian J Dermatol*. 2016 May-Jun; 61(3): 301–307.
34. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L et al. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2018 April;153(2):173-84
35. Aydin O, Engin B, Oğuz O, Ilvan S, Demirkesen C. Non-pustular palmoplantar psoriasis: is histologic differentiation from eczematous dermatitis possible? *J Cutan Pathol* 2008;35:169-73.
36. Hesari KK, Naraghi ZS, Nikoo A, Ghanadan A, Sabaghi M. Palmoplantar Psoriasis versus Eczema: Major Histopathologic Clues for Diagnosis. *Iranian Journal of Pathology* 2014; 9 (4): 251 - 256
37. Moorchung N, Khullar JS, Mani NS et al. A Study of Various Histopathological Features and their Relevance in Pathogenesis of Psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2013 Jul-Aug; 58(4): 294–298
38. Kolesnik M, Franke I, Lux A et al. Eczema in Psoriatico: An Important Differential Diagnosis Between Chronic Allergic Contact Dermatitis and Psoriasis in Palmoplantar Localization. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 50–58.
39. Basir GHR, Alirezaei P, Hamian, Khanlarzadeh E. Are quantitative histopathologic criteria capable of differentiating psoriasis from chronic dermatitis? *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2018;11:239-244.
40. Rao A, Khandpur S, Kalaivani M. A study of the histopathology of palmo-plantar psoriasis and hyperkeratotic palmo-plantar dermatitis. Department of Dermatology & Venereology and Biostatistics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. 2018;84:27-33

41. Park JY, MD, Cho EB, MD, Park EJ et al. The histopathological differentiation between palmar psoriasis and hand eczema: A retrospective review of 96 cases. *Journal of the American Academy of dermatology*. 2017;77:130-135
42. Chau T, Parsi KK, Owaga T et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2017;44:1018-1026
43. Ancona-Alayón A, Escobar-Márques R, González-Mendoza A et. All. Occupational pigmented contact dermatitis from Naphthol AS. *Contact Dermatitis*. 1976 Jun;2(3):129-34.
44. Rosa G, Fernandez AP, Schneider S. Eosinophils are rare in biopsy specimens of psoriasis vulgaris. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2017;44: 1027- 1032
45. Fisher LB, Wells GC. The mitotic rate and duration in lesions of psoriasis and ichthyosis. *British Journal of Dermatology*. 1968;80(4): 235-40
46. Ikeda S, Takahashi H, Suga Y et al. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:4
47. Mendonca SM, Devaraju S. Suprabasal mitotic index: A cell kinetic aid in psoriasis diagnosis. *Indian journal of dermatopathology and diagnostic pathology*. 2017;4:1:2-7
48. Rico MJ, Halprin KM, Baker L et al. Stimulated mitotic counts in the non-lesional skin of patients with psoriasis and controls. *British Journal of Dermatology*. 1985. 113(2): 185-8
49. Hatta N, Takata M, Kawara S et al. Tape stripping induces marked epidermal proliferation and altered TGF- α expression in non-lesional psoriatic skin. *Journal of Dermatological Science*. 1997; 14(2): 156-61
50. Sezer E, Böer-Auer A, Cetin E et al. Diagnostic utility of Ki-67 and Cyclin D1 immunostaining in differentiation of psoriasis vs. other psoriasiform dermatitis *Dermatol Pract Concept* 2015;5(3):7-13

51. Kim SE, Ryu YW, Kwon JI et al. Differential expression of cyclin D1, Ki-67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17:735-742
52. Jung MJ, Kim YK. Comparative Study of PCNA and Ki-67 Immunohistochemical Staining in Psoriasis, Basal Cell Carcinomas. *Ann Dermatol*. 1994 Jul;6(2):146-151
53. Zhang F, Li H, Zou Y, et al. Caveolin Expression in Different Types of Psoriatic Lesions: Analysis of 66 Cases. *Indian J Dermatol*. 2014;59:3:225-229
54. Samaka RM, Gaber MA, Metwe NA. Perforin Expression in Plaque Psoriasis: An Immunohistochemistry Study. *Ultrastructural pathology* 2014;39(2): 110-20
55. Abdou AG, Farag AGA, Hammam M, Taie DM, Abdelaziz RA. Immunohistochemical expression HIF1 α in chronic plaque psoriasis, an association with angiogenesis and proliferation. *J Immunoassay Immunochem*. 2018 May 17:1-14
56. Shaimaa M, Bebars M, Al-Sharaky DR, et al. Immunohistochemical Expression of Caspase-3 in Psoriasis *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Jul, Vol-11(7)
57. Abdou AG, Marae AH, Shoeib M, Dawood G, Abouelfath E. C-Jun expression in lichen planus, psoriasis, and cutaneous squamous cell carcinoma, an immunohistochemical study. *J Immunoassay Immunochem*. 2018;39(1):58-69.
58. Salem SAM, El-Khateeb EA, Harvy M, Emam HME, Abdelaal W, El Nemr R, El-Hagry OO. Study of serum levels and skin expression of S100B protein in psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):323-8.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali MIZRAK'a ait "Psöriaziform dermatitlerin histopatolojik ayırıcı tanısında immünohistokimyasal olarak Glut-1, Ki-67 ve PCNA immunohistokimysallarının kullanımı" adlı çalışma, jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 06/02/2019

Başkan : Prof. Dr. Olgun KONTAŞ

Üye : Prof. Dr. Kemal DENİZ

Üye : Doç. Dr. Hatice KARAMAN.....