



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜRTİKERYA PİGMENTOZA (ÇOCUKLUK ÇAĞI MASTOSİTOZU) TANILI HASTALARIN KLİNİK SPEKTRUMU

AYŞE MERİH DURMAZ
UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖNER ÖZDEMİR

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÜRTİKERYA PİGMENTOZA (ÇOCUKLUK ÇAĞI
MASTOSİTOZU) TANILI HASTALARIN KLİNİK SPEKTRUMU**

AYŞE MERİH DURMAZ
UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖNER ÖZDEMİR

2022-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Ayşe MERİH DURMAZ
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Ürtikerya Pigmentoza (Çocukluk Çağı Mastositozu) Tanılı Hastaların Klinik Spektrumu

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2022 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2022
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25/10/2021 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır.

Tarih:/..../...

Ayşe MERİH DURMAZ

İmza

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve en zorlu süreçlerden biri olan tez planlama, proje yürütme, yazma aşamalarında her zaman yanımda olan, bana bilgileri ve tecrübeleriyle hep destek olan sevgili hocam Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Tıp Fakültesinde öğrencilik hayatımdan başlayarak asistanlık sürecime başladığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hocalarım ve Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki diğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI, Prof. Dr. İbrahim CANER, Doç. Dr. Bahri ELMAS, Doç. Dr. Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN, Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARABAY ve Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ÇELAKIL'a, Dr. Öğr. Üyesi Hacer Efnan Melek ARSOY'a tecrübelerime yenilerini katarak, bilgi ve deneyimlerimi arttırmama yardımcı oldukları için en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm değerli asistan arkadaşlarım, meslektaşlarım, hemşirelerimiz ve diğer çalışanlarımıza da ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca her anımda yanımda olan sevgili aileme; bu süreçte bana desteğini her zaman gösteren sevgili eşime ve anneme çok teşekkür ediyorum.

Dr. Ayşe MERİH DURMAZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hastalığın tanımı.....	4
2.2. Mastositozla İlgili Epidemiyolojik Bulgular.....	4
2.3. Mastositoz Patofizyolojisi.....	5
2.4. Sistemik ve Kutanöz Mastositozda Tanı.....	10
2.5. Mastositoz Sınıflandırılması ve Tedavisi.....	15
2.5.1. Cilt /deri (Kutanöz) mastositozunun alt tipleri.....	15
2.5.2. Kutanöz mastositoz tedavisi.....	19
2.5.2.1. Antihistaminikler.....	20
2.5.2.2. Kromolin sodyum.....	20
2.5.2.3. Topikal kortikosteroidler.....	21
2.5.2.4. Topikal antibiyotikler.....	21
2.5.2.5. Lökotrien antagonistleri.....	21
2.5.2.6. Ek tedaviler.....	21
2.6. Çocuk Dermatolojisi Yaşam Kalite İndeksi (CDLQI).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma Grubu.....	24
3.2. Tanısal Testler.....	26
3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri.....	26
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	26
4. BULGULAR.....	28

5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
6. KAYNAKLAR.....	52
7.EKLER.....	61
7.1. EK-1: CDLQI skorlaması.....	61
7.1. EK-2: Ürtikerya pigmentoza tanılı hastaların değerlendirme formu.....	63
7.1. EK-3: Etik kurul kararı	65
ÖZGEÇMİŞ.....	66

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

Asp: Aspartik asit

CD: Cluster of differentiation

CDLQI: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

ECNM: The European Competence Network on Mastocytosis

GİS: Gastrointestinal Sistem

HSM: Hepatosplenomegali

IFN- α : İnterferon- α

IL: İnterlökin

KM: Kutanöz Mastositoz

LAP: Lenfadenopati

LT: Lökotrien

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PG: Prostaglandin

PUVA: Psoralen-ultraviyole A

SCF: Stem Cell Faktör (kök hücre faktörü)

SM: Sistemik Mastositoz

SPSS: Statistical Package for Social Science

TGF- β : Transforming Growht factor- β

TH2: Tip 2 Yardımcı T hücresi

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α

Total IgE: Total İmmünoglobulin E

USG: Ultrasonografi

Val: Valin

VCA: Vücut Yüzey Alanı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Mastositozda mast hücre mediyatörlerinin klinikle ilişkisi (Carter ve ark., 2014'den değiştirilerek kullanılmıştır).....	8
Tablo 2.2. Mastositozda temel bulgular ve uygun tedaviler (Pardanani ve ark., 2013'den değiştirilerek kullanılmıştır).....	22
Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri	28
Tablo 4.2. Hastalarda döküntülerin vücutta dağılım oranları.....	29
Tablo 4.3. Hastaların döküntü çeşitleri.....	29
Tablo 4.4. Lezyon büyüklüğü ve lezyonların benzerlik oranları.....	30
Tablo 4.5. Darier ve dermografizm bulgularının dağılımı	30
Tablo 4.6. Hastalarda kaşıntı-kızarıklık dağılımı	31
Tablo 4.7. Ürtikerya pigmentoza tanılı hastaların fizik muayene ve USG sonuçları	31
Tablo 4.8. Hastaların ek alerjik hastalık frekans ve yüzdesel dağılımları.....	32
Tablo 4.9. Hastaların aile öyküsü dağılımı.....	32
Tablo 4.10. Hastalarda ek alerjik hastalık ve ailede öykü ilişkisi	33
Tablo 4.11. Hastalarda ek hastalığa göre IgE değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.12. Hastalarda parametrelere göre triptaz değerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.13. Ürtikerya Pigmentoza tanılı hastalarda laboratuvar bulguları	35
Tablo 4.14. Ürtikerya Pigmentoza tanılı hastalarda tetikleyici faktörler	36
Tablo 4.15. Hastalarda otoenjektör, profilaktik ilaç ve tedavilerin dağılımı	37
Tablo 4.16. Hastaların vitamin D düzeyleri	38
Tablo 4.17. Hastaların sistem sorgulamasından elde edilen veriler	39
Tablo 4.18. Hastaların triptaz düzey dağılımı.....	39
Tablo 4.19. Ürtikerya pigmentoza tanılı CDLQI skoru.....	40

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. Darier işareti pozitif kutanöz mastositoz.....	15
Resim 2.2 Polimorfik ürtikerya pigmentoza	16
Resim 2.3. Diffüz kutanöz mastositoz.....	18
Resim 2.4. Soliter mastositom.....	19

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Mastositoz, nadir görülen bir hastalık grubunu ifade eder. Bir veya birden fazla dokuda morfolojik olarak aşırı mast hücresi birikimi ile karakterizedir. Çocuklarda mastositoz; bimodal bir dağılım izler. İlk üç yaşta tepe noktasına ulaşır, ardından bir düşüş yaşanır ve 15 yaşından sonra mastositoz vakaları ikinci çok daha küçük bir artış gözlenir. Pediatrik mastositoz vakalarında semptomların yönetilmesinin zor olmasına ve bazen önemli morbidite ile ilişkilendirilmesine rağmen, çoğu vakada semptomlar deri ile sınırlıdır ve çocuklarda çoğunlukla iyi huylu bir seyir izlemektedir. Döküntüler en sık gövdede olup en sık makülopapüler döküntü görülür. Darier bulgusu saptanması kutanöz mastositoz hastalığı için patognomoniktir. Çalışmamızda tarafımızdan öykü, fizik muayene ve klinik değerlendirme sonrası tanı alan hastalar retrospektif olarak incelendi.

YÖNTEM: Etik kurul onayı alındıktan sonra 01.01.2010 ile 28.04.2021 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ürtikerya pigmentoza (mastositoz) tanısı konulan hastalar tarandı ve 38 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyeti, şikâyetlerinin başlama yaşı, tanı yaşı, döküntü tipi ve boyutu, eşlik eden semptomlar, ek alerjik hastalık, aile öyküleri, fizik muayene ve laboratuvar testleri tarandı.

BULGULAR: Çalışmaya dâhil edilen 38 ürtikerya pigmentoza (mastositoz) tanılı hastanın 13'ü kız (%34,2) ve 25'i erkekti (%65,8). Erkek/kız oranı 1,92/1 olarak görüldü. Hastaların şikâyetlerinin başlama yaşı medyanı 8 (0-60,0) ay; tanı yaşı medyanı ise 11,5 (2-64) ay; şikâyetlerinin gerileme yaşı medyanı 54 (6-192) ay olarak görüldü. Takip edilen hastaların 17'sinde (%44,7) bulgular devam etmekteydi. Kaşıntı, kızarıklık, GIS semptomları ve makülo-papüler döküntü en sık şikâyetlerdendi. Döküntüler çoğunlukla polimorfik ve 1 cm'den büyüktü. Isı (sıcaklık) en sık tetikleyiciydi. Hastaların %97,3'ünde Darier bulgusu pozitif saptandı. Hastaların fizik muayene ve abdominal ultrasonografisinde hepatosplenomegali saptanmadı. Triptaz düzeyi >20 ng/ml olan bir hastaya sistemik tutulum açısından kemik iliği aspirasyonu yapıldı, sistemik mastositoz saptanmadı. Hastalarda mastositoz açısından aile öyküsü yoktu. Antihistaminikler profilaksi ve tedavide en sık kullanılan ilaçtı. Otoenjektör yazılım oranı % 23,6 idi.

SONUÇ: Hastalarımızın yaşam kalitesi, CDLQI skorlamasına göre, hafif derecede %38'inde etkilenmişti. Kutanöz mastositoz genellikle iyi seyir gösterse de sistemik tutulum varlığında ölümle sonuçlanabildiğinden, hastaların oranomegali, bisitopeni ve triptaz yüksekliği açısından izlemi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Darier bulgusu, kutanöz mastositoz, mast hücresi, triptaz, ürtikerya pigmentoza

ABSTRACT

Clinical Spectrum of Patients Diagnosed with Urticaria Pigmentosa (Childhood Mastocytosis)

INTRODUCTION AND AIM: Mastocytosis refers to a rare disease group. It is characterized by morphologically excessive accumulation of mast cells in one or more tissues. Mastocytosis in children; follows a bimodal distribution. It peaks at the first three years of age, followed by a decline, and a second, much smaller increase in cases of mastocytosis is observed after the age of 15. Although symptoms are difficult to manage in cases of pediatric mastocytosis and are sometimes associated with significant morbidity, in most cases the symptoms are limited to the skin and follow a mostly benign course in children. Rashes are most common on the trunk, and maculopapular rash is the most common. Detection of Darier's sign is pathognomonic for cutaneous mastocytosis disease. In our study, patients diagnosed by our specialists after history, physical examination and clinical evaluation were retrospectively analyzed.

METHODS: After the approval of the ethics committee, patients diagnosed with urticaria pigmentosa (mastocytosis) who applied to Sakarya University Training and Research Hospital between 01.01.2010 and 28.04.2021 were screened and 38 patients were included in the study. The gender of the patients, the age of onset of the complaints, the age of diagnosis, the type and size of the rash, accompanying symptoms, additional allergic disease, family history, physical examination and laboratory tests were scanned.

RESULTS: Of the 38 patients diagnosed with urticaria pigmentosa (mastocytosis) included in the study, 13 (34.2%) were female and 25 (65.8%) were male. The male/female ratio was found to be 1.92/1. The median age of onset of the patients' complaints was 8 (0-60.0) months; the median age at diagnosis was 11.5 (2-64) months; The median age of regression of their complaints was 54 (6-192) months. Findings continued in 17 (44.7%) of the patients followed. Itching, redness, GIS symptoms and maculo-papular eruption were the most common complaints. The rashes were mostly polymorphic and larger than 1 cm. Heat (temperature) was the most common trigger. Darier's sign was positive in 97.3% of the patients. Hepatosplenomegaly was not detected in the physical examination and abdominal ultrasonography of the patients. Bone marrow aspiration was performed for systemic involvement in a patient with tryptase level >20 ng/ml, no systemic mastocytosis was detected. The patients had no family history of mastocytosis. Antihistamines were the most commonly used drug for prophylaxis and treatment. The autoinjector prescription rate was 23.6%.

CONCLUSION: Quality of life of our patients was mildly affected in 38% according to CDLQI scores. Although cutaneous mastocytosis usually has a good prognosis, it may result in death in the presence of systemic involvement, so patients should be followed up for rate of rationegaly, bicytopenia and tryptase elevation.

Keywords: Darier's sign, cutaneous mastocytosis, mast cell, tryptase, urticaria pigmentosa

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mastositoz, nadir görülen bir hastalık grubunu ifade eder. Bir veya birden fazla dokuda mast hücrelerinin sayıca artması veya anormal morfolojide olması ile karakterize bir hastalıktır (Brunner ve ark., 1983; Klaiber ve ark., 2017). Mastositoz sıklığının Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda milyonda 5 ila 10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Brockow, 2014; Klaiber ve ark., 2017). Mastositoz, genellikle tirozin kinaz reseptörünü etkileyerek bu reseptöre fonksiyon kazandıran aktivasyon mutasyonları sonucunda oluşmaktadır (Klaiber ve ark., 2017).

Mastositoz tanılı hastalar etkilenmiş organ tutulumuna göre kutanöz mastositoz (KM) ve sistemik mastositoz (SM) olarak sınıflandırılmaktadır. Kutanöz mastositozun üç ana grubu vardır; ürtikerya pigmentoza /makülopapüler kutanöz mastositoz (monomorfik/polimorfik), soliter mastositom ve diffüz kutanöz mastositoz olarak ayrılır (Horny ve ark., 2008). Sistemik mastositozun ise; mast hücre yükü ve tutulan organ göz önünde bulundurularak indolent sistemik mastositoz, smouldering sistemik mastositoz, hematolojik malignansiler ile ilişkili sistemik mastositoz, agresif sistemik mastositoz, mast hücre lösemisi ve mast hücreli sarkom olarak sınıflandırılmaktadır (Brockow, 2014).

Mastositoz hem çocuk yaş grubunda hem de yetişkinlerde görülebilir. Çocukluk yaş grubunda hastaların %80'i ilk bir yaşında tanı alır. Genellikle bulgular kendini sınırlar ve adölesan yaş döneminde de tamamen düzelir (Azaña ve ark., 1994; Uzzaman ve ark., 2009).

Çocukluk yaş grubunda daha sıklıkla görülen kutanöz mastositozlardır ve en sık ürtikerya pigmentoza alt tipi görülür. Klinik bulgular etkilenen dokuya göre değişiklik gösterebilir. Mastositozda sistemik tutulum varsa görülen başlıca klinik bulgular; ani kızarıklık, kaşıntı, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı, tansiyon düşüklüğü, kas ve kemik ağrılarıdır (Carter ve ark., 2014). Çocukluk yaş grubunda en sık görülen ürtikerya pigmentozada ise; çocukların üçte ikisinden fazlasında mast hücre mediyatörlerinin salınımı çoklu sistem semptom (örn. kaşıntı, kızarıklık, karın ağrısı, ishal) epizodlarına yol açabilse de, hastalık deri ile sınırlıdır. Ürtikerya

pigmentoza hastaların %25'i gastrointestinal semptomlar yaşar. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, epigastrik ağrı, kemik ağrısı ve bilişsel düzensizlik ile ilgili şikâyetler varsa sıklıkla deri dışı hastalığın varlığına işaret eder. Yoğun mast hücre mediyatör salınımına bağlı ölüm meydana gelebilir (Heinze ve ark., 2017; Lange ve ark., 2013).

Çocuklarda mastositoz; bimodal bir dağılım izler. İlk üç yaşta tepe noktasına ulaşır, ardından bir düşüş yaşanır ve 15 yaşından sonra mastositoz vakalarında ikinci çok daha küçük bir artış gözlenir (Klaiber ve ark., 2017; Méni ve ark., 2015). Pediatrik ve erişkin mastositozun öyküleri arasında önemli farklılıklar bulunur. Pediatrik mastositoz vakalarında semptomların yönetilmesinin zor olmasına ve bazen önemli morbidite ile ilişkilendirilmesine rağmen, çoğu vakada semptomlar deri ile sınırlıdır ve çocuklarda çoğunlukla iyi huylu bir seyir izlemektedir. Ergenlik döneminde lezyonlarda spontan iyileşme veya düzelme izlenir (Ben-Amitai ve ark., 2005; Caplan, 1963; Carter ve ark., 2015). Çocukluk döneminde, erkeklerde hafif bir baskınlık olmasına rağmen, ergenlikten sonra, kadınlarda ortaya çıkma ihtimali daha fazladır. Mastositozda ailesel öykü olabilir, ancak vakaların çoğunda aile üyelerinde öykü yoktur (Ben-Amitai ve ark., 2005; Piqueres-Zubiaurre ve ark., 2017).

Kutanöz mastositozda vücudun her yerinde döküntü ortaya çıkabilir ancak; döküntüler en sık gövdede görülmektedir. Mastositoz tanılı hastalarda en sık makülopapüller döküntü görülür. Ancak; eritem ve telenjektazi plak, nodül, papül gibi farklı deri bulguları da görülebilmektedir. Döküntü karakterinin değişkenlik göstermesi tanı koymayı güçleştirir; ancak darier bulgusu bu hastalar için patognomoniktir. Darier işareti; ovma, okşama veya kaşıma sonrası mast hücreleriyle yoğun şekilde infiltrate olan deri veya deri lezyonlarında yaklaşık 5-15 dakika içinde lokalize eritem ve ürtiker oluşmasıdır (Castells ve ark., 2011; Klaiber ve ark., 2017). Mastositozda dermografizm negatif olarak tanımlanan normal deride fiziksel uyarıyla eritem, kızarıklık ve ürtiker oluşmaması tanıyı desteklemektedir. Fiziksel uyarı, travma, soğuk, sıcak, başınç, güneş ve ilaçlar mast hücre deşarjına neden olabilir. Mastositoz tanısı alan bir yaş altındaki çocuklarda büll oluşumu deriden kabarılaşma gözlenebilmektedir. Oluşabilecek bu lezyonlar deride iz bırakmadan iyileşmektedir (Carter ve Metcalfe, 2002; Castells ve ark., 2011).

Mastositoz tanısı alan çocuk hastalarda farklı boyutta ve çeşitte lezyonlar görülebilirken erişkin hastalarda ise görülen lezyonlar tek tip ve milimetrik boyuttadırlar. Çocukluk döneminde genellikle bir santimetreden büyük lezyonların ortaya çıktığı ve kendini sınırladığı görülmüştür (Hartmann ve ark., 2016). Erişkin dönemde genelde daha küçük ve benzer tipteki lezyonları olan hastaların deri bulgularının daha uzun süreli ve daha şiddetli olacağı beklenmektedir. Erişkin dönemde hastalığa sistemik hastalıkların eşlik etme ihtimali de artmaktadır (Hartmann ve ark., 2016; Klaiber ve ark., 2017).

Bu çalışmada hastanemize başvuran kutanöz mastositozun alt tipi ve çoğunu oluşturan ürtikerya pigmentoza özelinde tüm diğer kutanöz mastositoz alt tip tanısı alan hastaların döküntü türü, döküntünün boyutu, lezyonun ortaya çıkma yaşı, oluşan şikâyetler, tedavi planlamaları ve laboratuvar bulgularını incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastalığın tanımı

Mastositoz, nadir görülen bir hastalık grubunu ifade eder. Bir veya birden fazla dokuda mast hücrelerinin sayıca artması veya anormal morfolojide olması ile karakterize bir hastalıktır (Brunning ve ark., 1983; Klaiber ve ark., 2017). Genellikle tirozin kinaz reseptörleri etkilenmektedir. Tirozin kinaz reseptörlerine işlev kazandıracak aktivasyon mutasyonları sonucu oluşmaktadır (Klaiber ve ark., 2017).

2.2. Mastositozla İlgili Epidemiyolojik Bulgular

Mastositoz nadir görülen bir hastalıktır. Bu nedenle görülme sıklığı ile ilgili veriler henüz kesin olarak belirlenememiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansının yılda milyonda 5 ila 10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Brockow, 2014; Klaiber ve ark., 2017). Mastositozun az bilinen ve nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle "The European Competence Network on Mastocytosis" (ECNM) 2012 yılında bir veritabanı oluşturmuştur (Valent ve ark., 2012). Bu sayede mastositoz hakkında hem epidemiyolojik daha kesin verilere ulaşılması hem de mastositoz ile ilgili farkındalığın artırılması planlanmıştır. Çocukluk döneminde, erkeklerde hafif bir baskınlık olmasına rağmen, ergenlikten sonra, kadınlarda hastalık insidansı daha fazladır. Mastositozda ailesel öykü olabilir, ancak çoğu vakada aile üyelerinde öykü yoktur (Ben-Amitai ve ark., 2005; Piqueres-Zubiaurre ve ark., 2017).

Kutanöz mastositozlar cilt ile sınırlı olup üç gruba ayrılır. Bunlar; makülopapüler kutanöz mastositoz (monomorfik/polimorfik), soliter mastositom ve diffüz kutanöz mastositozdur. Sistemik mastositoz patolojik mast hücrelerinin cilt tutulumu olsun veya olmasın birden fazla ekstra kutanöz organa yayıldığı mastositoz formlarını tanımlar. Mast hücre yükü ve organ tutulumuna göre 6 gruba ayrılmaktadır. Smouldering sistemik mastositoz, indolent sistemik mastositoz, agresif sistemik mastositoz, hematolojik malignansiler ile ilişkili sistemik mastositoz, mast hücre lösemisi ve mast hücreli sarkom olarak sınıflandırılmaktadır.

Mastositoz vakalarının yaklaşık üçte ikisi çocuk hastalardan oluşur (Klaiber ve ark., 2017). Çocukluk çağındaki vakaların %80'i cilde sınırlı olup ilk bir yaşta ortaya çıkar. Çocukluk döneminde tanı alan vakalarda genellikle sistemik bulgu görülmez. Pediatrik yaş grubunda mastositoz kendi kendini sınırlamaktadır. Adölesan çağda ise mastositoz tamamen iyileşmektedir (Azaña ve ark., 1994; Uzzaman ve ark., 2009). Makülopapüler kutanöz mastositoz hem çocuk hem de erişkin hastalarda en sık görülen kutanöz mastositoz tipidir (Brockow, 2014). Erişkinlerde sistemik tutulum %95 vakada görülmektedir. İndolent sistemik mastositoz en sık görülen tipidir (Brockow, 2014). Hastalık erişkinlerde deri dışı tutulum ile karakterizedir. Sistemik mastositoz çoklu organ yetmezliği ile seyredebilir ve azalmış sağ kalıma neden olabilmektedir (Lim ve ark., 2009).

Mastositoz hastalarında döküntüler birden alevlenebilmekte, lezyonlarda ani kızarıklık artışı görülebilmektedir. Kas ve eklem ağrıları, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal gibi semptomlar hastaların hayat kalitesini etkilemektedir. Ani ortaya çıkan bulgularının olması ve hastalığın az bilinmesi nedeniyle aileleri endişelendirmektedir. Kutanöz mastositoz genel olarak iyi seyir göstermekte ancak sistemik tutulum varlığında ölümle sonuçlanabilmektedir (Lange ve ark., 2013). Méni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kutanöz mastositozda mortalite erkeklerde daha sık görülmüş ve %2,9 oranında saptanmıştır (Méni ve ark., 2015).

2.3. Mastositoz Patofizyolojisi

Mast hücreleri kemik iliğinde ve dalakta yerleşim gösteren CD34 pozitif pluripotent kök hücrelerden köken alırlar (Gurish ve Boyce., 2006; Maaninka ve ark., 2013). Gelişim basamaklarını miyeloid yolak üzerinde tamamlarlar. Kan damarları, sinirler ve glandüler dokularda mast hücre progenitörleri olgunlaşmaktadır. Lenfoid doku, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve deride sayıca fazla bulunmaktadır. Farklılaşma potansiyeli olan ve uzun ömürlü hücreler olgunlaşmış mast hücreleridir. Mast hücre progenitörleri hematopoetik dokudan ayrıldıklarında progenitör hücrelerin bir kısmı birden çok hücre türüne farklılaşabilirken mast hücre öncüllerinin bazıları ise yalnızca mast hücresi olarak farklılaşabilmektedir (Arinobu ve ark., 2005; Kirshenbaum ve ark., 1999). Mast hücre progenitörlerinin göç etme, farklılaşım çoğalma süreçleri kemokinler, büyüme faktörleri, sitokinler ve spesifik yüzey

reseptörlerini de kapsayan karmaşık bir ağ tarafından düzenlenir (Kitamura ve ark., 2006; Toru ve ark., 1996).

Mastositozun moleküler patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Mast hücrelerinde KIT ligandı olarak da adlandırılan Stem Cell Factor (SCF) en önemli büyüme faktörlerindendir. SCF, stromal hücrelerden ve özellikle de endotel hücrelerinden ve fibroblastlardan üretilmektedir. SCF, mast hücrelerinin normal gelişimi ve genişlemesi için gerekli olan büyüme faktörüdür. c-KIT proto-onkogeni tarafından kodlanan ve tirozin kinaz reseptör yapısına sahip olan KIT aracılığı ile SCF mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri üzerindeki etkilerini gösterir (Galli ve ark., 1993). Miyeloid diferansiyasyon süresince hematopoetik kök hücrelerin ürettiği tirozin kinaz enzim aktivitesinin göstergesi olan KIT (CD117), prekürsör mast hücrelerini saptamada kullanılabilecek bir markerdir. Diğer hücrelerden farklı olarak mast hücreleri yaşadıkları süre zarfında KIT eksprese ederler ve buna bağlı olarak SCF'nin etkileri yaşam süreleri boyunca devam edebilir. Diğer hematopoetik hücrelerin çoğu, KIT'i gelişimlerinin erken döneminde kaybederek SCF'ye yanıt vermezler. Bu nedende, SCF regülasyonundaki veya KIT'teki anormallikler; mast hücrelerinin büyüme, farklılaşma, apoptoz ve aktivasyonunu etkiler (Arinobu ve ark., 2005; Li ve ark., 1998). SCF'nin mast hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasının her aşamasını etkilediği in vitro deney ortamında gösterilmiştir. Mast hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında SCF dışında in vitro TH-2 sitokinleri IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-10'un görev aldığı gözlemlenmiştir (Boyce, 2004).

Mast hücreleri metakromatik boyanma özelliğine sahip toluidin mavisi gibi bazik boyalarla boyanan hücrelerdir. Metakromatik boyanmanın asıl nedeni mediyatörleri içeren bazofilik granüllerinin olmasıdır. Histolojik olarak iğsi ya da oval şekilde görülebilirler, eksentrik veya santral yerleşimli oval nükleuslara sahiptirler. Yaşam süreleri ortalama 2-3 ay civarındadır (Benditt ve Lagunoff, 1964; Dvorak, 1988).

Mast hücreleri hem edinilmiş hem de doğal bağışıklık sistemi için önemlidir. Her iki bağışıklık sistemini indükleyebilir ve daha etkin hale getirebilirler (Boyce, 2003; Galli ve ark., 1999). Mast hücreleri bazı bakteriyel ve viral antijenler ile karşılaştıklarında degranüle olarak kemotaktik mediyatörleri ve sitokinlerinin salınımı ile efektör

hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlarlar (Suto ve ark., 2006). Mediyatörler aracılığı ile kompleman aktivasyonunu arttırabilirler (Di Nardo ve ark., 2003).

Alerjik yanıtta mast hücrelerinin çok önemli görevleri bulunmaktadır. Mast hücrelerinden salgılanan mediyatörler damar duvar geçirgenliğinde artış, ödem, bronkokonstriksiyon ve gastrointestinal sistemde (GİS) motilite artışı gibi belirti ve bulgulara yol açmaktadır (Williams ve Galli, 2000). Mast hücreleri alerjik olayların hem erken döneminde hem de geç döneminde etkilidirler (Lemanske ve Kaliner, 1983; Robertson ve Greaves, 1978).

Mast hücreleri ilk uyarıldıklarında önceden üretilmiş olan histamin, triptaz, asit hidrolaz, heparin, kimaz, nötrofil kemotaktik faktör ve eozinofil kemotaktik faktör gibi mediyatörlerini ortama verirler. Mastositoz kliniğinin oluşmasında primer rol alan mediyatör histamindir (Arock ve ark., 2015). Triptazın ise inflamasyon, damar geçirgenliğinde artış, antikoagülasyon, fibrinolizis, fibrozis, kinin yapımı ve yıkımı ile solunum sistemindeki düz kaslarda aktivitede artışa neden olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (Arock ve ark., 2015; Hartmann ve ark 2016; Pejler ve ark., 2010). İkinci aşamada mast hücresi uyarıldıktan sonra üretilmeye başlanan lökotrienler (LT), prostaglandinler (PG) ve platelet aktive edici faktör (PAF) inflamasyona ve bronkokonstriksiyona neden olarak mastositoz patofizyolojisinde rol almaktadır (Arock ve ark., 2015; Longley ve ark., 1999; Schwartz, 1987). Uyarıldıktan saatler sonra üçüncü aşamada IL-1, IL-6, IL-8, IL-5, TNF-a ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla etkilerini gösterirler (Arock ve ark., 2015; Galli ve Tsai, 2008). Bu açığa çıkan mediyatörlerin klinik etkileri tablo 2.1 de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Mastositozda mast hücre mediyatörlerinin klinikle ilişkisi (Carter ve ark., 2014'den değiştirilerek kullanılmıştır)

	BULGULAR	MEDİYATÖRLER
Deri bulguları	Kaşıntı	Histamin, PAF
	Ani kızarıklık	PG-D2
	Ürtiker	Histamin, PAF, LT-C4
	Bülleşme	IL-6, triptaz, PG-D2, PAF
Sistemik bulgular	Ödem ve hipotansiyon	Histamin, PAF, PG-D2, LT-C4, LT-E4, endothelin
	Eozinofili	IL-5
	Mast hücre proliferasyonu	SCF, IL-3, IL6, kimaz
	Fibrozis	TGF- β
	Kanamaya eğilim	Heparin
	Lenfadenopati	Lenfotaksin, IL-16
GİS	Mide asit sekresyonunda artış	Histamin
	Karın ağrısı	Histamin, PAF, LT-C4
Akciğerler	Bronkokonstriksiyon	Histamin, PG-D2, PAF, LT-C4
	Mukus ve ödem	Histamin, PG-D2, PAF, LT-C4, proteazlar
İskelet sistemi	Osteoporoz/ osteopeni	Heparin, triptaz
Konstitusyonel	Kaşeksi, kilo kaybı, yorgunluk	IL-1 β , IL-6, TNF- α

Kısaltmalar: IL: İnterlökin; LT: Lökotrien; PAF: Platelet aktive edici faktör; PG: Prostaglandin; SCF: Stem Cell Faktör (kök hücre faktörü); TGF- β : Transforming Growht Factor- β ; TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α

Triptazın esas kaynağı mast hücreleridir ancak; miyeloid progenitör hücreler ve bazofiller de az miktarda triptaz üretmektedir (Schwartz ve ark., 1995). Serum triptaz ölçümü matür triptaz ve protriptaz değerlerinin toplamını ifade etmektedir (Schwartz, 2006; Sperr ve ark., 2001). Mast hücrelerinde matür triptaz depo olarak bulunmakta ve anafilaktik reaksiyonlarda dakikalar içinde degranülasyon gerçekleşmektedir.

Protriptaz ise mast hücrelerinden sürekli salınmaktadır. Bu nedenle vücuttaki toplam mast hücre yükü olan bazal triptaz düzeyini protriptaz gösterir. Serum triptaz < 20 ng/mL olan hastalarda mastositoz dışlanamazken; serum triptaz düzeyi >20 ng/mL olan vakalarda miyeloid neoplaziler, renal hastalıklar olabilir veya idiyopatik olarak triptaz yüksek saptanmış olabilir (Schwartz, 2006; Schwartz ve ark., 1995; Sperr ve ark., 2001). Bu nedenle serum triptaz düzeyi mastositoz tanısında tek başına kullanılamaz. Mastositozda IL-31 düzeyinin yüksek olduğu ve bu durumun da hastalığın şiddeti, kemik iliği tutulumu ve yüksek serum triptaz düzeyi ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (Arock ve ark., 2015; Hartmann ve ark., 2013).

Mastositozda kemik iliği ve periferik kanda c-KIT’de “işlev kazandıran” mutasyonlara bağlı olarak tirozin kinaz fosforilasyonu gerçekleşmekte ve bu durum mast hücrelerinde mitojenik etkiye neden olmaktadır. Mast hücrelerinin ve progenitörlerinin aşırı gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (Carter ve ark., 2014; Longley ve ark., 2001; Lux ve ark., 2000). Özellikle erişkinlerde c-KIT’te ekzon 17’de aspartik asitle valinin yer değiştirmesiyle oluşan D816V olarak adlandırılan mutasyon en sık görülen mutasyondur (Carter ve ark., 2014). Bu şekilde oluşan mutasyonların tüm yaş gruplarında mastositoz veya gastrointestinal tümörlere yol açtığı görülmüştür (Longley ve ark., 2001; Lux ve ark., 2000). Mastositozun D816V mutasyonu saptanan hastalarda daha yaygın ve progresif olduğu bildirilmiştir. c-KIT’te meydana gelen mutasyonların çeşidine göre farklı klinik tablolara neden olabileceği görülmüştür. Longley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tipik pediatrik mastositoz vakalarında D816V mutasyonunun saptanmadığı; D816V mutasyonunun erişkin hastalarda mastositoza neden olduğu ve bu mutasyona sahip hastalarda hastalığın daha şiddetli ve yaygın olduğu saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda bu mutasyonun pediatrik mastositoz vakalarında da saptanabildiği görülmüştür (Bodemer ve ark., 2010; Longley ve ark., 1999; Longley ve ark., 2001). Bodemer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise çocuk hastalarda D816V mutasyonu %36, D816Y (ekzon 8’de aspartik asitin tirozin ile yer değişmesi) mutasyonu %4 ve D816I (aspartik asitin izolösin ile yer değişmesi) mutasyonu %2 oranında bildirilmiştir. Hastaların %58’inde ise mutasyon saptanmamıştır. Bu mutasyonların saptanmadığı mastositoz hastalarında ekzon 8 ve 9’da c-KIT mutasyonları gösterilmiş ve c-KIT mutasyonunun hastaların %86’sında olduğu bildirilmiştir (Bodemer ve ark., 2010).

Mast hücreleri sağlıklı dokularda veya sistemik mastositoz tanılı hastaların dokularında spesifik yüzey antijen fenotipi gösterirler. CD13, CD34 ve CD117 farklılaşmamış mast hücre progenitörleri tarafından eksprese edilirler (Escribano ve ark., 1998). CD117 tüm mast hücrelerinde eksprese edilmektedir. CD25 ise; değişime uğramış mast hücrelerinde eksprese edilmektedir. CD25 mast hücre infiltrasyonunu gösteren immünohistokimyasal belirteçlerden en önemlisidir (Morgado ve ark., 2012; Sotlar ve ark., 2004). Bunun dışında mastositoz tanısını koymada CD2'nin ekspresyonu minör kriter olmasına rağmen T lenfositleri tarafından da eksprese edilmesi nedeniyle sensitivitesi düşüktür ve bu durum klinik kullanımını kısıtlamaktadır (Morgado ve ark., 2012). CD30 yüksek mast hücre yükünü gösterir, mast hücre lösemilerinde ve agresif sistemik mastositozda daha sık görülür (Sotlar ve ark., 2011).

2.4. Sistemik ve Kutanöz Mastositozda Tanı

Sistemik mastositoz hastalığı çok farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir (Akin ve Valent, 2014):

- Ani kızarıklık, kaşıntı, senkop, hipotansiyon, ishal ve karın ağrısı gibi mast hücre aktivasyonunu gösteren bulgularla veya nadiren hymenoptera ile karşılaşma sonrasında anafilaksiyle,
- Vücuttaki döküntünün aile, hasta ya da doktor tarafından fark edilmesiyle,
- Hematolojik anormallikler ve buna bağlı yorgunluk, halsizlik semptomları veya hepatosplenomegaliyle,
- Osteoporoz açısından risk faktörü olmayan kişilerde kemik kırıkları ve osteoporoz saptanması,
- Sklerotik kemik lezyonlarıyla,

Kolit düşündürecek GİS bulguları ve eşlik eden splenomegalisi olan hastalar başvurabilir. Kutanöz mastositoz tanısı fizik muayene ve klinik bulgular ile uzman kişilerce konulabilirken, deri biyopsisi şüphede kalınan vakalarda yapılmalıdır (Akin ve Valent, 2014).

Hastanın öyküsü alınırken semptomların başlamasına neden olan etkenler de dikkatlice sorgulanmalıdır. Ani ısı değişimleri, aşırı sıcak banyo, derinin sert bir şekilde ovulması, fiziksel uyarılar, arı sokması, anksiyete, aspirin, morfin, kodein, alkol, iyot içeren radyokontrast maddelerin kullanımı hastaların şikâyetlerinde alevlenmelere neden olabilir (Brockow ve ark., 2008; Carter ve Metcalfe, 2002; González de Olano ve ark., 2007).

Çocukluk çağı mastositozlarının en geniş derlemesi Meni ve arkadaşları tarafından 54 yılı kapsayan bir sürede tanı alan 1747 vakanın derlendiği çalışmadır. Bu çalışmada vakalarda en yaygın semptomun kaşıntı olduğu bildirilmiştir (Méné ve ark., 2015). Yapılan diğer çalışmalarda çocukların üçte birinde deriden kabarık lezyonlar, %25'inde kızarma, %20'sinde gastrointestinal sisteme ait semptomlar (bulantı, karın ağrısı, ishal) olduğu ve %5'inde anafilaksi geliştiği bildirilmiştir (Brockow ve ark., 2021; Gurnee ve ark., 2021). Literatüre bakıldığında özellikle kutanöz mastositoz tanılı çocuk hastalarda anafilaktik reaksiyonların oluşumunun %0-9 arasında değiştiği görülmüştür (Brockow ve ark., 2021; Czarny ve ark., 2018). Mast hücre mediyatörlerinin aracılık ettiği rinore veya bronkokonstriksiyon gibi izole solunum semptomları kutanöz mastositozlu çocuklarda nadiren tanımlanmıştır (Barnes ve ark., 2014).

Mastositozdan şüphelenildiğinde ilk olarak deri muayenesini yapılmalıdır (Akin ve Valent, 2014). Deri muayenesinde Darier bulgusu kutanöz mastositoz için patognomoniktir ve mutlaka bakılmalıdır. Darier bulgusu; lezyonların fiziksel olarak uyarılmasından 5-15 dakika sonra mast hücre mediyatörlerinin salınımına bağlı eritem veya ürtiker oluşması olarak tanımlanır (Castells ve ark., 2011; Klaiber ve ark., 2017).

Mastositozda normal deride fiziksel uyarıyla eritem, kızarıklık ve ürtiker oluşmaması durumu dermografizm negatif olarak tanımlanır ve tanıyı desteklemektedir.

Çocukluk çağında mastositozu düşündüren deri lezyonları olan bir çocuğun değerlendirilmesi öykü ve fizik muayene ile başlar. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile tanı konulamayan hastalara deri biyopsisi yapılması gerekebilir. Sistemik semptomlar hafifse, fizik muayenede lenfadenopati veya hepatosplenomegali kanıtı yoksa ve laboratuvar tetkikleri normal değer aralığındaysa, başlangıçta ileri

incelemeye gerek yoktur ve çocuk izlenebilir. Hastalarda lenfositoz (küçük çocuklarda normal olabilir) ve trombositoz görülebilir, ancak bu bulgular çoğu vakada zamanla normale döner ve başka patolojik bulgu saptanmıyorsa kemik iliği örneklemesine gerek yoktur. Deri lezyonları ergenlik çağından sonra devam ederse, serum triptaz zamanla artarsa veya serum triptaz düzeyi hep yüksek seyrederse kemik iliğinin değerlendirilmesi şarttır.

Vücuttaki mast hücre yükünü serum triptaz seviyesi göstermektedir. Serum triptaz düzeyindeki yükseklikler veya ani artışlar sistemik mastositoz tanısında uyarıcı olmalıdır. Kutanöz mastositoz tanılı hastalarda serum triptaz düzeyinin 20 ng/mL üzerinde olması sistemik mastositoz veya yaygın deri tutulumu olasılığını düşündürmelidir (Schwartz ve ark., 1995). Alvarez-Twose ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada serum triptaz seviyesi 6.6 ng/mL'den yüksek olan hastalar antimediyatör tedaviye ihtiyaç duyarken; triptaz seviyesi 15.5 ng/mL'nin üzerinde olanlarda hastaneye yatış ihtiyacı olabileceği bildirilmiştir (Alvarez-Twose ve ark., 2012). Serumda ve 24 saatlik toplanan idrarda bakılan histamin düzeyi artmış olarak saptanabilir ancak yaşa göre histamin düzeyi değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle triptaza göre güvenilirliği daha azdır (Castells ve ark., 2011; Schwartz, 2006).

Genel olarak, kutanöz mastositozda çocuklarda mast hücre aktivasyonu ve anafilaksi için risk faktörleri; artmış serum triptaz düzeyi, yaygın cilt lezyonları olarak tanımlanmıştır (Alvarez-Twose ve ark., 2012; Brockow ve ark., 2008; Brockow ve ark., 2021). Mastositozlu erişkinlerde ise anafilaksi insidansı yüzde 50 olup oldukça yüksektir (Górska ve ark., 2015; Wagner ve Staubach, 2018). Kutanöz mastositozda çocuk hastalarda anafilaksi tetikleyicileri de erişkin hastalardan önemli ölçüde farklıdır; vakaların üçte ikisinde tetikleyici saptanamaz (Brockow ve ark., 2008; Wagner ve Staubach, 2018). Besin alerjisi reaksiyonları vakaların %10-20'sinde pozitif olarak bildirilmiştir, ilaçlar sadece < %10'da rol oynar ve böcek ısırıkları anafilaktik reaksiyonların herhangi bir ana tetikleyicisi gibi görünmemektedir (Brockow ve ark., 2008; Matito ve ark., 2018; Wagner ve Staubach, 2018).

Tam kan sayımı ile anemi, lökositoz, eozinofili, trombositopeni ve trombositoz açısından değerlendirilmeli, periferik yayma eşlik edebilecek diğer hematolojik malignansiler açısından değerlendirilmelidir (Pardani, 2019).

Fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanan hastalarda serum biyokimyası ve batin ultrasonografi ile değerlendirme yapılmalıdır (Akin ve Valent, 2014).

Kutanöz mastositoz tanısında deriden biyopsi alındığında mast hücreleri metakromatik bazik sitoplazmik granülleri olması nedeniyle Giemsa veya toluidin mavisi ile boyanmaktadır. Ayrıca mast hücreleri antitriptaz veya anti-CD117 antikorlarıyla da immünohistokimyasal olarak boyanma özelliğine sahiptir (Klaiber ve ark., 2017). Dermiste perivasküler alanda mast hücreleri sayıca artmış, agregatlar oluşturmakta iğsi şekilde görölmektedir. CD2 ve CD25 ekspresyonu yapabilmektedir (Hartmann ve ark., 2016). Mast hücre degranülasyonunu önlemek için deri biyopsisi yapılacak bölgenin çevresine lokal anesteziğin yapılması önerilmektedir (Longley ve ark., 1995).

Sistemik mastositoz bulguları olan pediatrik yaş grubunda (belirgin sitopeni, serum triptaz düzeyi>20 ng/mL, lenfadenopati, hepatosplenomegali) kesin tanının koyulabilmesi için biyopsi ve kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır (Akin ve Valent, 2014). Erişkinlerde sistemik mastositoz riski yüksek olduğu için rutin deri biyopsisi ve kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. İlk aşamada histopatolojik bulguları henüz tam olarak bilinmediği için kemik iliği dışındaki dokulardan biyopsi önerilmemektedir (Akin ve Valent, 2014).

2016'da Hartmann ve arkadaşlarının yayınlandığı "European Competence Network on Mastocytosis" fikir birliği raporunda sistemik ve kutanöz mastositoz tanı kriterleri belirlenmiştir (Hartmann ve ark., 2016).

Kutanöz mastositoz tanısında 1 majör kriter ve 2 minör kriter olup, bu kriterler iyi tanımlanmamıştır. Tanı için 1 majör ve 1 minör kriter gereklidir.

Majör kriterler;

- Tipik deri lezyonu olan Darier bulgusunun pozitif olması

Minör kriterler;

- Moleküler olarak etkilenen deride c-KIT mutasyonu saptanması veya

- Histolojik olarak etkilenen deriden alınan biyopside mast hücrelerinde artış gözlenmesi olarak belirlenmiştir (Pardanani, 2016).

Sistemik mastositoz tanısında 1 majör ve 4 minör kriter mevcuttur. Hastalarda WHO tanı için 1 majör ve 1 minör kritere veya 3 minöre kritere ihtiyaç olduğunu söyler.

Majör kriterler:

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

Minör kriterler:

- Kemik iliği veya deri dışı dokulardaki mast hücrelerinin %25’inden fazlasında iğ şeklinde veya başka atipik morfolojide görünüm olması,
- Kan, kemik iliği ve deri dışındaki tutulan dokularda aktive edici Asp-816-Val c-KIT mutasyonunun varlığı,
- Deri dışında yerleşik mast hücreleri tarafından CD2 ve/veya CD25 pozitifliğinin (genellikle kemik iliği akış sitometrisi ile belirlenir) saptanması,
- Serum triptaz düzeyinin 20 ng/mL’nin üzerinde olmasıdır. Beraberinde mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalık varsa geçerli değildir (Pardanani, 2016).

Mastositozlu hastalarda normal deriden alınan biyopsi örnekleri, artmış miktarda mast hücresi göstermez. Bu nedenle, cilt lezyonu yoksa ve sistemik mastositozdan şüpheleniliyorsa, kemik iliği biyopsisi veya gastrointestinal sistemden biyopsi gerekebilir. Toplam serum triptaz seviyesi, mast hücre hastalığının sistemik veya kutanöz mastositoz olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir. Serum triptaz düzeyinin 20 ng/ml’den yüksek olması sistemik mastositoz için minör kriterlerden birini temsil eder (Hartmann ve ark., 2016; Pardanani, 2016).

2.5. Mastositoz Sınıflandırılması ve Tedavisi

Mastositoz tanılı hastalar etkilenmiş organ tutulumuna göre kutanöz mastositoz (KM) ve sistemik mastositoz (SM) olarak sınıflandırılmaktadır.

2.5.1. Cilt /deri (Kutanöz) mastositozunun alt tipleri

Çocuklarda en sık görülen mastositoz şekli, bu yaş grubundaki mastositoz vakalarının yaklaşık yüzde 90'ını oluşturan kutanöz mastositozdur. En sık anormal mast hücre birikiminin görüldüğü yer deridir ve buradaki hastalık kutanöz mastositoz olarak tanımlanmaktadır. Erken çocukluk çağında görülür ve genellikle ciltteki lezyonlar adölesan yaşta geriler. Kutanöz mastositozda patolojik sayıda mast hücresi ciltte birikerek kutanöz ve sistemik semptomlara neden olur, ancak diğer organlarda anormal birikim olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Darier bulgusu kutanöz mastositoz vakaları için patognomoniktir. Darier bulgusu; lezyonların fiziksel olarak uyarılmasından 5-15 dakika sonra mast hücre mediyatörlerinin salınımına bağlı eritem veya ürtiker oluşması olarak tanımlanır (Castells ve ark., 2011; Klaiber ve ark., 2017). Resim 2.1’de gösterilmiştir. Mast hücre deşarjına bağlı oluşan döküntüde kabarıklık ve bül oluşumu özellikle bir yaştan altındaki çocuklarda görülmekte ve bu büller sonrasında iz bırakmadan iyileşmektedir (Carter ve Metcalfe, 2002; Castells ve ark., 2011; Klaiber ve ark., 2017).



Resim 2.1. Darier işareti pozitif olan bir kutanöz mastositoz vakamız

Kutanöz mastositozun üç ana grubu vardır; ürtikerya pigmentoza /makülopapüler kutanöz mastositoz (monomorfik /polimorfik), soliter mastositom ve diffüz kutanöz mastositoz olarak ayrılır (Horny ve ark., 2008). Ürtikerya pigmentoza, %70 ila 90 arasında görülme sıklığı ile olguların çoğunluğunu oluşturur, bunu soliter mastositomalar veya nodüler proliferasyonlar %10 ila 35 sıklığında görülerek takip eder. Diffüz tutulum nadirdir ve olguların sadece %1-3'ünü oluşturur (Castells ve ark., 2011).

Kutanöz mastositozun en sık görülen tipi ürtikerya pigmentozadır ve tüm pediatrik KM vakalarının yüzde 70 ila 90'ını oluşturur (Castells ve ark., 2011). Pediatrik yaş grubundaki hastaların yaklaşık % 80'inde bir yaşına kadar ilk cilt lezyonları oluşmaya başlar ve tanı genellikle iki yaşından önce konur. Cilt bulguları çok çeşitlidir; makülopapüler döküntü, yaygın cilt eritemi, büllöz, plak ya da nodül şeklinde olabilir (Carter ve ark., 2014; Carter ve Metcalfe, 2002; Hartmann ve ark., 2016). Genellikle baş-boyun bölgesinde, ekstremitelerde, başın sağ ve sol lateral tarafında görülür. Avuç içi ve tabanlardaki lezyonlar nadirdir. Döküntüler genellikle birden fazla monomorfik veya polimorfik, kırmızımsı kahverengi belirgin maküler şeklinde olur. Resim 2.2' de gösterilmiştir. Çocuklarda çoğunlukla aynı lezyon tipi devam etmekle beraber hastalığın klinik seyri sırasında lezyonların tipi değişiklik gösterebilir (Hartmann ve ark., 2016).



Resim 2.2 Polimorfik ürtikerya pigmentozalı vakalarımız

Ürtikerya pigmentozada monomorfik veya polimorfik lezyonlar görülebilmektedir. Birbirinden farklı şekil, boyut ve dağılımda olan polimorfik lezyonlarda serum triptaz düzeyi genellikle normal değer aralığında saptanır (Hartmann ve ark., 2016; Klaiber ve ark., 2017; Wiechers ve ark., 2015). Tanı sırasında serum triptaz düzeyi yüksek olan vakalarda adölesan yaşlarda triptaz değerinin gerilemesi beklenmektedir (Hartmann ve ark., 2016; Klaiber ve ark., 2017). Erişkin başlangıçlı ürtikerya pigmentoza vakalarında çoğunlukla monomorfik lezyonlar görülür ve bu lezyonlar yuvarlak ve küçük olup aynı boyut ve şekilde olan lezyonlardır ve pediatrik yaş grubunda nadir görülür. Monomorfik tip ürtikerya pigmentozada serum triptaz seviyesi daha yüksek değerlerde saptanır ve sistemik tutulum olma veya yetişkin dönemde devam etme ihtimali daha yüksektir (Hartmann ve ark., 2016; Wiechers ve ark., 2015). Monomorfik küçük makülopapüler lezyonlar dirençli hastalık oluşturma eğiliminde iken polimorfik olan büyük lezyonlara sahip hastalarda lezyonlar adölesan yaşta kaybolma eğilimindedir (Hartmann ve ark., 2016; Klaiber ve ark., 2017; Wiechers ve ark., 2015).

Ürtikerya pigmentoza tanılı çocukların üçte ikisinden fazlasında mast hücre mediyatörlerinin salınımı çoklu sistem semptom (örn. kaşıntı, kızarıklık, karın ağrısı, ishal) epizodlarına yol açabilse de, hastalık deri ile sınırlıdır. Ürtikerya pigmentozalı hastaların %25'i gastrointestinal semptomlar yaşar. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, epigastrik ağrı, kemik ağrısı ve bilişsel düzensizlik ile ilgili şikâyetler varsa sıklıkla deri dışı hastalığın varlığına işaret eder. Yoğun mast hücre mediyatör salınımına bağlı ölüm meydana gelebilir (Heinze ve ark., 2017; Lange ve ark., 2013).

Diffüz kutanöz mastositoz, çocukluk çağında az görülen bir kutanöz mastositoz alt tipidir ve genellikle erişkin yaş grubunda görülür. Deride yaygın eritem, kalınlaşma ve koyu renk görülür (Hartmann ve ark., 2016; Neri ve ark., 2013; Wawrzycki ve ark., 2013). Resim 2.3'de gösterilmiştir. Deri altı nodüllere benzeyen yaygın sarı-turuncu renkte ksanto-granülomlar veya lezyonlar yaygın büller şeklinde izlenir. Deride portakal kabuğu görünümü vardır (Hartmann ve ark., 2016; Neri ve ark., 2013; Wawrzycki ve ark., 2013; Wiechers ve ark., 2015). Büllerde kanama mast hücrelerinden salınan heparin nedeniyle gerçekleşebilir ancak üç yaş civarında bu durum gerilemeye başlar (Carter ve ark., 2014; Hartmann ve ark., 2016). Lezyonlar

adölesan dönemde gerileme eğilimindedir ancak; kemik iliği tutulumu ve organ tutulumu diğer kutanöz mastositoz türlerine göre daha sık görülmektedir (Hartmann ve ark., 2016; Wiechers ve ark., 2015). Bazı aile öyküsü olan diffüz kutanöz mastositoz tanılı hastalarda serum triptaz düzeyi yüksek seyreder ve bu hastalarda kronik bir seyir beklenir (Hartman ve ark., 2005; Tang ve ark., 2004). Diffüz kutanöz mastositozlar; diğer kutanöz mastositozlardan farklı olarak sistemik tutulum olduğundan fatal seyir gösterebilir (Lange ve ark., 2013; Waxtein ve ark., 2000).



Resim 2.3. Diffüz kutanöz mastositozlu bir olgumuzun sırt görüntüsü

Mastositoma ise kahverengi makül, nodül veya plak şeklinde olabilir, soliter veya multipl olarak görülebilir. Genellikle doğumda bulunur veya yaşamın ilk aylarında gelişir. Bir veya birden fazla sayıda olabilir. Üçten fazla lezyon olması halinde ürtikerya pigmentoza olarak adlandırılmaktadır (Ha ve ark., 2018; Hartmann ve ark., 2016; Lee ve ark., 1998). Travma, tahriş sonrasında bülleşme, ani kızarıklık hatta hipotansiyon olabilir. Bu nedenle mastositomlar ovuşturulmamalıdır. Büller derinin ovulduğu yerlerde; genellikle ekstremitelerde, aksillada veya kasıklarda izlenir (Leung ve ark., 2019; Munro ve Farr, 1992). Resim 2.4’de soliter mastositomlu olgu gösterilmiştir. Bu hastalarda serum triptaz düzeyi düşük izlenmekte olup sistemik tutulum beklenmez (Ha ve ark., 2018; Hartmann ve ark., 2016; Munro ve Farr, 1992).



Resim 2.4. (Soliter) mastositom’lu olgumuz

Her zaman kutanöz mastositoz sınıflaması net olarak yapılamayabilir. Özellikle mastositom ve nodüler polimorfik kutanöz mastositoz veya diffüz kutanöz mastositoz ve polimorfik kutanöz mastositoz birlikteliği olabilmektedir. Darier bulgusuna bakılması sırasında polimorfik ürtikerya pigmentoza ya da nodüler mastositom olan hastalarda ani kızarıklık ve hipotansiyona oluşabileceği için dikkatli olunmalıdır (Hartmann ve ark., 2016).

Daha çok erişkinlerde görülen telenjektazia makülaris eruptiva perstans ise eritematöz zeminde telenjektazik maküllerle kendini gösterir. Son sınıflandırmalarda az görülmesi nedeniyle kutanöz mastositoz sınıflandırmasına dâhil edilmemiştir. Darier bulgusu genellikle negatiftir (Ragi ve ark., 2013).

2.5.2. Kutanoz mastositoz tedavisi

Kutanöz mastositoz hastalarında tedavi genellikle semptomlara yönelik yapılmaktadır (Klaiber ve ark., 2017). Aile tetikleyici faktörler hakkında her zaman bilgilendirilmelidir. Tetikleyici ajan; sıcak, soğuk (ani ısı değişiklikleri), nem, cilt lezyonlarının sürtünmesi veya basıncı, kafa derisi travması (kafa derisi lezyonları), uyku yoksunluğu, egzersiz, duygusal stres, baharatlı yiyecekler ve ateşli/bulaşıcı hastalıklar olabilir. Ayrıca; ailelere mast hücre aktivasyonuna neden olabilecek ilaçlar (kodein, morfin, aspirin, vankomisin, ketorolak, kas gevşeticiler) ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır (Guyer ve ark., 2015; Hepner ve Castells, 2003; Deverrière ve ark., 2012). Çoğunlukla öyküde öğrenilen tetikleyici ajanlardan kaçınmak yeterli

olmaktadır. Baş dönmesi ve hipotansiyon gibi kardiyovasküler sistem bulguları olması durumunda yapılacaklar aileye öğretilmelidir. Aileye anafilaksi bulguları öğretilmeli; büyük mastositom, diffüz kutanöz mastositoz ve serum triptaz düzeyi yüksek olan hastalara anafilaksi ihtimaline karşı yanlarında taşımaları ve gerekli durumda kullanmaları için adrenalin otoenjektörü verilmeli ve kullanımı öğretilmelidir (Klaiber ve ark., 2017).

2.5.2.1. Antihistaminikler

Kutanöz mastositozda tedavi semptomlara yönelik olmalıdır ve ani gelişen ya da şiddetlenen semptomların özellikle de kaşıntının tedavisinde antihistaminik ilaçlar yararlı olabilir. Serum triptaz düzeyi 11,3 ng/mL'den yüksek olan ya da yaygın deri tutulumu olan hastalarda mast hücrelerinden salınan mediyatörlere ait bulguları; kızarıklık ve kaşıntıyı önlemek amacıyla antihistaminikler profilaktik tedavi olarak önerilmektedir. Okul performansına olan negatif etkileri ve sedatif yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ikinci kuşak H1 antihistaminik ajanlar ön planda tercih edilmektedir (Klaiber ve ark., 2017). Semptomlar devam ederse, sedatif olmayan H1 antihistaminikler uygulanabilir, kronik spontan ürtiker tedavisine benzer şekilde antihistaminiklerin dozu günlük dozun 4 katına çıkarılabilir (Zuberbier ve ark., 2014). H1 antihistaminikler arasında hidrosizin, setirizin, difenhidramin bulunur; ancak bu ilaçlar yüksek dozda kardiyotoksikite yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Martínez ve González, 2018). Yanıt alınamayan vakalarda veya gastrointestinal karın ağrısı, ishal gibi semptom veya yan etki ortaya çıkması durumunda tedaviye H2 antihistaminiklerden simetidin, famotidin de eklenebilir (Klaiber ve ark., 2017).

2.5.2.2. Kromolin sodyum

Mast hücre stabilizatörü olarak etki göstermektedir ancak; etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Abdominal kramp, karın ağrısı veya ishal gibi gastrointestinal sistem bulgularının tedavisinde kullanılmaktadır. İki yaşından büyük mastositoz hastalarında kullanımı onaylanmıştır (Klaiber ve ark., 2017).

2.5.2.3. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımı, deri mast hücrelerinin sayısını geçici olarak azaltmak ve mediyatör salınımının refrakter semptomlarını azaltmak için yararlı olabilir. Ancak, fayda kısa sürelidir ve geniş alanlara uygulandığında adrenal supresyon da dâhil olmak üzere kronik glukokortikoid kullanımına bağlı yan etkiler riski nedeniyle uzun vadeli bir tedavi şekli olarak düşünülmemelidir. İki yaşından büyük çocukların cildine glukokortikoid kremler veya merhemler uygulanabilir. Lezyonları vücut yüzey alanının yüzde 10'undan az olan hastalar veya soliter mastositomalar için preparat tıkaçı bir pansuman altında uygulanabilir. Yüzde 10'dan fazla vücut yüzey alanı için, bazı uzmanlar topikal kortikosteroidin bire bir veya üçe bir oranda seyreltilmesini ve üç ila altı hafta süreyle uygulanmasını önermektedir (Heide ve ark., 2008).

2.5.2.4. Topikal antibiyotikler

Kutanöz mastositozda mupirosin gibi topikal antibiyotikler sekonder enfeksiyonu önlemek için kullanılabilmektedir (Klaiber ve ark., 2017).

2.5.2.5. Lökotrien antagonistleri

H1 ve H2 antihistaminikler ve kromolin sodyum ile gerilemeyen kızarma, kaşıntı, karın krampları ve tekrarlayan anafilaksi gibi semptomları olan hastaların tedavisine montelukast gibi lökotrien antagonistleri eklenebilir. Bu ilaçlar ruh hali ve davranış değişikliği ile ilgili yan etkilere sahip olduğu için tedaviye başlamadan önce dikkatli olunmalıdır (Heide ve ark., 2008).

2.5.2.6. Ek tedaviler

Artan IL-31 seviyesiyle tetiklenen kaşıntı için spesifik bir IL-31 antikoru olan Nemolizumab geliştirilmektedir. Gelecekte şiddetli kutanöz mastositoz formlarında terapötik kullanımı düşünülebilir (Xuemin ve ark., 2021; Wolff ve ark., 2001).

Psoralen-ultraviyole A tedavisi (PUVA) veya dar bant UVB, mast hücrelerinin sayısını azaltır ve tek başına antihistaminiklerle tedavi edilemeyen kaşıntıyı kontrol eder (Brazzelli ve ark., 2012; Godt ve ark., 1997). PUVA tedavisi ile fototerapi cilt

durumunu iyileştirebilir; ancak çocuklukta kutanöz mastositozun çoğunlukla kendi kendini sınırlayan seyrinde potansiyel kanserojen risk nedeniyle yalnızca bireysel vakalarda kullanılmalıdır (Brazzelli ve ark., 2016).

Mastositozda ortaya çıkan temel bulgular ve bunlara uygun tedaviler tablo 2.2’de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Mastositozda temel bulgular ve uygun tedaviler (Pardanani ve ark., 2013’den değiştirilerek kullanılmıştır)

BULGULAR	TEDAVİ
Kaşıntı ve ani kızarıklık	H1 reseptör antagonistleri Lökotrien antagonistleri Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar PUVA
Karın ağrısı, ishal, kusma	Proton pompa inhibitörleri H2 reseptör antagonistleri Kromolin sodyum Kortikosteroidler
Dikkat dağınıklığı, baş ağrısı	H1 ve H2 reseptör antagonistleri Kromolin sodyum
Tekrarlayan hipotansiyon	Epinefrin Kortikosteroid H1 ve H2 reseptör antagonistleri Sitoredüktif tedavi (INF-a)

Kısaltmalar: INF-a: İnterferon alfa; PUVA: Psoralen-ultraviyole A

2.6. Çocuk Dermatolojisi Yaşam Kalite İndeksi (CDLQI)

Çocuklarda dermatolojik hastalıkların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Çocuk Dermatolojisi Yaşam Kalitesi İndeksi (CDLQI) geliştirilmiştir (Lewis-Jones ve Finlay, 1995). Lewis-Jones ve Finlay tarafından 1995 yılında yayınlanan CDLQI, 4 ile 16 yaş arasındaki çocuklarda cilt hastalıklarının yaşamlarına etkisini ölçmek için oluşturulmuş bir ankettir (Bohlke ve ark., 2004). CDLQI çocuk hastalarda yaygın kullanılan ve iyi kurulmuş bir göstergedir. 1995’ten 2012 yılına kadar 14 farklı cilt hastalığında 102 çalışmada kullanıldı (Salek ve ark., 2013). CDLQI dermatolojik şikâyetleri olan çocuk hasta grubunda iyi bir güvenilirlik ve geçerliliği olduğunu göstermiştir (Charman ve ark., 2004; Coutanceau ve Stalder, 2014; Lewis-

Jones ve Finlay, 1995 Wang ve Wang, 2015). CDLQI on maddeden oluşur, pediatrik yaş grubunda bir önceki hafta boyunca cilt bulgularının yaşam kalitesine etkisini değerlendirir (Lewis-Jones ve Finlay, 1995). Bu maddelerle semptomları, uykuyu, boş zaman etkinliklerini, kişisel ilişkileri, tatil veya okul zamanını, tedavinin yan etkilerini ve bir cilt hastalığına sahip olmanın duygusal etkilerini kapsar. CDLQI anketi çocuk tarafından tamamlanabilir, ihtiyaç halinde ailelerden yardım alınabilir; yeterince açıklayıcı bir ankettir. Çizgi resimli versiyonu 2003'te geliştirilmiştir, ana karakter olarak köpek kullanılır. Bu sayede yaş veya cinsiyetin temsil edilme ihtiyacı ortadan kaldırılmıştır (Lewis-Jones ve Finlay, 1995). Sıklık derecesine göre her madde sıfırdan üçe kadar puanlanır. Bu testten alınan puanların toplamı 0 ile 30 arasında değişmektedir. Alınan puanın artması yaşam kalitesinde daha fazla bozulma olduğunu gösterir. CDLQI skorunda alınan puan 0-1 arasında bir çocuğu yaşam kalitesi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösterir; 2-6 arasında ise az etkili; 7-12 arasında ise orta derecede etkili; 13-18 arasında ise etkisinin büyük olduğu; 19-30 arasında ise son derece etkili olduğu anlamını taşır. CDLQI değerlendirmesi için kullanılan form 7.1. EK-1'de verilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada, 01.01.2010 ile 28.04.2021 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ürtikerya pigmentoza (kutanöz mastositoz) tanısı konulan 78 hasta dosyası tarandı. Yirmi yedi hasta yanlış tanı konulması, üç hasta 21 yaş üzerinde tanı alma, on hasta dosya bilgilerine ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 38 hasta dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 0-21 yaş aralığında olmak
- Kutanöz mastositoz tanısı için tarafımızdan ve uzman kişilerce yapılan fizik muayene ve klinik bulguların değerlendirilmesiyle beraber Darier bulgusunun pozitif olması (majör kriter) veya biyopsi sonucuyla tanı konulan hastalarda 1 Ocak 2010- 28 Nisan 2021 aralığında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı'nda kutanöz mastositoz tanısıyla izlenmek

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- 21 yaşın üstünde olmak
- Ko-morbid hastalık öyküsü olması
- Sistemik mastositoz
- Kronik hastalığa bağlı düzenli kullandığı ilaç öyküsü olması

Mastositoz tanısı (ICD10 kodlama sisteminde Q82.2) ile Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde değerlendirilen hastaların cinsiyeti, başlangıç yaşı, tanı yaşı, semptomların gerileme yaşı, deri lezyonlarının dağılımı ve tipleri (makül, plak, papül, bül vs), deri bulguları, eşlik eden gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, hematolojik sistem, nörolojik sistem bulguları, ko-morbid hastalık varlığı, ek alerjik hastalık öyküsü, tetikleyici faktörler, anafilaksi öyküsü, aile öyküsü ve CDLQI skoru yapılan ankette değerlendirildi (Ek-2). Fizik muayenede tutulum

yerleri, diffüz tutulum olup olmadığı, splenomegali, hepatomegali, dermografizm olup olmadığı değerlendirildi. Hastalara rutin bakılan laboratuvar tetkikleri incelendi. Hemogram (anemi, nötropeni, trombositoz, eozinofili, monositoz), total IgE, vitamin D düzeyi, serum triptaz düzeyi, rutin biyokimya tetkiklerinde anormallik varlığı, batin ultrasonografi sonucu, biyopsi sonuçları incelendi. Hastaların tedavide profilaktik ilaç kullanımı, otoenjektör ihtiyacı çalışmamıza dâhil edilerek kliniğimizdeki ürtikerya pigmentoza tanılı hastalar retrospektif olarak tarandı. Ürtikerya pigmentoza (kutanöz mastositoz) tanılı hastaların değerlendirme anketi (7.1.Ek-2) oluşturuldu.

Hastaların hikâye ve fizik muayene bulguları incelendiğinde yanlış ICD10 tanı kodu aldığı saptanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Literatür incelendiğinde makülopapüler kutanöz mastositozda bir santimetreden daha büyük döküntülerinin genellikle daha küçük yaşlarda görüldüğü ve hastalık süresinin bu hastalarda daha kısa olduğu bildirilmiştir (Hartmann ve ark., 2016). Monomorfik ve bir santimetreden daha küçük lezyonlara sahip vakalarda ise deri bulgularının daha uzun sürmesi ve şiddetli olması beklenmektedir. Aynı zamanda sistemik hastalık ihtimalinin de arttığı bildirilmiştir (Hartmann ve ark., 2016; Klaiber ve ark., 2017). Ürtikerya pigmentoza tanılı hastalarında döküntülerinin boyutları bir santimetreden büyük veya küçük olarak sınıflandırıldı. Lezyonların vücuttaki yerleşimleri çalışmaya dâhil edildi. Baş-boyun, ekstremit ve gövdede yer almalarına göre sınıflandırıldı. Birden fazla alanda lezyonu olan hastalar yaygın tutulum olarak, sadece birinde lezyonu olan hastalar tek alanda tutulum olarak değerlendirildi. Tek alanda tutulum olan hastalar ve daha yaygın lezyonu olan hastalar karşılaştırıldı.

Bu çalışmada hastalarımızın yaklaşık %25'i biyopsi ile tanısı doğrulanmış olup, kutanöz mastositoz tanısı için tarafımızdan ve uzman kişilerce yapılan fizik muayene ve klinik bulguların değerlendirilmesi ile tanıları konulmuştur. Deri biyopsisi şüphede kalınan vakalarda yapılmıştır. C- kit mutasyonu hiçbir vakamızda çalışılmamıştır.

Çalışmamız kutanöz mastositoz tanısı almış hastaları hedeflemiş olup, esas olarak sistemik mastositoz vakalarını incelememektedir. Kutanöz mastositozdan sistemik mastositoza dönüşüm olup olmadığı ise her vaka için değerlendirilmiştir.

3.2.Tanısal Testler

Darier bulgusu pozitif ve kutanöz mastositozdan şüphelenilen hastalara bakıldı. Kutanöz mastositoz tanısı ve sınıflandırılması hikâye ve fizik inceleme ile konulurken bunlarla tanı konulamayan hastalarda, literatürle de uyumlu şekilde, kesin tanı deri biyopsisi ile konulmuştur (Akin ve Valent, 2014).

3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Bu çalışmada, Etik Kurul ve Çalışma İzinleri için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 25.10.2021, Evrak No: 74636, Toplantı No:2019/05-06). Bu belge, tez metninin sonunda gösterilmiştir.
2. İlgili olgu resimlerinin burada kullanılabilmesi için çocuk ve/veya ebeveyninden onam alınmıştır.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Hastanemize başvurup ürtikerya pigmentoza (kutanöz mastositoz) tanısı alan hastalarda, şikâyetlerin başlama yaşı, devam süresi ve sıklığı, deri lezyonlarının tipleri (plak, makül, papül, bül vb.) ve dağılımı, diğer sistemler ile ilgili eşlik eden yakınmaları, tetikleyici faktörler, hastaların demografik özellikleri (kronik ilaç kullanımı, ek allerjik hastalık, diğer kronik hastalık durumları), aile hikâyeleri (ailede atopi/allerjik hastalık öyküsü) anamnezde sorgulandı. Hastaların anjioödem, anafilaksi öyküleri ve aldıkları tedaviler, otoenjektör ihtiyaçlarının olup olmadığı geriye dönük tarandı. Tüm bu hikâyeyle beraber fizik muayene bulguları, rutin değerlendirilme esnasında yapılan laboratuvar testlerinin sonuçları bilgisayara kaydedildikten sonra istatistiksel analizler ‘Statistical Package for Social Science’ (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) v21 programı kullanılarak veriler değerlendirildi.

Araştırmada yer alan kategorik değişkenlerin frekans ve yüzdelik oranları tabloları ile birlikte verilmiştir. Sayısal bulgular ise ortalama, standart sapma ve minimum maximum değerleri ile tablollaştırıldı. Kategorisel değişkenlerin eşit dağılımlı olup

olmadığı ki-kare uygunluk testi ile değerlendirildi. Laboratuvar bulgularının kategorik değişkenlere göre farklı olup olmadığı, Likelihood ratio P value testi, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis H testi ile bakıldı. Sayısal bulguların arasında ilişki olup olmadığı ise Spearman korelasyon testi ile kontrol edildi. Araştırmada anlamlılık düzeyi olarak ($p < 0,05$) kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 01.01.2010 ile 28.04.2021 tarih aralığında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ürtikerya pigmentoza tanısı konulan 38 hasta dâhil edildi. Ürtikerya pigmentoza (kutanöz mastositoz) tanısı konulan hastalarının 13'ü kız (%34,2) ve 25'i erkekti (%65,8). Ürtikerya pigmentoza tanılı hastaların şikâyetlerinin başlama yaş medyanı 8 ay, hastaların tanı alma yaş medyanı 11,5 ay olarak saptanmıştır. Şikâyetlerinin gerileme yaş medyanı 54 ay olarak görülmüştür. Takip edilen hastaların 17'sinde (%44,7) bulgular devam etmekteydi. Çalışmada triptaz düzeyi bakılan 19 hasta vardı. Triptaz düzeyi bakılan hastaların ortanca triptaz düzeyi 3,94 ng/mL olarak saptandı. Hastaların demografik ve klinik verileri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Kız	13(%34,2)
Erkek	25(%65,8)
Başlama yaşı medyan (ay)	8 (,00-60,00)
Tanı yaşı medyan (ay)	11,5 (2,00-64,00)
Gerileme yaşı (ay)	54 (6,00-192,00)
Triptaz	3,94 (1,00-20,50)
Alerjik hastalık öyküsü	20 (%52,6)
Aile öyküsünde alerjik hastalık	16 (%42,1)

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda döküntülerin 2'si (%5,3) sadece baş-boyunda, 4'ü (%10,5) sadece gövdede, 2'si (%5,3) sadece ekstremitede, 8'i (%21,1) baş-boyun ve gövdede, 9'u (%23,7) gövde ve ekstremitede, 3'ü (%7,9) ekstremit ve baş-boyunda, 10'unda (%26,3) baş-boyun, gövde ve ekstremitede bulunmaktaydı. Döküntülerin 8'i (%21,0) tek vücut alanında saptanırken 30'u (%79,0) iki veya daha fazla vücut alanında saptandı. Hastaların vücuttaki lezyonlarının dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastalarda döküntülerin vücutta dağılım oranları

	N	%
Baş -boyun, gövde ve ekstremit	10	26,3
Gövde ve ekstremit	9	23,7
Baş -boyun ve gövde	8	21,1
Gövde	4	10,5
Ekstremit	2	5,3
Baş -boyun ve ekstremit	3	7,9
Baş-boyun	2	5,3
Tutulum yeri		
Çoklu vücut alanında tutulum	30	79
Tek alanda tutulum	8	21
Toplam	38	100

Ürtikerya pigmentoza (kutanöz mastositoz) tanısıyla takip edilen hastaların döküntülerinin çeşitleri de farklılık göstermekteydi. Bazı hastalarda tek tip döküntü izlenirken hastaların bazılarında aynı anda birden fazla döküntü tipi mevcuttu. Tek tip döküntü görülen hastalarda makül 9 (%23,7) hastada, papül 9 (%23,7) hastada, bül 2 (%5,3) hastada görüldü. Sadece nodül ve plak tipi lezyonu olan hastamız yoktu. Soliter mastositomu olan 3 (%7,9) hasta ve diffüz deri tutulumu olan 1 (%2,6) hastamız vardı. Birden fazla tip döküntü çeşidi olan hastalarda ise makül-papül 14 (%36,8) hastada görüldü, en sık görülen döküntü tipi olarak saptandı. Hastaların döküntü şekilleri tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların döküntü çeşitleri

	N	%
Makül-papül	14	36,8
Papül	9	23,7
Makül	9	23,7
Plak	0	0
Bül	2	5,3
Nodül	0	0
Soliter mastositom	3	7,9
Diffüz tutulum	1	2,6
Toplam	38	100

Mastositoz hastalarının lezyon büyüklükleri ve lezyonlarının benzerlikleri karşılaştırıldı. Hastaların 29'unun (%76,3) lezyonları bir santimetreden büyükken, 9'unun (%23,7) lezyonları milimetrik boyuttaydı. Hastaların 4'ünde (%10,5) lezyonlar monomorfikken, 34'ünde (%89,5) polimorfik lezyonlar olduğu görüldü. Lezyonların büyüklük ve benzerlik karşılaştırması tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Lezyon büyüklüğü ve lezyonların benzerlik oranları

		N	%
Büyüklük	<1cm	9	23,7
	≥1cm	29	76,3
Benzerlik	Monomorfik	4	10,5
	Polimorfik	34	89,5

Ürtikerya pigmentoza tanısı alan 38 hastanın 37'sinde Darier bulgusu pozitif saptandı. Bir (%2,6) hastada Darier bulgusunun negatif olduğu görüldü, ancak hastanın biyopsi sonucu ürtikerya pigmentoza ile uyumlu olarak sonuçlanmıştı. Dermografizm ise 1 (%2,6) hastada pozitif saptandı. Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Darier ve dermografizm bulgularının dağılımı

		N	%
Darier bulgusu	Yok	1	2,6
	Var	37	97,4
Dermografizm	Yok	37	97,4
	Var	1	2,6

Hastaların kaşıntı ve kızarıklık oranlarına bakıldığında; kaşıntı %63,2 oranında, kızarıklık %81,6 oranında pozitif saptandı. Tablo 4.6'da bulgular gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastalarda kaşıntı-kızarıklık dağılımı

		N	%
Kaşıntı	Var	24	63,2
	Yok	14	36,8
Kızarıklık	Var	31	81,6
	Yok	7	18,4

Hastaların yapılan fizik muayenelerinde hepatosplenomegali (HSM) saptanmadı, 4 hastada 1 cm'den küçük servikal lenfadenopati (LAP) raporlandı. Abdominal ultrasonografi 38 hastanın 25'ine yapılmış, yapılan ultrasonografilerde hepatosplenomegali saptanmamış, sadece 1 hastada 1 cm'den küçük abdominal lenfadenopati vardı. Tablo 4.7'de fizik muayene ve USG sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Kutanöz mastositoz tanılı hastaların fizik muayene ve USG sonuçları

		N	%
Fizik muayene	Doğal	34	89,5
	Servikal LAP	4	10,5
	HSM	0	0
USG	Yapılmamış	13	34,2
	Doğal	24	63,2
	Abdominal LAP	1	2,6
	HSM	0	0

Ürtikerya pigmentoza tanılı hastalarının ek alerjik hastalıkları sorgulandığında 18'inde (%47,4) eşlik eden atopik hastalık yoktu, 20'sinde (%52,6) eşlik eden alerjik hastalık vardı. Alerjik hastalık öyküsü olan hastaların beşinde (%25,0) alerjik astım, on birinde (%55,0) alerjik rinit, ikisinde (%10,0) atopik dermatit, birinde (%5,0) besin alerjisi, birinde (%5,0) besin alerjisi ile astım olduğu görüldü. Hastaların 6'sında spesifik IgE veya deri prick testinde sensitizasyon saptandı. Bir hastada kedi tüyü, bir hastada fındık, bir hastada yumurta ile süt, bir hastada ısırgan otu ile dişbudak, bir hastada çimen polenleri, bir hastada süt ile kedi tüyü duyarlılığı saptandı. Hastaların 9'una (%23,7) adrenalın otoenjektörü anafilaksi gelişmesi durumunda kullanmaları için reçete edilmişti. Tablo 4.8'de hastaların eşlik eden alerjik hastalıkları gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların ek alerjik hastalık frekans ve yüzdesel dağılımları

	N	%
Ek alerjik hast. Yok	18	47,4
Var	20	52,6
-Besin alerjisi	1	5,0
-Alerjik rinit	11	55,0
-Alerjik astım	5	25,0
-Atopik dermatit	2	10,0
-Besin alerjisi ve astım	1	5,0

Mastositoz hastalarının aile öyküleri sorgulandığında 16'sında (%42,1) aile bireylerinde alerjik hastalık öyküsü olduğu öğrenildi. Alerjik hastalık öyküsü olan aile bireylerinin 11'ünde (%68,7) astım, ikisinde (%12,5) alerjik rinit, ikisinde (%12,5) ürtiker/egzama, birinde (%6,3) besin alerjisi olduğu öğrenildi. Hastaların ailelerinde mastositoz yoktu. Aile öyküsüne ait veriler tablo 4.9'dadır.

Tablo 4.9. Hastaların aile öyküsü dağılımı

	N	%
Ailede öykü Alerjik rinit	2	12,5
Alerjik astım	11	68,7
Ürtiker / egzama	2	12,5
Besin alerjisi	1	6,3
Mastositoz	0	0

Hastalarda ek alerjik hastalık ve ailede öykü ilişkisinin incelenmesinde ($p>0,05$) bulunduğundan anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Buna göre ek hastalık ve aile öyküsü bağımsızdır. Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hastalarda ek alerjik hastalık ve ailede öykü ilişkisi

		Aile öyküsü				Total	p ¹
		Besin alerjisi	Alerjik rinit	Alerjik astım	Ürtiker		
Besin alerjisi	n	0	0	1	0	1	0,316
Besin alerjisi ve astım	n	1	0	0	0	1	
Alerjik rinit	n	0	2	4	0	6	
Alerjik astım	n	0	0	2	1	3	
Atopik dermatit	n	0	0	1	0	1	
Total	n	1	2	8	1	12	

1: Likelihood ratio P value (27 cells (90%) have expected count less than 5)

Çalışmaya alınan 38 hastanın 20'sinde ek alerjik hastalık vardı ve hastaların 23'ünde total IgE bakılmıştı. Ek alerjik hastalığı olup total IgE bakılan 9 hasta vardı. Ek hastalığa göre total IgE değerlerinin karşılaştırılan hastalarda ($p>0,05$) olarak saptandı, ek alerjik hastalık ve total IgE arasında korelasyon olmadığı görüldü. Ek hastalığa göre total IgE değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hastalarda ek hastalığa göre IgE değerlerinin karşılaştırılması

	N	Median	Min-Max	P
Besin alerjisi	1	92,00	92,00-92,00	
Alerjik rinit	4	20,95	17,00-78,40	
Alerjik astım	3	142,00	41,80-149,00	0,123*†
Besin alerjisi ve astım	1	18,80	18,80-18,80	

†: Kruskal Wallis H test p value

Tanı alan hastaların 19'sına triptaz düzeyi bakılmıştı. Triptaz düzeyi bakılan hastalar karşılaştırıldığında hastalarda cinsiyete göre triptaz değerinin karşılaştırmasında ($p>0,05$) bulunduğundan kız ve erkek ortalamaları arasından anlamlı farklılık yoktur. Hastalarda lezyon büyüklüğüne göre triptaz değerinin karşılaştırmasında ($p>0,05$) bulunduğundan <1 cm ve ≥ 1 cm olarak lezyon büyüklüğü grupları ayrıldığında

ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktur. Hastalarda lezyona göre triptaz değerinin karşılaştırmasında ($p>0,05$) bulunduğundan tüm lezyon tipleri ortalamaları arasından anlamlı farklılığın olmadığı söylenebilir. Hastalarda fizik muayeneye göre triptaz değerinin karşılaştırmasında ($p>0,05$) bulunduğundan normal ve lenfadenopati gruplarının ortalamaları arasından anlamlı farklılık yoktur. Hastalarda cilt biyopsisi yapılma durumuna göre triptaz değerinin karşılaştırmasında ($p<0,05$) bulunduğundan biyopsi olan ve olmayan gruplarının ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastalarda parametrelere göre triptaz değerinin karşılaştırılması

	Kategori	N	Mean±SD	Min-Max	P
Cinsiyet	Kız	6	5,68±4,68	1,00-12,80	0,759*
	Erkek	13	5,40±5,12	1,00-20,50	
Lezyon Büyüklüğü	<1 cm	4	2,89±1,35	1,00-3,94	0,177*
	≥1 cm	15	6,18±5,24	1,00-20,50	
Lezyon Tipi	Makül	6	6,43±7,04	1,00-20,50	0,431**
	Papül	5	6,39±5,07	1,24-12,80	
	Bülloz	1	10,22	10,22	
	Plak	0	0		
	Makülopapüler	5	3,45±0,68	2,67-4,20	
	Diffüz tutulum	1	5,32	5,32	
	Soliter	1	1,00	1,00	
	mastositom				
Fizik Muayene	Normal	17	5,48±4,88	1,00-20,50	0,740*
	Lenfadenopati	2	5,61±6,52	1,00-10,22	
Cilt Biyopsisi	Yok	9	3,54±2,93	1,00-10,40	0,050*
	Var	10	7,25±5,69	2,67-20,50	

*: Mann Whitney U test p value **: Kruskal Wallis H test p value

Alınan rutin biyokimya tetkiklerinin (böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri) tamamında değerler normal aralıkta saptandı. Ürtikerya pigmentoza tanısı alan hastaların sistemik tutulum açısından periferik yaymaları incelendiğinde yaymada atipi görülmedi. Hastaların birinden hemogram alınmadı. Tanı alan 37/38 hastanın hemogramları incelendiğinde 24'ünün (%64,8) normal olduğu görüldü. Hastaların üçünde (%8,1) anemi, birinde nötropeni, yedisinde (%18,9) eozinofili, ikisinde (%5,4) trombositoz şeklinde dağılım olduğu görüldü.

Hastaların alınan hemogram ve biyokimya tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Kutanöz mastositoz tanılı hastalarda laboratuvar bulguları

		N	%
Hemogram	Bakılmayan	1	2,7
	Normal	24	64,8
	Anemi	3	8,1
	Nötropeni	1	2,7
	Eozinofili	7	18,9
	Trombositoz	2	5,4
Biyokimya	Normal	38	100
	Anormal biyokimya	0	0
Periferik yayma	Normal periferik yayma	38	100
	Atipi izlendi	0	0

Hastaların döküntüleri tetikleyici faktör/ajan açısından sorgulandığında 22'sinde (%57,9) tetikleyici faktör olduğu anlaşılmaktadır. Hastaların şikâyetlerini tetikleyen faktörler sorgulandığında sıcak 7'sinde (%18,4); sıcak ve enfeksiyon 5'inde (%13,2); sıcak ve stres 4'ünde (%10,5) tetikleyici faktör olarak görüldü. Hastalar incelendiğinde 2 hastada gıda tetikleyici olarak saptandı. Bu hastaların birinde çikolata, birinde renklendirici boya içeren gıdaların tetikleyici olduğu öğrenildi. Tablo 4.14'te tetikleyici faktörler gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Kutanöz mastositoz tanılı hastalarda tetikleyici faktörler

	N	%
Tetikleyici faktör Yok	16	42,1
Sıcak (Isı)	7	18,4
Sıcak ve enfeksiyon	5	13,2
Sıcak, stres	4	10,5
Stres	1	2,6
Güneş	1	2,6
Gıda	1	2,6
Sıcak, güneş	1	2,6
Enfeksiyon ve stres	1	2,6
Sıcak ve gıda	1	2,6

Kutanöz mastositoz tanısıyla takip edilen hastalar otoenjektör ihtiyacı ve tedavi gereksinim yüzdesi olanlar incelendi. Otoenjektör raporu çıkartılan 9 (%23,6) hasta vardı. Profilaktik ilaç kullanımı olan 6 hasta olup 4'üne antihistaminik, 2'sine montelukast reçete edilmişti. Hastaların 7'sine (%18,4) ilaç reçete edilmemiş. Aktif hastalık durumunda tedavi başlanan hastaların 15'ine (%39,5) antihistaminik, 6'sına (%15,8) lokal steroid, 9'una (%23,7) antihistaminik ile lokal steroid reçete edilmiş. Hiçbir hastamızda sistemik steroid, kromolin sodyum, omalizumab, PUVA ihtiyacı olmadı, semptomlar verilen tedavilerle geriledi. Hastaların otoenjektör, profilaktik ilaç ve tedavi dağılımları tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastalarda otoenjektör, profilaktik ilaç ve tedavilerin dağılımı

		N	%
Otoenjektör	Yok	29	76,4
	Var	9	23,6
Tedaviler	Kullanmamış	7	18,4
	Kullanmış	31	81,6
	Antihistaminik	15	39,5
	Lokal steroid	6	15,8
	Antihistaminik, lokal steroid	9	23,7
	Antihistaminik, montelukast, lokal steroid	1	2,6
Profilaktik ilaç	Kullanmamış	32	84,2
	Kullanmış	6	15,8
	Antihistaminik	4	10,5
	Montelukast	2	5,3

Kutanöz mastositoz tanılı hastaların 17'sinde vitamin D düzeyine bakılmış. Bakılan hastaların vitamin D düzeyi ortalaması 19,89 ng/mL (minimum 6,77 ng/mL – maksimum 53,0 ng/mL) olarak bulundu. Vitamin D düzeyi hastaların 8'inde 12 ng/mL'nin altında olup vitamin D eksikliği; 2'sinde 12-20 ng/mL arasında olup vitamin D yetersizliği tanısı konuldu. Vitamin D düzeyi hastaların 7'sinde normal aralıkta 20-100 ng/mL arasında saptandı. Hastaların hiç birinde kemik-eklem ağrısı, spontan kemik kırığı öyküsü yoktu. Hastalarda osteoporoz/osteopeniye ait klinik bulguları saptanmadı. Hastaların vitamin D sonuçları tablo 4.16'de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların vitamin D düzeyleri

		N	%
Vit. D sonuçları	<12 ng/ml	8	47,0
	12-20 ng/ml	2	11,8
	>20 ng/ml	7	41,2
Düzy bakılan hasta sayısı		17	100
Osteopeni bulgusu		0	0

Çalışmaya dahil edilen hastalarda vitamin D düzeyi ile tetikleyici faktörler arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Vitamin D ile tetikleyici faktörler arasında ilişkili p: 0,267 olarak saptandı. Sonuçlarda anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Hastaların sistemik tutulum açısından hematolojik sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, sindirim sistemi ve sinir sistemi tarandı. Solunum sistemi (dispne, vizing, nazal konjesyon), hematolojik sistem (halsizlik, kilo kaybı, kemik ağrısı), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, baş dönmesi, taşikardi, senkop) semptomu hastaların hiçbirinde yoktu. Nörolojik semptom (yorgunluk, konsantre olamama, baş ağrısı, endişe/uykusuzluk) olarak sadece 1 hastada (%2,6) baş ağrısı görülmüştür. Gastrointestinal sistem bulguları (karın ağrısı, reflü, bulantı-kusma, ishal) sorgulandığında ise 34 hastada (%89,5) yoktu. Hastaların birinde (%2,6) karın ağrısı, birinde (%2,6) bulantı kusma, birinde (%2,6) reflü ve bir hastada da (%2,6) karın ağrısı ve bulantı şikâyeti olduğu görüldü. Gastrointestinal şikâyetler sorgulandığında bu şikâyetlerin kısa süreli olduğu ve zamanla gerilediği öğrenildi. Karın ağrısı ve bulantının kabızlığa veya gastroenterite bağlı olduğu sonrası gerilediği öğrenildi. Hastaların sistem sorgulamalarından elde edilen veriler tablo 4.17’dedir.

Tablo 4.17. Hastaların sistem sorgulamasından elde edilen veriler

		N	%
Gastrointestinal sist.	Semptom yok	34	89,6
	Karın ağrısı	1	2,6
	Bulantı-kusma	1	2,6
	Reflü	1	2,6
	Karın ağrısı, bulantı	1	2,6
Hematolojik sist.	Semptom yok	38	100
Kardiyovasküler sist.	Semptom yok	38	100
Solunum sist.	Semptom yok	38	100
Sinir sistemi	Yok	37	97,4
	Baş ağrısı	1	2,6

Kutanöz mastositoz tanılı 38 hastanın 12'sinde (%31,6) deri biyopsisi alınarak tanının ürtikerya pigmentoza olduğu gösterilmiştir. Deri biyopsi alınan hastaların raporunda mast hücre sayısında artış saptanmıştır. Hastalarda immünohistokimyasal boyamalar pozitif saptanmıştır.

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların 19'una serum triptaz düzeyi bakılmıştı. Tanı alan hastaların birinde serum triptaz düzeyinin 20'nin üzerinde olduğu görüldü. Serum triptaz düzeyi 20 ng/mL'nin üzerinde olan hastaya sistemik mastositoz şüphesiyle kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve hastanın kemik iliği incelemesinde atipik hücre görülmemiştir ve hastanın yıllık takiplerine devam edilmiştir. Hastaların serum triptaz düzey dağılımı tablo 4.18'de verilmiştir.

Tablo 4.18. Hastaların triptaz düzey dağılımı

	N	%
Triptaz düzeyi		
<5 ng/Ml	12	63,1
5-20 ng/Ml	6	31,6
>20 ng/Ml	1	5,3
Toplam	19	100%

Çalışmaya dahil edilen hastalarda triptaz düzeyi ile tetikleyici faktörler arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Triptaz ile tetikleyici faktörler arasında ilişkili p: 0,157 olarak saptandı. Sonuçlarda anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

CLDQI 4-16 yaş arası çocuklarda dermatolojik hastalığın yaşam kalitesine etkisini gösteren indekstir. Hastalara sorulan 10 sorudan oluşur. CDLQI skorunda alınan puan 0-1 arasında bir çocuğu yaşam kalitesi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösterir; 2-6 arasında ise az etkili; 7-12 arasında ise orta derecede etkili; 13-18 arasında ise etkisinin büyük olduğu; 19-30 arasında ise son derece etkili olduğu anlamını taşır. Çalışmamızda 18 (%47,4) hastada 4 yaş altında bulgular gerilediğinden bu indeks sadece 20 hastaya uygulanabilmiştir. Hastaların ikisinde (%5,3) yaşamları üzerine hiçbir etki olmadığı, on sekizinde (%47,3) yaşamları üzerine az etki olduğu saptandı. Testte alınan cevaplarda maksimum puan 6 olup 7 ve üzerinde puan veren hasta olmadı. Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Kutanöz mastositoz tanılı CDLQI skoru

		N	%
<4 yaş	Dâhil edilmeyenler	18	47,4
	≥4yaş		
	0-1 puan	2	5,2
	2-6 puan	18	47,4
	7-12 puan	0	0
	13-18 puan	0	0
	19-20 puan	0	0
	Toplam	38	100

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, 01.01.2010 ile 28.04.2021 tarih aralığında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji bölümüne başvurup kutanöz mastositoz tanısı konulan 38 hasta dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların hikâyeleri, şikâyetlerinin başlama yaşı, devam süresi ve sıklığı, lezyonların dağılımı, deri bulgularının tipleri (makül, papül, bül vb.), hastaların demografik özellikleri (atopi, allerjik hastalık), tetikleyici faktörler, kronik ilaç kullanımı, diğer sistemler ile ilgili eşlik eden bulgular, aile hikâyeleri, fizik muayene bulguları, rutin değerlendirme sırasında yapılan laboratuvar tetkik sonuçları, CDLQI skoru retrospektif olarak incelendi.

Mastositoz ender karşılaşılan bir hastalık olup ailesel geçiş yoktur. Ancak; nadiren ailesel vakalar tanımlanmıştır (Valent, 2015). Hannaford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 173 hastanın üçünde ailede mastositoz tanılı bireyler olduğu görülmüştür (Hannaford ve Rogers, 2001), Meni ve arkadaşlarının 1747 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ailede mastositoz öykü sıklığı % 4 olarak saptanmıştır; bunlardan %1,8 hastanın ikiz olduğu görülmüştür (Méni ve ark., 2015). Ben-Amitai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 117 hasta incelenmiş 13'ünde (%11) aile öyküsü saptanmıştır. Diğer çalışmalarda aile bireylerinde kutanöz mastositoz saptanmamıştır (Heinze ve ark., 2017; Lange ve ark., 2013) Çalışmamızda da incelenen hastaların diğer aile bireylerinde mastositoz öyküsü saptanmadı.

Mast hücrelerinden çok fazla mediyatör salgılaması nedeniyle mastositoz ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişki olup olmadığı daha önce de araştırılmıştır. Yapılan çalışmalardan birinde mastositoz tanısı alan hastalarda ek allerjik hastalığı olanların total IgE seviyesi olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır; ancak mastositoz tanılı hastaların ek allerjik hastalık sıklığı toplumla benzer bulunmuştur (González de Olano ve ark., 2007). Gonzalez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mastositoz tanılı hastalarda atopik bünyeye sahip olmanın mastositozla ilgili semptomların sıklığını değiştirmedığı ve allerjik hastalık sıklığının toplumla benzer olduğunu saptanmıştır. Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında mastositoz tanılı 45 çocuk hastanın 21'inde (%44,7) ek allerjik hastalıklar saptanmıştır. Bu hastaların 9'unda (19,1%) allerjik

konjuktivit, 7'sinde (14,9%) alerjik rinit, 5'inde (10,6%) astım, 3'ünde (6,4%) atopik dermatit olduğu bildirilmiştir (González de Olano ve ark., 2007). Brockow ve arkadaşlarının pediatrik ve erişkin hastaları dâhil ettiği bir çalışmada alerjik hastalık sıklığının toplumla benzer olduğu görülmüş ve hastaların %31'inde eşlik eden alerjik hastalık saptanmıştır (Brockow ve ark., 2003). Azana ve arkadaşlarının çalışmasında mastositoz tanısı alan hastalarda ve ailelerinde eşlik eden alerjik hastalık öyküsü %6 olup; Caplan ve arkadaşlarının çalışmasında ise %47 olarak saptanmıştır (Azaña ve ark., 1994; Caplan, 1963). Yine Caplan ve arkadaşlarının çalışmasında mastositoz tanısı alan hastalarda alerjik hastalıkların artmış olması mast hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve buna ikincil gerçekleşen aşırı histamin salınımıyla ilişkili olarak düşünülmüştür (Caplan, 1963). Çalışmamızda kutanöz mastositoz tanılı hastalarının 18'inde (%47,4) eşlik eden atopik hastalık yoktu. Hastaların 20'sinde (%52,6) eşlik eden alerjik hastalık vardı. Ek alerjik hastalık öyküsü olanların beşinde (%25,0) alerjik astım, on birinde (%55,0) alerjik rinit, ikisinde (%10,0) atopik dermatit, birinde (%5,0) besin alerjisi, birinde (%5,0) besin alerjisi ile alerjik astım olduğu görüldü. Bu verilerle çalışmamızda mastositoz tanılı hastalarda topluma göre ek alerjik hastalık sıklığının artmış olduğunu saptadık.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde hastaların ailerindeki alerjik hastalıklarla ilgili veri bulunamadı. Çalışmamızdaki ürtikerya pigmentoza tanılı hastaların 16'sının (%42,1) aile öyküsünde alerjik hastalık olduğu görüldü. Aile öyküsünde alerjik hastalık olanların 11'inde (%68,7) astım, iki (%12,5) alerjik rinit, iki (%12,5) ürtiker/egzema, biri (%6,3) besin alerjisi olarak saptandı.

Kutanöz mastositozda çocukluk döneminde, erkeklerde hafif bir baskınlık olmasına rağmen, ergenlikten sonra, kadınlarda etkilenme daha fazladır (Ben-Amitai ve ark., 2005; Piqueres-Zubiaurre ve ark., 2017) Yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde görülme oranı kızlardan 1,4 kat fazla saptanmıştır (Méni ve ark., 2015, Klaiber ve ark., 2017). Hannofard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 173 hastanın 75'inin kız ve 98'inin erkek olduğu görülmüştür (Hannaford ve Rogers, 2001). Ben-Amitai ve arkadaşları ürtikerya pigmentoza tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada erkek kız oranını 1,77/1'dir (Ben-Amitai ve ark., 2005). Meksika'da Kiszewski ve arkadaşlarının çalışmasında E/K oranı 1,8/1 (Kiszewski ve ark., 2004), Türkiye ise Akoğlu ve arkadaşlarının

çalışmasında ise E/K oranı 1,5/1 olarak bildirilmiştir (Akoglu ve ark., 2006). Mastositozun çocuklarda erkek ve kızlarda eşit oranda görüldüğünü savunan kaynaklar da mevcuttur (Wiechers ve ark., 2015; Valent, 2015). Wiechers ve arkadaşlarının 144 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların 73'ü (%50,7) kız, 71'i (%49,3) erkek olarak görülmüştür (Wiechers ve ark., 2015). Alvarez ve arkadaşlarının da 111 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada; 53'ünün (%48) kız, 58'inin (52%) erkek olduğu görülmüştür (Alvarez-Twose ve ark., 2012). Çalışmamızda da tanı alan hastalar 15 yaş altındaydı ve erkeklerde kızlara oranla daha sık ürtikerya pigmentoza hastalığı saptandı. Ürtikerya pigmentoza tanısı konulan hastalarının 13'ü kız (%34,2) ve 25'i erkekti (%65,8). Çalışmamızdaki E/K oranı, literatürle uyumlu şekilde, 1,92/1 olarak saptandı.

Kutanöz mastositozun (ürtikerya pigmentoza) pediatrik yaş grubunda yaşamın ilk iki yılında ve on beş yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır ve bu nedenle bimodal dağılım gözlenmektedir (Valent, 2015). Lezyonların başlama yaşı prognozla ilişkilidir, kutanöz mastositoz olan hastaların çoğunda lezyonların adölesan yaşlarda gerilemesi beklenmektedir (Hartmann ve ark., 2016; Kettelhut ve Metcalfe, 1991). Çocuklarda mastositozun başlangıç yaşı hastaların %55'i doğum ile 2 yaş arasında, tipik olarak lezyonların başlaması yaşamın ilk altı ayında tespit edilir. Hastaların %35'i 15 yaşın üzerinde ve kalan %10 hasta da 15 yaşın altında tanı alır (Klaiber ve ark., 2017). Hannaford ve arkadaşlarının çalışmasında deri bulguları 39 hastada doğum sırasında, 102 hastada altıncı aydan önce, sekiz hastada 6-12 aylıkken, 12 hastada ise on ikinci aydan sonra saptanmıştır (Hannaford ve Rogers, 2001). Kiszewski ve arkadaşları ilk 12 ayda hastaların %92'sinde lezyonların başladığını ve tipler arasında başlangıç yaşı açısından farklılık olmadığını saptamışlardır (Kiszewski ve ark., 2004). Akoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların %41,8 hastada lezyonların ilk altı ayda, %78,2 hastada ise 13 aylık olana kadar ortaya çıktığını görmüşlerdir; ancak hastaların hiçbirinde doğumsal forma rastlamadıklarını bildirmişlerdir (Akoğlu ve ark., 2006). Heinze ve arkadaşlarının çalışmasında ise şikâyetlerin başlangıç yaşı 2,8 (0–42) ay, şikâyetlerin kaybolma yaşı ise 10 (3–19) yaş olarak saptanmıştır (Heinze ve ark., 2017). Çalışmamızda doğumda döküntüleri başlayan hasta yoktu. Çalışmamızdaki hastaların tamamında şikâyetlerin başlama yaşı 15 yaşın altındaydı. Hastalarımızda en erken döküntü 1.ayda ortaya çıkmıştı. Kutanöz mastositoz hastalarımızın

şikâyetlerinin başlama yaş medyan değeri 8 (0-60,0) ay olarak saptandı. Hastaların tanı yaşı medyan değeri ise 11,5 (2-64) ay olarak saptanmıştır. Şikâyetlerinin gerileme yaş medyanı 54 (6-192) ay olarak görülmüştür. Takip edilen hastaların 17'sinde (%44,7) döküntüler devam ediyor. Çalışmamızdaki 38 hastadan 30'unda (%78,9) tanı yaşı literatürle uyumlu olarak 2 yaşın altındaydı.

Deri bulguları esas olarak maküler ve papüler lezyonlardan oluşur; lezyonlar kahverengimsi veya kırmızımsıdır. Bulgular arasında plaklar ve nodüller bir arada bulunabilir. Ürtikerya pigmentoza lezyonları, monomorfik veya daha sıklıkla polimorfik olabilir. Polimorfik lezyonlar daha sık görülür ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Ürtikerya pigmentozada büyük lezyonlar genellikle yedi ayın altında, küçük lezyonlar ise iki yaşın üstünde tanı alan hastalarda görülür. Ürtikerya pigmentoza tanılı çocuklarda küçük boyuttaki deri döküntülerinin yok olması büyük boyuttaki deri döküntülerinden daha uzun (≥ 8 yıl) sürer (Wiechers ve ark., 2015). Lange ve arkadaşlarının yaptıkları 101 hastanın dâhil edildiği çalışmada ise lezyonların %45'i plak, %37'si makülopapüler, %25'i bül, %2'sinde nodül olduğu bildirilmiş ve hastaların %6'sında lezyonların deriyi tam olarak infiltre ettiği saptanmıştır (Lange ve ark., 2013) Kiszewski ve arkadaşlarının 71 hasta ile yaptıkları çalışmalarında ise kutanöz mastositoz hastalarının döküntü tipini incelemişler ve hastalarında en sık maküler döküntü olduğunu saptamışlardır. Hastaların 46'sında makül, 30'unda plak, 27'sinde papül, 16'sında bül, 5'inde nodül saptanmıştır (Kiszewski ve ark., 2004). Çalışmamızda ise tek tip döküntüye sahip hastalar ve birden fazla döküntü tipine aynı anda sahip hastalar olduğu görüldü. Hastalarda en sık makülopapüler döküntü saptandı. Tek tip döküntü görülen hastalarda makül 9 (%23,7), papül 9 (%23,7), bül 2 (%5,3) olarak görülmekteydi. Sadece nodül ve plak tipi lezyonu olan hastamız yoktu. Birden fazla döküntü tipine sahip olan hastalarda ise makül-papül 14 (%36,8) hastada saptandı. Soliter mastositom 3 (%7,9) hastada, diffüz deri tutulumu olan 1 (%2,6) hastamız vardı.

Vücuttaki mast hücre yükünü serum triptaz seviyesi göstermektedir ve serum triptaz seviyesindeki ani artışlar ve sebat eden yükseklikler sistemik mastositoz açısından uyarıcı olmalıdır. Serum triptaz seviyesinin pediatrik yaş grubunda diffüz kutanöz mastositoz ve monomorfik makülopapüler kutanöz mastositozda da yüksek

saptanabileceği akılda tutulmalıdır (Klaiber ve ark., 2017). Mastositoz tanısı alan çocuklarda deri bulgularıyla beraber yüksek bazal serum triptaz seviyesi mast hücre aktivasyonu nedeniyle ciddi semptomlar geliştirme riski taşımaktadır (Alvarez-Twose ve ark., 2012). Triptaz düzeyinin daha önce yapılan araştırmalarda üç ayın altındaki pediatrik yaş grubunda daha yüksek düzeylerde olduğu ve ek alerjik hastalıklar olması durumunda daha yüksek saptanabileceği görülmüştür (Belhocine ve ark., 2011). Kutanöz mastositoz tanılı daha küçük lezyonları olan çocuk hastaların daha yüksek bazal triptaz seviyesine sahip olduğu ve daha büyük lezyonu olanlara göre daha kötü klinik tabloyla seyrettiği görülmüştür (Barnes ve ark., 2014). Lange ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortalama triptaz seviyesi 10.17 ± 20.08 ng/mL olarak görülmüştür. Serum triptaz seviyesi kutanöz mastositoz hastalarında 7.94 ± 15.62 ng/mL, soliter mastositomlarda 4.63 ± 3.39 ng/mL ve en son diffüz kutanöz mastositoz tanısı alan hastalarda 49.70 ± 42.64 ng/mL olarak görülmüştür (Lange ve ark., 2013). Kutanöz mastositoz tanılı 102 çocuğu içeren retrospektif bir çalışmada yüksek triptaz seviyeleri çocuklarda anafilaksiyi ön görme açısından anlamlı bulunmuştur (Sahiner ve ark., 2014). Erkek veya kız cinsiyete sahip olmanın triptaz düzeyine etkisi görülmemiştir (Belhocine ve ark., 2011). Carter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hastalarda serum triptaz seviyesinin sabit seyrettiği veya zamanla azaldığı görülmüş ve sistemik mastositoz ile triptaz seviyesindeki artış ilişkili olarak saptanmıştır (Carter ve ark., 2015). Sahiner ve arkadaşlarının çalışmasında da serum triptaz seviyesinin yaşla beraber azaldığı; sağlıklı erkek ve kızlarda triptaz seviyeleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür (Sahiner ve ark., 2017). Çalışmamızda 19 (%50,0) hastada serum triptaz düzeyine bakılmıştı. Triptaz düzeyine bakılan hastalarda cinsiyete göre triptaz değerinin karşılaştırmasında kız ve erkek ortalamaları arasından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastalarda tekrarlayan triptaz bakılmadığından yaşla beraber azalma hakkında yorum yapılamadı.

Serum triptaz düzeyinin tanıda en önemli laboratuvar bulgusu olması sebebiyle lezyonların vücuttaki morfolojisi, büyüklüğü ve yerleşim yeri ile serum triptaz düzeyinin ilişkisi incelenmiştir. Heinze ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ürtikerya pigmentoza tanılı hastalarda küçük boyutlu lezyonları olan, vücutta daha az tutulum görülen ve mediyatöre bağlı bulguları daha az olan hastaların şikâyetlerinin daha erken yaşlarda gerilediği bildirilmiştir (Heinze ve ark., 2017). Brockow ve

arkadaşlarını yaptıkları çalışmada çocuklardaki döküntülerin boyutunun erişkinlere göre daha büyük olduğu bildirilmiştir (Brockow ve ark., 2003). Wiechers ve arkadaşlarının çalışmasında ise ≥ 1 cm lezyonları olan ürtikerya pigmentoza tanılı hastaların şikâyetlerinin daha küçük yaşlarda başladığı, daha düşük triptaz düzeyine sahip oldukları ve semptomların süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (Wiechers ve ark., 2015). Çalışmamızda kutanöz mastositoz tanılı hastalar dâhil edilerek döküntünün büyüklüğü ve serum triptaz seviyesi karşılaştırıldığında 1 cm'den büyük döküntülerde serum triptaz düzeyi daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Döküntünün büyüklüğü ile şikâyetlerin başlama yaşı, tanı alma yaşı, şikâyetlerin kaybolma yaşı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda hastalık süresiyle döküntünün boyutları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yapılan başka bir çalışmada da makülopapüler yassı deri döküntülerinin; kabarık döküntülere göre daha geç başladığı görülmüş, ancak triptaz düzeyi ve hastalık süresi ile ilgili anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır (Wiechers ve ark., 2015). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 50 hastanın 26'sına triptaz bakılmış ve hastalarda triptaz değerinin döküntü çeşidi, döküntülerin başlama yaşı, gerileme yaşı, tanı yaşı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Darier bulgusu; mastositoz tanısı için patognomoniktir. Pediatrik yaş grubundaki mastositozların son sınıflandırmasında kutanöz mastositoz tanısı için majör kriterler arasına alınmıştır ve neredeyse hastaların hepsinde pozitifdir (Hartmann ve ark., 2016). Darier bulgusu; Akoğlu ve arkadaşlarının ürtikerya pigmentoza tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada %89,5 (Akoglu ve ark., 2006), Kiszewski ve arkadaşların çalışmasında %94 pozitif bulunmuştur (Kiszewski ve ark., 2004). Yapılan farklı çalışmalarda mastositoz tanısı alan hastalarda Darier bulgusunun %90-%100 arasında pozitif olduğu görülmüştür (Heinze ve ark., 2017; Méni ve ark., 2015). Çalışmamızda kutanöz mastositoz tanısı alan 38 hastanın 37'sinde Darier bulgusu pozitif, birinde (%2,6) Darier bulgusu negatif olarak görüldü. Çalışmamızda Darier bulgusu pozitifliği %97,4 olarak saptandı.

Mastositoz tanılı hastalarda mast hücre mediyatörlerinin aşırı salınımına bağlı olarak kaşıntı en sık görülen şikâyet ve bulgular içinde yer alır. Döküntüde kabarılaşma ve

ani kızarıklık diğer sık görülen şikâyetlerdir (Heinze ve ark., 2017; Lange ve ark., 2013; Méni ve ark., 2015). Kaşıntının sık görülen bir semptom olduğu söylenece de Hannoford ve arkadaşları çalışmalarında 173 hastayı dâhil etmişler, bu hastalarda ani kızarıklık ve bülleşme şikâyetleri sık görülmüş ve kaşıntı şikâyeti sadece beş hastada saptanmıştır (Hannaford ve Rogers, 2001). Kiszewski ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastalarının %61'inde kaşıntı şikâyeti olduğunu bildirmiştir (Kiszewski ve ark., 2004). Lange ve arkadaşları da çalışmalarında diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların yüzde 68'inde kaşıntı, yüzde 29'unda ani kızarıklık, yüzde 22'sinde ishal, yüzde 18'inde baş ağrısı, yüzde 16'sında hipotansiyon ve yüzde 6'sında anafilaksi görülmüştü (Lange ve ark., 2013). Méni ve arkadaşlarının derlemesinde hastalarda kaşıntı %4; deri lezyonlarında bülleşme %34,5; ani kızarıklık %24,5; gastrointestinal sistem ile ilgili bulgular %19,5 ve kemik ağrısı %13,7 oranında saptanmıştır (Méni ve ark., 2015). Bu çalışmamızda solunum sistemi (dispne, vizing, nazal konjesyon), hematolojik sistem (halsizlik, kilo kaybı, kemik ağrısı), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, baş dönmesi, taşikardi, senkop) semptomu hastaların hiçbirinde yoktu. Nörolojik semptom (yorgunluk, konsantre olamama, baş ağrısı, endişe/uykusuzluk) olarak sadece 1 hastada (%2,6) baş ağrısı saptandı. Gastrointestinal sistem bulguları (karın ağrısı, reflü, bulantı-kusma, ishal) sorgulandığında ise 34 hastada (%89,6) semptom yoktu. Hastaların birinde (%2,6) karın ağrısı, birinde (%2,6) bulantı kusma, birinde (%2,6) reflü ve bir hastada da (%2,6) karın ağrısı ve bulantı şikâyeti olduğu saptandı. Ancak bu şikâyetler sistemik mastositoz ile ilişkilendirilmedi.

Mastositoz tanısı alan hastaların tetkiklerinin değerlendirilmesi sistemik tutulum olup olmadığını anlamak için gereklidir. Hastaların hemogram ve periferik yaymaları değerlendirilerek mast hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu olup olmadığı değerlendirilir. Hemogram, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik olup olmadığı, triptaz seviyesi sistemik mastositozu dışlamak için değerlendirilmelidir (Lawrence ve ark., 1991; Mican ve ark., 1995). Carter ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üç hastada demir eksikliğine bağlı anemi, yirmi iki hastada lenfositoz, üç hastada monositoz ve on iki hastada trombositoz olduğunu görmüştür ve bu bulguların mastositoz kliniğinden bağımsız olarak değerlendirmişlerdir (Carter ve ark., 2015). Kiszewski ve arkadaşları da 71 hastanın 28'inin tam kan sayımını değerlendirmişler ve altı hastada anemi, üç hastada eozinofili, bir hastada trombositopeni olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmadaki hastaların hiçbiri sistemik mastositoz tanısı almamıştır (Kiszewski ve ark., 2004). Çalışmamızda hastaların tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Sistemik tutulum açısından tanı alan 38 hastanın 37'sinden hemogram alınmıştı. Hastaların hemogramları incelendiğinde 24'ünün (%63,2) normal olduğu görüldü. Hastaların üçünde (%7,9) anemi (<12 mg/dl), birinde (%2,6) nötropeni (<1.500 mm³), yedisinde (%18,4) eozinofili (>500 mm³), ikisinde (%5,3) trombositoz (>450.000 mm³) şeklinde dağılım saptandı. Hastaların periferik yaymalarında atipi izlenmedi. Mevcut laboratuvar bulguları klinik ve diğer tetkiklerle değerlendirildiğinde demir eksikliği veya enfeksiyon durumuna bağlı olduğu anlaşıldı. Takipte alınan diğer hemogramlarında bu parametrelerin normal sınırlarda olduğu görüldü. Sistemik mastositoz lehine değerlendirilmedi.

Anafilaksi riskinin mastositoz tanısıyla takip edilen hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Brockow ve ark., 2008; González de Olano ve ark., 2007). Toplumda anafilaksi prevalansının yılda 1-3/10.000 hasta olduğu düşünülmektedir (Bohlke ve ark., 2004). Gonzalez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mastositoz tanısı alan hastaların %22'sinde anafilaksi görülmüştür (González de Olano ve ark., 2007). Serum triptaz seviyesi anafilaksi geçiren hastalarda daha yüksek saptanmıştır (Brockow ve ark., 2008). Çocuk hastalarda anafilaksi nedeni olarak aşı, yiyecekler ve soğukla ani temas gösterilmiştir (Brockow ve ark., 2008). Lange ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ketamin, klindamisin ve kontrast madde anafilaksi nedeni olarak gösterilmiştir (Lange ve ark., 2013). Serum triptaz seviyesi yüksek olan, büyük mastositomu olan veya diffüz kutanöz mastositoz tanılı mastositoz hastalarına anafilaksi riski epinefrin otoenjeksiyonlarının raporunun çıkartılarak reçete edilmesi önerilmektedir (Lange ve ark., 2013). Çalışmamızda da otoenjeksiyon raporu çıkartılan 9 (%23,6) hasta vardı. Hastalarımızda anafilaksi, anjiödem öyküsü yoktu. Hastaların diğer çalışmalara benzer oranla 9'una (%23,6) adrenalin otoenjeksiyonu muhtemel anafilaksi durumunda kullanmaları için reçete edilmişti. Ancak hiçbir hastanın takiplerinde adrenalin otoenjeksiyon kullanım ihtiyacı olmadığı öğrenildi.

Mast hücre degranülasyonunu önlemek ve anafilaksi riskini azaltmak amacıyla kutanöz mastositoz tanılı hastaların tetikleyici faktörlerden uzak durması gerekmektedir (Alvarez-Twose ve ark., 2012). Mastositoz tanılı hastalar semptom ve

şikâyetlerini tetikleyen veya şiddetlendiren maruziyetlerden mümkün olduğunca uzak durmalıdır. Bu maruziyetler arasında ani sıcaklık değişimi (sıcak/soğuk), nem, egzersiz, deri kuruluğu, uyku eksikliği, duygusal stres, alkol ve uyku eksikliği sayılabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda deriyi ovma, diş çıkarma, ateş, sinirlilik (huzursuzluk, sızlanma, öfke) ve aşırı heyecan semptomları tetikleyebilir (Alvarez-Twose ve ark., 2012). Mast hücre degranülasyonuna bağlı bulguları olan hastalarda mediyatör salınımını önlemek için antihistaminik kullanımı önerilmektedir (Alvarez-Twose ve ark., 2012; Klaiber ve ark., 2017; Metcalfe, 1991). Çalışmamızda hastaların 7'sine (%18,4) semptomatik ilaç reçete edilmemişti. Aktif hastalık durumunda tedavilerde hastaların 15'ine (%39,5) antihistaminik, 6'sına (%15,8) lokal steroid, 9'un (%23,7) antihistaminik ile lokal steroid reçete edilmişti. Yine tedavi amaçlı bir hastaya antihistaminik, montelukast, lokal steroid reçete edilmişti. Proflaktik ilaç kullanımı olan 6 hasta olup 4'üne (%10,5) antihistaminik, 2'sine (%5,3) montelukast reçete edilmişti.

Sistemik mastositozda çeşitli sistem tutulumlarının yanı sıra radyolojik olarak osteoporotik veya osteosklerotik olarak saptanabilen kemik lezyonları da görülebilir. Kemikte litik ve sklerotik lezyonlara neden olabilir ve patolojik kırıklara yol açabilir. Primer kemik mastositozu, yaygın veya sınırlı osteojenik, osteolitik veya karışık lezyonlar olarak karşımıza çıkabilir. Osteolitik formların patogenezi heparin ve prostaglandinlerin etkileri ile kolaylıkla açıklanabilirken, osteojenik formların patogenezi hala tam olarak açıklanamamıştır (Caksen ve ark., 2002). Caksen ve arkadaşları ürtikerya pigmentoza tanısı alan 12 aylık bir hastada rikets saptamıştır. Hastanın tetkiklerinde kalsiyum ve fosfor normal sınırlarda olup, alkalin fosfataz 1401 U/L olarak görülmüş. Sol el bilek grafisinde osteoporoz ve radius ile ulna distal ucunda yıpranma olduğu görülmüş. Hastaya vitamin D tedavisi başlanmış. Hastadaki ürtikerya pigmentoza ve raşitizm birlikteliği ülkemizdeki vitamin D eksikliği nedeniyle tesadüf olarak değerlendirilmiş (Caksen ve ark., 2002). Colver ve arkadaşları 31 yaşında erkek ürtikerya pigmentoza tanılı bir hastayı ergenlik döneminde olan sırt ağrısının egzersiz ve travma sonrası orantısız şekilde artması nedeniyle tetkik etmişler ve osteoporoz saptamışlardır (Colver ve ark., 1985). Yapılan çalışmaları incelediğimizde kutanöz mastositozda vitamin D düzeyleri, osteopeni/osteoporoz ile ilgili başka veri bulunamadı. Osteopeni/osteoporozun

sistemik mastositozda görülmesi ve tanının kemik mineral yoğunluğuna bakılarak konulmaktadır. Hastalarımızda kemik mineral yoğunluğuna bakılmamıştı, aynı zamanda her hastadan vitamin D çalışılmamıştı. Çalışmamızda hastaların 20'sinde vitamin D düzeyine bakılmıştı. Hastaların vitamin D düzeyi ortalaması 19,89 (minimum 6,77 ng/mL – maksimum 53,0 ng/mL) olarak bulundu. Vitamin D düzeyi hastaların 8'inde 12 ng/mL'nin altında olup vitamin D eksikliği; 2'sinde 12-20 ng/mL arasında olup vitamin D yetersizliği tanısı konuldu. Vitamin D düzeyi hastaların 7'sinde normal aralıkta 20-100 ng/mL arasında saptandı. Hastaların hiç birinde kemik-eklem ağrısı, spontan kemik kırığı öyküsü yoktu. Hastalarda osteoporoz/osteopeniye ait klinik bulguları saptanmadı.

Pediyatrik yaş grubunda cilt problemleri için uygulanan CDLQI; 4 ila 16 yaş aralığındaki çocuklara uygulanan, cevabın çocuktan alındığı on soruluk testtir (Finlay, 1997). CDLQI; Rehal ve Armstrong'un yaptığı meta-analiz çalışmasına göre dünyada en sık uygulanan yaşam kalitesi ölçeğidir (Rehal ve Armstrong, 2011). CLDQI daha önce pediyatrik mastositoz vakalarında çok çok nadir uygulanmıştır. Çalışmamızda 18 (%47,4) hastada 4 yaş altında bulgular gerilediğinden bu indeks sadece 20 hastaya uygulanabilmiştir. Hastaların ikisinde (%5,2) yaşamları üzerine hiçbir etki olmadığı, on sekizinde (%47,4) yaşamları üzerine hafif etkisi olduğu saptandı.

Mastositoz ender karşılaşılan bir hastalık olması ve semptomların ani ortaya çıkması nedeniyle ailelerde endişeye neden olmaktadır. Kutanöz mastositoz iyi seyirli olup pediyatrik yaş grubunda genellikle cilt ile sınırlıdır. Ancak hastalarda yıllar sonra sistemik mastositoz gelişebileceği ve bu yüzden de fatal seyretme ihtimali olduğu bilinmektedir. Sistemik mastositozdan hangi durumlarda şüpheleneceğimizi bilmek önemlidir. Çalışmamızda Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alan 38 kutanöz mastositoz hastası incelendi. Kutanöz mastositoz ender görülen bir hastalık olması sebebiyle vaka sayımız kısıtlıdır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle şikâyetleri devam eden hastaların ileriye dönük sistemik mastositoz açısından izlemi gereklidir.

Sonuç olarak;

- Çalışmamıza dahil edilen kutanöz mastositoz tanılı hastalarda E/K 1,92/1 olarak görüldü.

- Hastaların tanı alma yaş medyan değeri 8 aydır.
- Hastalarımızın %97,4'ünde Darier bulgusu pozitif saptanmış ve lezyonların %89,5'i polimorfik özelliktedir.
- Hastalarda en sık döküntü tipi makülopapüler (%36,8) döküntü olarak görüldü.
- Hastalarda tetikleyici ajan olarak en sık sıcaklık vardı. İki hastamızda gıda tetikleyici faktör olarak saptandı.
- Çalışmaya katılan hastaların öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları incelendiğinde sistemik tutulum saptanmadı.
- Lezyonların büyüklüğü ile şikâyetlerin başlama yaşı, tanı alma yaşları, şikâyetlerin kaybolma yaşı ve triptaz değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- Çalışmamızda lezyonun yaygınlığı ile şikâyetlerin başlama yaşı, tanı yaşı, şikâyetlerin kaybolma yaşı ve serum triptaz düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- Çalışmaya dahil edilen hastalarda ek alerjik hastalık sıklığı toplum geneline göre artmış saptandı. CDLQI yapılabilen 20 hastanın ikisinde (%10) yaşamları üzerine hiçbir etki olmadığı, on sekizinde (%90) yaşamları üzerine hafif etkisi olduğu saptandı.

6. KAYNAKLAR

- Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):207-218.
- Akoglu G, Erkin G, Cakir B, et al. Cutaneous mastocytosis demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(8):969-973.
- Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813-821.
- Arinobu Y, Iwasaki H, Gurish MF, et al. Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(50):18105-18110.
- Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015;94(6):474-490.
- Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol*. 1994;11(2):102-106.
- Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):271-275.
- Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(6):600-607.
- Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J*. 2005;7(5):320-322.
- Benditt EP, Lagunoff D. The mast cell its structure and function. In *Progress in Allergy*. Vol 8. New York S Karger AG; 1964, p:195-223.
- Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):804-815.
- Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):536-542.
- Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):24-33.
- Boyce JA. The biology of the mast cell. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25(1):27-30.

Brazzelli V, Grassi S, Merante S, et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32(5-6):238-246.

Brazzelli V, Grasso V, Manna G, et al. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(4):465-469.

Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283-295.

Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):508-516.

Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis a study on history clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-232.

Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Valent P. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2684.

Brunning RD, McKenna RW, Rosai J, Parkin JL, Risdall R. Systemic mastocytosis. Extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(5):425-438.

Caksen H, Yüksel S, Alper M, Kurtoğlu S, Erdoğan R. An infant with urticaria pigmentosa and rickets. *J Dermatol*. 2002;29(4):246-247.

Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol*. 1963;87:146-157.

Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, et al. Assessment of clinical findings tryptase levels and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1673-1679.

Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child*. 2002;86(5):315-319.

Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):181-196.

Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):259-270.

Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective published correction appears in Arch Dermatol. 2005 Mar;141(3):381. Arch Dermatol. 2004;140(12):1513-1519.

Colver GB, Ryan TJ, Dawber RP, Wojnarowska F, Smith R. Osteoporosis and mastocytosis with late appearance of urticaria pigmentosa. J R Soc Med. 1985;78(10):866-867.

Coutanceau C, Stalder JF. Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD PO-SCORAD and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. Dermatology. 2014;229(3):248-255.

Czarny J, Lange M, Ługowska-Umer H, Nowicki RJ. Cutaneous mastocytosis treatment strategies limitations and perspectives. Postepy Dermatol Alergol. 2018;35(6):541-545.

Deverrière G, Carré D, Nae I, Cailliez D, Boulloche J. Mastocytose bulleuse diffuse du nourrisson une forme clinique rare Bullous mastocytosis in infancy a rare presentation. Arch Pediatr. 2012;19(7):722-725.

Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. J Immunol. 2003;170(5):2274-2278.

Dvorak AM. The Fine Structure of Human Basophils and Mast Cells. In Holgat ST eds Mast Cells Mediators and Disease. Immunology and Medicine Series. Vol 7. Springer: Dordrecht; 1988, p:29-97.

Escribano L, Orfao A, Díaz-Agustin B, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. Blood. 1998;91(8):2731-2736.

Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology a practical guide. Br J Dermatol. 1997;136(3):305-314.

Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. Curr Opin Immunol. 1999;11(1):53-59.

Galli SJ, Tsai M. Mast cells versatile regulators of inflammation tissue remodeling host defense and homeostasis. J Dermatol Sci. 2008;49(1):7-19.

Galli SJ, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor stem cell factor, and mast cells. What each is teaching us about the others. Am J Pathol. 1993;142(4):965-974.

Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. Dermatology. 1997;195(1):35-39.

González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain a study of the Spanish network on mastocytosis REMA. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1547-1555.

Górska A, Niedożytko M, Lange M, et al. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):46-53.

Gurish MF, Boyce JA. Mast cells ontogeny homing and recruitment of a unique innate effector cell. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1285-1291.

Gurnee EA, Johansen ML, Phung TL, et al. Pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis Retrospective review of signs symptoms and associated conditions. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):159-163.

Guyer AC, Saff RR, Conroy M, et al. Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):94-100.

Ha NH, Lee YJ, Park MC, Lee IJ, Kim SM, Park DH. Solitary mastocytoma presenting at birth. *Arch Craniofac Surg*. 2018;19(2):127-130.

Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol*. 2001;42(1):15-21.

Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis the American Academy of Allergy Asthma & Immunology and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35-45.

Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, et al. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):232-235.

Hartmann K, Wardelmann E, Ma Y, et al. Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis. *Gastroenterology*. 2005;129(3):1042-1046.

Heide R, Beishuizen A, De Groot H, et al. Mastocytosis in children a protocol for management. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):493-500.

Heinze A, Kuemmet TJ, Chiu YE, Galbraith SS. Longitudinal Study of Pediatric Urticaria Pigmentosa. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(2):144-149.

Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1381-1395.

Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis (mast cell disease). In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008, p:54-63.

Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 1991;96(3 Suppl):15S-65S.

Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood.* 1999;94(7):2333-2342.

Kiszeowski AE, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(3):285-290.

Kitamura Y, Oboki K, Ito A. Molecular mechanisms of mast cell development. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(3):387-v.

Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(11):80.

Lange M, Niedozytko M, Renke J, Gleń J, Niedozytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):97-102.

Lange M, Zawadzka A, Schrörs S, et al. The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis a single-center experience. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(4):306-312.

Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, Chinchilli VM, Metcalfe DD, Gralnick HR. Hematologic manifestations of systemic mast cell disease a prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med.* 1991;91(6):612-624.

Lee HP, Yoon DH, Kim CW, Kim TY. Solitary mastocytoma on the palm. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(5):386-387.

Lemanske RF Jr, Kaliner MA. Late phase allergic reactions. *Int J Dermatol.* 1983;22(7):401-409.

Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Solitary Cutaneous Mastocytoma Clinical Manifestations Diagnosis Evaluation and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):42-46.

Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942-949.

Li L, Li Y, Reddel SW, et al. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma allergy and drug-reactive patients. *J Immunol*. 1998;161(9):5079-5086.

Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-5736.

Longley BJ Jr, Metcalfe DD, Tharp M, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(4):1609-1614.

Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res*. 2001;25(7):571-576.

Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ, et al. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet*. 1996;12(3):312-314.

Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease published correction appears in *J Am Acad Dermatol* 1995 Jul;33(1):52. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(4):545-564.

Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000;156(3):791-795.

Maaninka K, Lappalainen J, Kovanen PT. Human mast cells arise from a common circulating progenitor. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):463-9.e3.

Martínez LG, González GEC. Cardiotoxicity of H1-antihistamines. *J Anal Pharm Res*. 2018;7(2):197-201.

Matito A, Azaña JM, Torrelo A, Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):351-363.

Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):642-651.

Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis current status. *J Invest Dermatol*. 1991;96(3):2S-4S.

Mican JM, Di Bisceglie AM, Fong TL, et al. Hepatic involvement in mastocytosis clinicopathologic correlations in 41 cases. *Hepatology*. 1995;22(4 Pt 1):1163-1170.

Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Teodósio CG, et al. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis CD25 positive alone is more informative than the CD25 and/or CD2 WHO criterion. *Mod Pathol*. 2012;25(4):516-521.

Munro CS, Farr PM. Solitary mastocytoma causing recurrent blistering in infancy. *Arch Dis Child*. 1992;67(8):1038-1039.

Nemat K, Abraham S. Cutaneous mastocytosis in childhood. *Allergol Select*. 2022;6:1-10.

Neri I, Viridi A, Balestri R, Patrizi A. Diffuse cutaneous mastocytosis a heterogeneous disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(8):607.

Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis rare conditions but difficult to manage. *Blood*. 2013;121(16):3085-3094.

Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults 2017 update on diagnosis risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1146-1159.

Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults 2019 update on diagnosis risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(3):363-377.

Pejler G, Rönnberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood*. 2010;115(24):4981-4990.

Piqueres-Zubiaurre T, Martínez de Lagrán Z, González-Pérez R, Urtaran-Ibarzabal A, Perez de Nanclares G. Familial Progressive Hyperpigmentation Cutaneous Mastocytosis and Gastrointestinal Stromal Tumor as Clinical Manifestations of Mutations in the c-KIT Receptor Gene. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(1):84-89.

Ragi J, Lazzara DR, Harvell JD, Milgraum SS. Telangiectasia macularis eruptiva persians presenting as island sparing. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(4):41-42.

Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010 published correction appears in PLoS One. 2011;6(6): 10.1371/annotation/6d5e99c5-bd8f-4cef-b77a-fbb795633da0 Armstrong, April Corrected to Armstrong April W. PLoS One. 2011;6(4):e17520.

Robertson I, Greaves MW. Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;5(4):319-322.

Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, et al. Serum basal tryptase levels in healthy children correlation between age and gender. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):404-408.

Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index CDLQI 1995-2012. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):734-759.

Schwartz LB. Mediators of human mast cells and human mast cell subsets published correction appears in *Ann Allergy* 1987 Oct;59(4):316. *Ann Allergy*. 1987;58(4):226-235.

Stevens EC, Rosenthal NS. Bone marrow mast cell morphologic features and hematopoietic dyspoiesis in systemic mast cell disease. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(2):177-182.

Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol*. 2006;176(7):4102-4112.

Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(3):451-463.

Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, et al. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2702-2710.

Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K, et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Mod Pathol*. 2011;24(4):585-595.

Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis SM in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(10):1319-1325.

Sperr WR, Escribano L, Jordan JH, et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res*. 2001;25(7):529-536.

Tang X, Boxer M, Drummond A, Ogston P, Hodgins M, Burden AD. A germline mutation in KIT in familial diffuse cutaneous mastocytosis. *J Med Genet*. 2004;41(6):e88.

Toru H, Ra C, Nonoyama S, Suzuki K, Yata J, Nakahata T. Induction of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human mast cells by IL-4. *Int Immunol*. 1996;8(9):1367-1373.

Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. Pediatric-onset mastocytosis a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(4):629-634.

Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:98-105.

Valent P, Arock M, Bonadonna P, et al. European Competence Network on Mastocytosis EECNM 10-year jubilee update and future perspectives. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(23-24):807-814.

Wagner N, Staubach P. Mastocytosis pathogenesis clinical manifestation and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(1):42-57.

Wang JJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(4):779-787.

Wawrzycki B, Pietrzak A, Chodorowska G, Kanitakis J. Diffuse cutaneous bullous mastocytosis in a newborn. *Dermatol Ther*. 2013;26(2):176-179.

Waxtein LM, Vega-Memije ME, Cortés-Franco R, Dominguez-Soto L. Diffuse cutaneous mastocytosis with bone marrow infiltration in a child a case report. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(3):198-201.

Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1581-1590.

Williams CM, Galli SJ. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):847-859.

Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*. 2001;25(7):519-528.

Xuemin X, Lihang L, Changhua Z, et al. Efficacy and safety of nemolizumab for adult atopic dermatitis treatment: A meta-analysis of randomized clinical trials published online ahead of print, 2021 Jan 20. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;0.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition classification diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2014;69(7):1-29.

7.EKLER

EK-1: (<https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/childrens-dermatology-life-quality-index-> 14.04.2022)

Trouble with SKIN

The aim of the questionnaire is to measure how much your skin problem has affected you **OVER THE LAST WEEK**. Please tick ✓ one box for each question.

OVER THE LAST WEEK

Very much

☐

Quite a lot

☐

A little

☐

Not at all

☐


How itchy, 'scratchy', sore or painful has your skin been ?

OVER THE LAST WEEK

Very much

☐

Quite a lot

☐

A little

☐

Not at all

☐


How **upset** or **embarrassed**, **self conscious** or **sad** have you been because of your skin?

Very much

☐

Quite a lot

☐

A little

☐

Not at all

☐


How much has your skin affected your **friendships**?

Very much

☐

Quite a lot

☐

A little

☐

Not at all

☐


How much have you changed or worn **different** or **special clothes/ shoes** because of your skin?

Very much

☐

Quite a lot

☐

A little

☐

Not at all

☐


How much has your skin trouble affected **going out, playing** or **doing hobbies**?

Very much

☐

Quite a lot

☐

A little

☐

Not at all

☐


How much have you avoided **swimming** or **other sports** because of your skin trouble?

Children's Dermatology Life Quality Index



If **school time**: How much did your skin affect your **school work**?

OVER THE LAST WEEK

- Very much ☐
- Quite a lot ☐
- A little ☐
- Not at all ☐



If **holiday time**: How has your skin problem interfered with your **holiday plans**?

OVER THE LAST WEEK

- Very much ☐
- Quite a lot ☐
- A little ☐
- Not at all ☐



How much trouble have you had because of your skin with other people **calling you names, teasing, bullying, asking questions or avoiding you**?

OVER THE LAST WEEK

- Very much ☐
- Quite a lot ☐
- A little ☐
- Not at all ☐



How much has your **sleep** been affected by your skin problem ?

Hospital No.:
Name :
Age:
Address:

Diagnosis:

Date:

CDLQI SCORE:

CDLQI ©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, June 1993
Illustrations ©Media Resources Centre, UWCM, Dec 1996



- Very much ☐
- Quite a lot ☐
- A little ☐
- Not at all ☐

How much of a problem has the **treatment** for your skin been ?

Please check that you have answered **EVERY** question. Thank you.

EK-2:**KİŞİSEL BİLGİLER**

İSİM SOYİSİM	
DOSYA NO	
TC KİMLİK NUMARASI	
YAŞ/ CİNSİYET	

MASTOSİTOZ TUTULUMU

YERİ	GÖVDE	EksTREMIT	BAŞ-BOYUN		
DERİ	MAKÜL	PAPÜL	BÜL	PLAK	
FM bulguları	LEZYON BÜYÜKLÜĞÜ	LEZYON SAYISI	LEZYON DAĞILIMI	MONO/POLİMORFİK	
TANI YAŞI					
GERİLEME YAŞI					
EK HASTALIK (A.dermatit, astım, besin alerjisi, a.rinit, a. Konjonktivit, ürtiker)					
Tetikleyici faktör					
Aile öyküsü					

DERİ BULGULARI

Kaşınıtı	Kızarıklık	Darier işareti	Dermografizm
----------	------------	----------------	--------------

SİSTEMİK BULGULAR

Hepatomegali	Splenomegali	LAP	OSTEOPENİ/ OSTEOPOROZ
--------------	--------------	-----	--------------------------

LABORATUVAR TETKİKLERİ

Hemoglobin	Total IgE	
Nötrofil	Triptaz	
Eozinofil	Vitamin D	
Trombositoz	Biyokimya	

PERİFERİK YAYMA:**GÖRÜNTÜLEME- BİYOPSİ**

ÜST BATIN USG	
BİYOPSİ SONUÇLARI	
KİA	

GİS BULGULARI

Karın ağrısı	Bulantı, kusma	Reflü	İshal
--------------	----------------	-------	-------

HEMATOLOJİK BULGULAR

Halsizlik	Kemik-eklem ağrısı	Kilo kaybı
-----------	--------------------	------------

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM BULGULAR

Hipotansiyon	Baş dönmesi	Taşikardi	Senkop
--------------	-------------	-----------	--------

NÖROLOJİK SİSTEM BULGULARI

Endişe, huzursuzluk	Baş ağrısı	Konsantre olmada güçlük	Yorgunluk, depresyon
---------------------	------------	-------------------------	----------------------

SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI

Nazal konjesyon	Burun kaşıntısı	Dispne	Vizing
-----------------	-----------------	--------	--------

CDLQI SKORU:

EK HASTALIK:

Anafilaksi/ anjiödem öyküsü:

KULLANDIĞI TEDAVİLER-süre- faydası

Antihistaminikler		
Montelukast		
Sistemik steroid		
Lokal steroid		
Kromolin sodyum		
Omalizumab		
Adrenalin otoenjektör kullanımı		
Proflaktik ilaç kullanımı		

EK-3: Etik kurul kararı

Tarih ve Sayısı: 25.10.2021-74636



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu

50th yıl

Sayı : E-71522473-050.01.04-74636-469
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

25.10.2021

Sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 11.10.2021 tarihli 469 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Ürtikerya Pigmentoza Tanılı Hastaların Klinik Spektrumu" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
25.10.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSM58H1K9S Pin Kodu :76362

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&eD=BSM58H1K9S&eS=74636>

Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir

Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ayşe	Soyadı	MERİH DURMAZ
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Akdeniz Üniversitesi		2017
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1	Serik Devlet Hastanesi Acil Servis – Pratisyen Hekim		2017-2018
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	orta