

Allerjik Kontakt Dermatitli Hastalarda Yama Testinin Klinik ve Histopatolojik Bulguları

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS OF PATCH TESTS IN PATIENTS WITH ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

Uz.Dr.Jale TÜZÜN*, Yard.Doç.Dr.Ayşen KARADUMAN*, Dr.Selçuk SÜRÜCÜ",
Uz.Dr.Sevda MÜFTÜOĞLU", Doç.Dr.Atilla DAĞDEVİREN***

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Dermatoloji ABD, "Anatomi ABD, "'Histoloji Embriyoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na Ekim 1992-Nisan 1993 tarihleri arasında başvuran, dermatolojik muayenesi allerjik kontakt dermatit ile uyumlu olan 43 hastaya yama (patch) testi uygulanmıştır. Reaksiyonlar klinik olarak değerlendirilmiş, pozitif reaksiyonlardan alınan deri örneklerindeki histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular negatif kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Klinik incelemede allerjik kontakt dermatite en sık neden olan alerjenler olarak birinci sırada nikel sülfat, ikinci sırada kobalt klorür saptanmıştır.

Histopatolojik incelemelerde derecesi reaksiyonun şiddetiyle doğru orantılı olarak değişen epidermal ve dermal ödem, epidermal vezikülasyon, keratinositlerde reaksiyonun şiddetine bağlı olarak vaküolizasyondan nekrotik değişikliklere varan yıkım, dermişte lenfosit infiltrasyonu, epidermal Langerhans hücrelerinde sayıca azalma, dermişte venül çevresi lenfoid doku birikimlerinde artış ve yer yer epidermisin hemen altına kadar ilerleme, dermişte yüksek endotelli venül oluşumları ve dermiş mast hücrelerinde sayıca artma saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları çoğunlukla önceki araştırmalarla uyumlu bulunmakla beraber, Langerhans hücrelerinin kalitatif, kantitatif değişiklikleri ve Langerhans hücre-si-lenfosit apozisyonu sıklığı konusunda geniş serilere gerekolduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yama testi, Allerjik kontakt dermatit

T Klin Dermatoloji 1994, 4:21-27

SUMMARY

In this study, patch tests were applied to 43 patients who were examined in Hacettepe University Hospital, Department of Dermatology, between October 1992 and April 1993, and whose dermatologic manifestations were in accordance with allergic contact dermatitis.

Reactions were evaluated on clinical grounds and histopathological and immunohistochemical findings were compared to the negative control group.

The most common allergens causing allergic contact dermatitis were found to be nickel sulphate and cobalt chloride respectively.

In histopathological examinations, there were epidermal and dermal edema, epidermal vesiculation, vacuolization and necrosis of keratinocytes, dermal lymphocyte infiltration, quantitative decrease in Langerhans cells of epidermis, increase in perivenular lymphoid tissue in dermis, formation of high endothelial venules and quantitative increase in mast cells in dermis.

The results of this study are mostly in accordance with the literature but larger series are required to evaluate the quantitative and qualitative changes of Langerhans cells and frequency of Langerhans cell-lymphocyte appositions in allergic contact dermatitis.

Key Words: Patch test, Allergic contact dermatitis

Turk J Dermatol 1994, 4:21-27

Allerjik kontakt dermatit (AKD), çeşitli popülasyonlar arasında insidansı değişmekle birlikte, tüm dünyada yaygın ve sık görülen bir deri hastalığıdır. Endüstri

toplumlarına geçilmesiyle birlikte allerjik kontakt dermatit daha fazla gündeme gelerek hastaya ve topluma önemli bir sosyoekonomik yük getirmektedir (1). Allerjik kontakt dermatit, dış etkenlerin temasıyla ortaya çıkan, hücresel ya da geç tip hipersensitivite olarak da adlandırılan tip 4 hipersensitivite reaksiyonudur (2).

Allerjik kontakt dermatitin pekçok nedeni olabilir. Dermatit gelişimi, temas eden maddenin sensitizasyon potansiyeline, temas derecesine ve deriye penetrasyon

Geliş Tarihi: 6.4.1994

Kabul Tarihi: 13.4.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Jale TÜZÜN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

dercesine bağlıdır. İspatlanmış alerjenler arasında çeşitli bitkiler, metaller, lastik, kozmetikler, parfümler, boyalar, toplkal tedavi ajanları, sentetik yapıştırıcılar sayılabilir (3).

Alerjik kontakt dermatitte görülen inflamatuvar yanıtın başlamasında Langerhans hücrelerinin önemli rol oynadığı ve T lenfositlerinin de inflamasyonu yaratan temel hücreler olduğu bilinmektedir (1).

Kontakt aşırı duyarlılığı, 24-48 saat içinde gelişen bir reaksiyondur (2). Epidermal yoldan giren, haptent adı verilen kimyasal madde, kovalen bağlarla protein yapısındaki bir taşıyıcıya bağlanır. Bu taşıyıcı proteinin, Langerhans hücresi membranındaki bir proteolipid veya glikoprotein olduğu düşünülmektedir. Kontakt sensitizasyonun oluşması için kimyasal madde ciltte 18-24 saat kadar kalmalıdır. Sensitizasyon işleminin bundan sonraki fazında haptent-membran kompleksi lenf nodunun parakortikal bölgesindeki andiferansiyel veya kısmi diferansiyel T lenfositlerini uyarır, bu hücreler efektör T lenfositleri haline dönüşmeye başlarlar. T lenfosit klonları farklılaştıkça bazı klonlar memory (hafıza) hücre klonları oluştururlar; bu hücreler, daha uzun yaşam süresine sahiptirler ve son dermatit atağından seneler sonra bile duyarlılığın devamına neden olabilirler.

Bu faz tamamlandıktan sonra kişi kimyasal maddeyle tekrar karşılaştığında 2-4 gün içinde ortaya çıkması beklenen geç tip hipersensitivite oluşur ve klinik olarak eritem, ödem, vezikülasyon ve sıklıkla kaşıntı ile kendini gösterir. Kimyasal madde, Langerhans hücre membranlarındaki özel reseptörlere kovalen bağlarla bir kez daha bağlanır, ancak bu kez T efektörler görev yerinde hazır bulunmaktadır. Bu hücreler aktive olup çoğalırlar, lenfokin salgırlar ve makrofajlar bölgeye çağırılırlar. Makrofajlar sitotoksik aktivite gösterirler, inflamasyon mediatörü olan çok sayıda molekül salgırlar, vazodilatasyon ve hücreyel değişiklikler de bunu izler.

Ancak cilde temas eden tüm moleküller aynı işleme uğramaz. Ciltte yeterli süre kalmayıp hızlıca cildi geçen ve dalak gibi organlara kan yoluyla ulaşan bazı moleküller burada supresör T hücre klonlarını uyarır, işte bu sensitizasyon (immünizasyon) ve supresyon (tolerans) işlevlerinin sonucu, kişinin kontakt duyarlılık geliştirip geliştirmeyeceğini belirler (1).

Langerhans hücreleri in vitro, antijen spesifik ve sitotoksik T hücre proliferasyonunu indüklerler. In vivo, allerjik kontakt hipersensitivite reaksiyonu ve cilt transplant rejeksiyonunda ve T lenfositlerine bakteriyel, viral ve tümöral antijenlerin sunulmasında rol oynarlar (4). Diğer epidermal hücrelerden bazı biyolojik belirleyicilerle ayrılırlar (4-10). İnce-yapısal bir belirleyici olan Birbeck granülünün varlığı da Langerhans hücrelerini diğer dendritik hücrelerden ayırır (4). Birbeck granülü Langerhans hücresi için karakteristik ve tanımlayıcıdır (6).

MATERYEL VE METOD

Ekim 1992-Nisan 1993 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim

Dalı polikliniğine başvuran, dermatolojik muayenesi allerjik kontakt dermatit ile uyumlu olan 43 hastaya yama testi uygulandı. Yama testleri olarak TROLAB alerjenleri, Avrupa standart serisinden 22 madde Finn Chamber metoduyla hastaların sırt bölgesine uygulandı. 48. ve 72. saatlerde reaksiyon değerlendirildi ve 48. saatte pozitif reaksiyonlardan punch yöntemiyle 4 mm çaplı biyopsiler alındı. Reaksiyonun değerlendirilmesi,

— Reaksiyon yok

1+ Zayıf reaksiyon (eritem, infltrasyon, bazan papül)

2+ Güçlü reaksiyon (ek olarak vezikül)

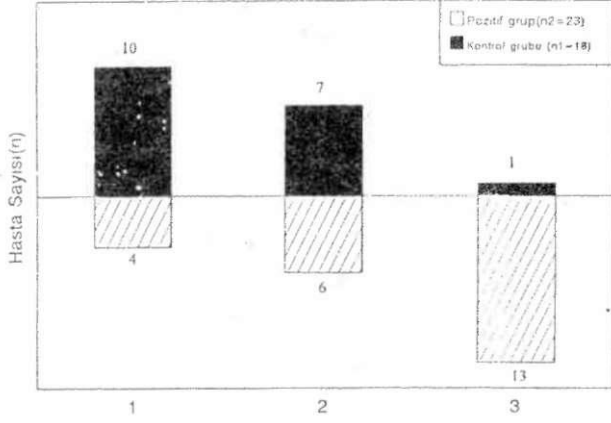
3+Maksimum reaksiyon (ek olarak bül, bazan ülser) (11,12) şeklinde yapıldı. Şüpheli reaksiyonlar değerlendirmeye alınmadı. Yirmibeş hastada toplam 35 pozitif reaksiyon gözlemlendi. Pozitif reaksiyonların 23'ünden biyopsi alındı. Negatif kontrol olarak 18 punch biyopsi çalışmaya dahil edildi. Alınan doku örneklerinden 5 adedi (3'ü pozitif, 2'si kontrol) ikiye bölünerek bir parçası çinko-iyodid-ozmium-tetroksit çözeltisinde tesbit edildi. Diğer parçası ise sıvı azotta dondurularak immünohistokimyasal çalışmalar için kullanıldı. Sıvı azotta dondurulan doku örneklerinden kriyostat ile 8 mm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler OKT6, ICAM-3, UCHL-1 (CD45 RO), KP1 (CO68), 27E10, 25F9, RFD-7, EMB-11, RM 3/1, G16/1 monoklonal antikorları kullanılarak PAP İndirekt immünohistokimya tekniğine uygun olarak boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Geri kalan 36 örnek ise doğrudan çinko-iyodit-ozmium-tetroksit yöntemi ile tesbit edilerek rutin elektron mikroskopik takibe alındı. İstatistiksel değerlendirmeler Mann-VWhitney U testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Klinik Bulgular: Yama testleri sonucunda gözlenen 35 pozitif reaksiyonun 17'si (%48.6): 1+; 13'ü (%37.1): 2+; 5'i (%14.3): 3+ olarak değerlendirildi.

Pozitif reaksiyonların alerjenlere göre dağılımı tabloda gösterilmiştir.

	Reaksiyon görülen hasta sayısı	Reaksiyon derecelerine göre hastaların dağılımı		
		+	++	+++
ALERJENLER				
Potasyum dikromat	5	2	2	1
Neomisin sülfat	1	1		
Tiuram karışımı	1		1	
Kobalt klorür	8	5	3	
Formaldehit	3	2		1
Peru balsamı	1		1	
Paraben karışımı	2	2		
Parfüm karışımı	1	1		
Kuaterniyum-15	1			1
Nikel sülfat	11	3	6	2
Flaster	1	1		
TOPLAM	35	17	13	5



Şekil 1. Ödem şiddetine göre pozitif grup ve kontrol grubunun karşılaştırılması. 1: Hafif derecede ödem, 2: Orta derecede ödem, 3: İleri derecede ödem. Sonuç: Pozitif grupta ödem kontrol grubundan anlamlı ölçüde fazladır. (Mann-Whitney-U testi; $u_1=86$, $u_2=328$, $z=3$; tablo yanılma olasılığı <0.01 (<0.05)).

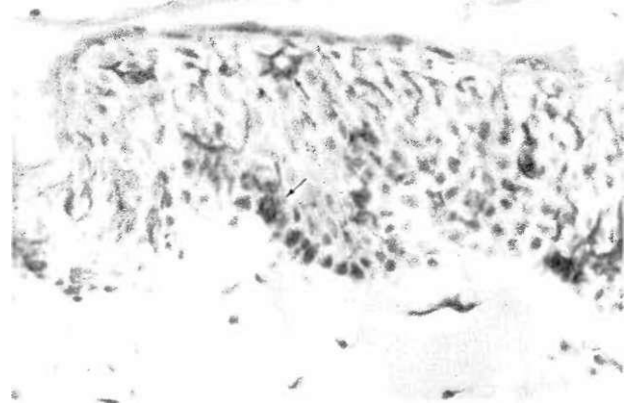


Resim 1, Pozitif olguda epidermis içinde bir vezikül (V) gözlenmektedir, içinde farklı tipte hücreler yer almaktadır. Epidermiste çok sayıda lenfositin varlığı dikkati çekmektedir (ok). Plastik kesit, Toluidin mavisi. x 400.

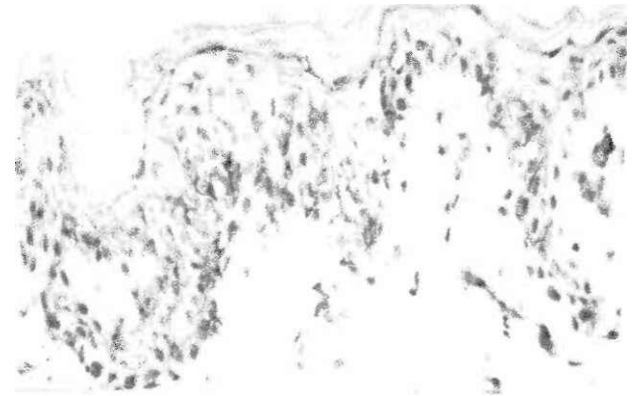
Alerjik dermatite en sık neden olan maddeler olarak sırasıyla nikel sülfat ve kobalt klorür saptandı.

Histopatolojik Bulgular

AKD'nin geliştiği olgulara ait doku örneklerinin tümünde epidermis ve dermiste ödem gözlemlendi. Dermal ve epidermal ödem derecelendirildiğinde, ödemin pozitif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla olduğu görüldü (Şekil 1). Keratinositlerde, vaküolizasyondan nekrotik değişikliklere kadar varan yıkım vardı. Ayrıca epidermis içinde veziküllerin varlığı incelendi. Bazı veziküllerde bulunan eksuda içinde çok sayıda nötrofil lökosit, lenfosit ve makrofaj bulunmaktaydı (Resim 1). Epidermiste tüm pozitif örneklerde yaygın lenfosit infiltrasyonu incelendi. Ancak, pozitif grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı. Langerhans hücrelerinin çinko-iyodit-ozmiyum-tetroksit boyası ile boyandığı, OKT6 monoklonali ile pozitif reaksiyon verdiği, bazılan-



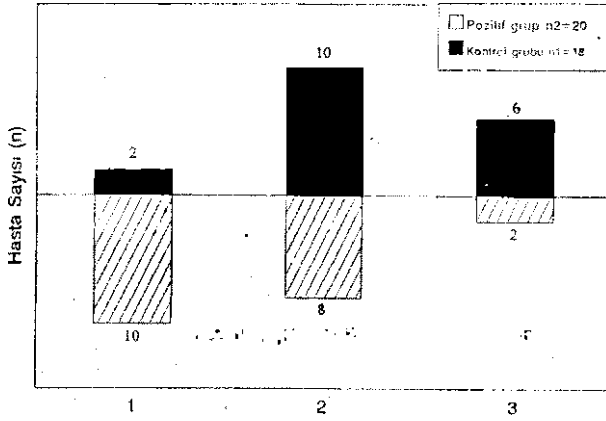
Resim 2. Kontrol grubundan bir kesit. OKT-6 ile boyanmış Langerhans hücreleri ve uzantıları (ok) görülmektedir. Dondurma kesit, OKT-6 indirekt immünperoksidad, hematoxilen. x 400.



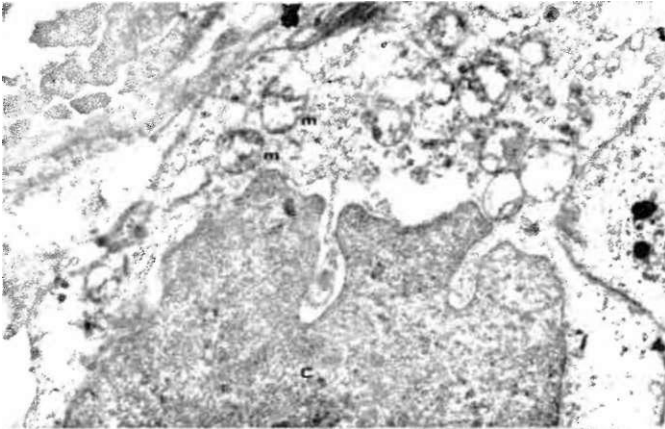
Resim 3. Pozitif olgudan bir kesit. Langerhans hücreleri epidermin bazal katlarında ve Şekil 2'deki olguya göre daha seyrek olarak yer almaktadır. Dondurma kesit, OKT-6 indirekt immünperoksidad, hematoxilen. x 400.

nın EBM-11 monoklonal ile o pozitif reaksiyon verdiği görüldü. Pozitif olgularda epidermisteki Langerhans hücrelerinin kontrol grubuna oranla sayıca azalmış olduğu gözlemlendi (Resim 2,3). Bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Şekil 2). Pozitif olgularda dermal Langerhans hücrelerinde kontrol grubuna oranla sayıca artma saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

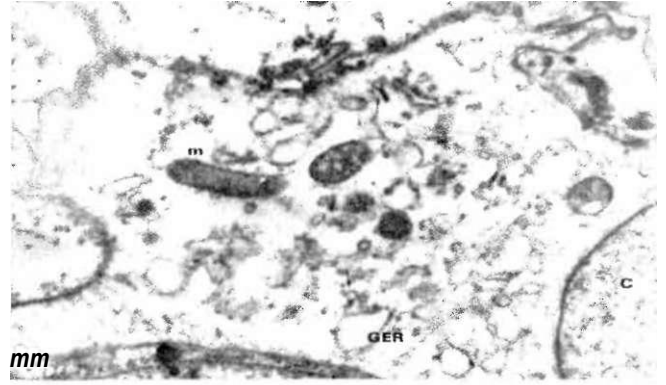
Langerhans hücrelerinin elektron mikroskopik incelemesinde hücre çekirdeklerinin ve perinükleer sisternanın her iki grupta da normal yapısını koruduğu gözlemlendi. Pozitif reaksiyonlarda bazı hücrelerde mitokondrielerde hafif bir şişme ve krista silinmesi vardı. Organellerin dağılımı ve yapısı yönünden belirgin bir harabiyete rastlanmadı (Resim 4).



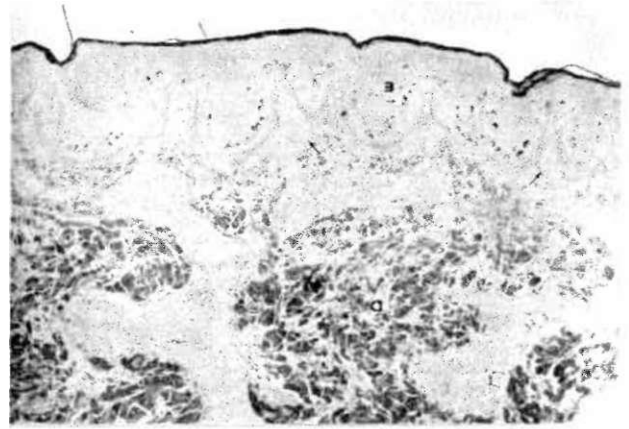
Şekil 2. Epidermal Langerhans hücre yoğunluğuna göre pozitif grup ve kontrol grubunun karşılaştırılması. 1: Seyrek Langerhans hücreleri, 2: Her alanda (x40) 1-2 Langerhans hücreleri, 3: Her alanda (x40) 3 veya daha fazla Langerhans hücreleri. Sonuç: Pozitif grupta epidermal Langerhans hücre sayısında kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde azalma vardır. (Mann Whitney-U testi U1-271, U2-89, Tablo u-237).



Resim 4. Pozitif olguya ait Langerhans hücreleri elektron mikroskopu. C; çekirdek, M; mitokondriyon, Uranil asetat-kurşun sürat. x 10000.



Resim 5. Pozitif olguda Langerhans hücreleri-lenfosit apozisyonu. Komşu hücre zarları ve hücreler arası aralık normaldir. Langerhans hücreleri sitoplazması normal görünümündedir. Granüllü endoplazma retikulumu tübülleri yer yer genişlemiş, mitokondriyonlar ise normal krista düzenini korumaktadırlar. Sitoplazmada Birbeck granülleri (ok) seçilmektedir. L; lenfosit, Ç; çekirdek, M; mitokondriyon, GER; granüllü endoplazma retikulumu. Uranilasetat-kurşun sürat. x 15000.

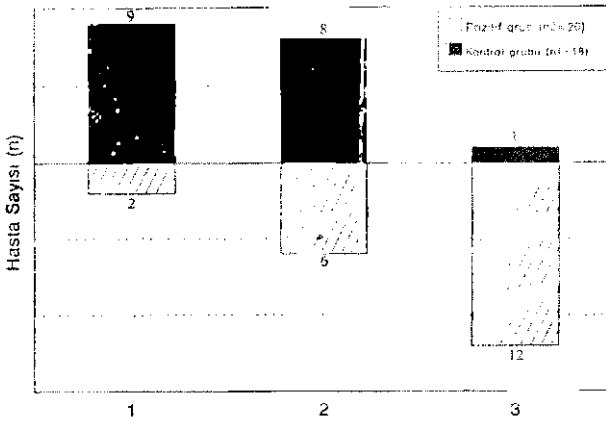


Resim 6. Pozitif olguda dermişte (D) yaygın, sıkıca biraraya gelmiş, geniş, başlıca lenfositlerden oluşan hücre toplulukları gözlenmektedir. Bu lenfosit doku epiderminin (E) hemen altına kadar zannmaktadır (ok). Plastik kesit. Toluidin mavisi. x 100,

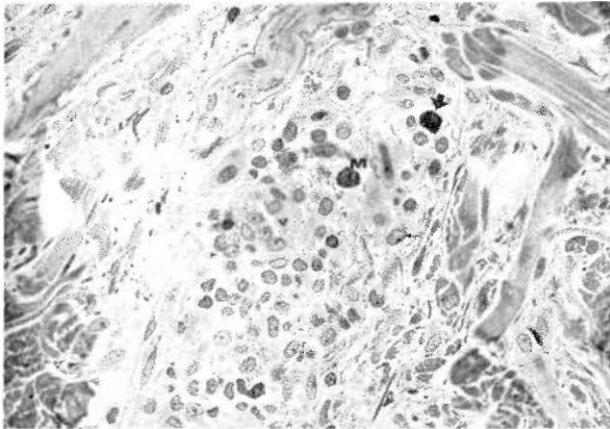
Lenfosit-Langerhans hücreleri apozisyonu pozitif örneklerde daha sıkıdır. Bu iki hücrenin apozisyonunda da Langerhans hücrelerinin yapısında belirgin bir değişiklik saptanmadı, iki hücre arasındaki sınırdaki hücre zarları ve hücreler-arası aralık normal görünümündeydi. Mitokondriyonlar hücrelerin çoğunda normal yapıdaydılar. Krista silinmesi yoktu. Bu hücrelerde granüllü endoplazma retikulumu (GER) sisternalarının yer yer genişlediği gözlemlendi (Resim 5).

Pozitif olguların tümünde venül çevresi lenfoid doku birikimlerinde bir artış olduğu saptandı. Kontrol doku örneklerinde venül çevresine infiltrat olmuş birkaç lenfositten ibaret olan bu doku, pozitif olgularda başlıca lenfositlerin oluşturduğu yaygın, sıkıca biraraya gelmiş ge-

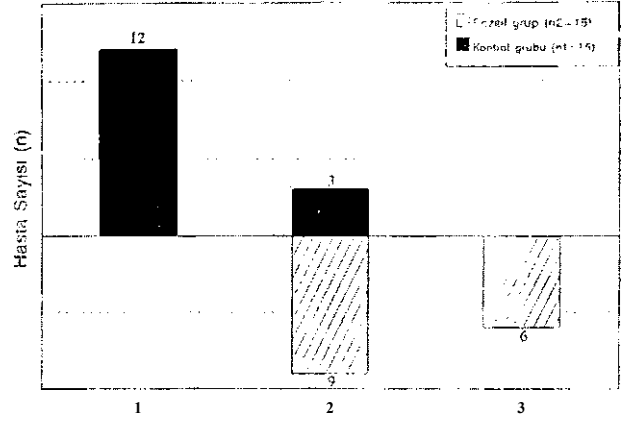
niş hücre toplulukları olarak izlendi (Resim 6). Dermal lenfosit infiltrasyonu derecelendirildiğinde pozitif grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (Şekil 3). Dermal lenfoid dokudaki makrofajların çoğunluğunun KP1, RM 3/1, G16/1, 25P9 ve bazılarının 27E10, EBM-11 ve UCHL-1 ile boyandıkları, lenfositlerin büyük bölümünün UCHL-1 ve ICAM-3 ile boyandıkları görüldü. Lenfoid doku birikimlerinde genellikle merkezi yerleşimli olarak görülen venüllerin, yüksek boylu endotel hücreleriyle tipik yüksek endotelli venül yapısını kazandıkları izlendi (Resim 7). Dermişte lenfoid doku içinde ve yüzeye! dermişte dağınık olarak az sayıda mast hücrelerinin bulunduğu görüldü. Pozitif olgularda kontrol grubuna oranla dermişteki bu mast hücreleri sayısı daha fazlaydı. Bu sonucun istatistiksel anlam taşıdığı belirlendi (Şekil 4).



Şekil 3. Dermişteki lenfosit infiltrasyonuna göre pozitif grup ve kontrol grubunun karşılaştırılması. 1: <5 hücreli grup, 2: 5-10 hücreli grup, 3: Yoğun lenfosit birikimi. Sonuç: Pozitif grupta dermal lenfositlerde kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde artış vardır (Mann Whitney-U testi $u_1=63$, $u_2=297$. Tablo u-237).



Resim 7. Pozitif olguda dermiş kesiti. Çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu lenfoid doku birikimi içinde çeşitli tipte hücreler yer almaktadır. V; venül, M; mast hücresi, çio (+) hücre (ok başı); Makrofaj (ok). Plastik kesit. Çio ve Toluidin mavisi. x 200.



Şekil 4. Dermişteki mast hücre infiltrasyonuna göre pozitif ve kontrol grubunun karşılaştırılması. 1: Çok seyrek mast hücresi, 2: Dağınık olarak seyrek mast hücresi, 3: Her alanda (x40) 1-2 mast hücresi. Sonuç: Pozitif grupta dermal mast hücreleri sayısında kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde artış vardır. (Mann Whitney-U testi $u_1=14$, $u_2=212$, Tablo u-153)

TARTIŞMA

Yıllarca AKD patogenezinde cildin aktif rol oynamayıp sadece bariyer işlevi gördüğüne inanılmış, haptenin ciltte taşıyıcı bir proteine bağlanarak parakortikal bölge T lenfositlerini duyarlandırdığı düşünülmüştür (13). Sonraki araştırmalarla haptenin Langerhans hücresi membranına bağlandığı, Langerhans hücresinin epidermis ve dermişten geçip lenfatiklerle lenf noduna ulaşarak T lenfositlerini uyardığı anlaşılmıştır (1). Hücreler arası iletişim ve mediator salınımıyla da inflamatuvar yanıt çoğaltılmaktadır. Alerjik kontakt dermatit gelişiminin indüksiyonu ve regülasyonu için gerekli tüm hücreler epidermiste bulunduğu, bu aktivite-lerin büyük oranda iki ayrı dendritik, kemik iliği kökenli epidermal hücre popülasyonuna ait olduğu belirtilmektedir. Bunlardan Langerhans hücrelerinin kontakt dermatiti indükleyici, dendritik Thy-1⁺ epidermal hücrelerin ise baskılayıcı ve denge sağlayıcı rol oynadığı ileri sürülmektedir. Reaksiyona getirilen bu sınırlama doku hasarının fazla olmasını önlemektedir (14,15).

Çalışmamızda AKD'e en çok nikel sülfat neden olmuştur. Bu bulgu önceki araştırmalarla uyumludur (16,17).

Alerjik kontakt dermatit lezyonlarının histopatolojik incelemesinde ödem, sık rastlanan bir bulgudur (18-20). Çalışmamızda pozitif reaksiyonlarda hem epidermal, hem dermal ödem gözlenmiştir.

Çalışmamızda tüm pozitif reaksiyon örneklerinde epidermiste yaygın lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir. Bu bulgu, önceki araştırmalarda da saptanmış (18,19,21-25), yardımcı T lenfositlerinin daha fazla (20,22,23,28), yardımcı-baskılayıcı T lenfosit oranının eşit (24), veya değişken (21) olduğu görülmüştür.

Araştırmamızda pozitif reaksiyonlarda epidermis Langerhans hücrelerinin sayıca azalmış olduğu, dermis Langerhans hücrelerinin ise sayıca artmış olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, Silberg ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur (27). Çalışmamızda Langerhans hücrelerindeki kantitatif değişiklikler konusundaki bulgular, saatli seri biyopsiler olarak 1. ve 2. günlerde epidermal Langerhans hücreleri sayısının azaldığını ve 2-14. günler arası dermis Langerhans hücreleri sayısının arttığını saptayan iki ayrı çalışma ile uyumludur (26,28). Wood ve arkadaşlarının çalışmasında ise iki farklı grup sonuç elde edilmiş, olguların bir bölümünde hem epidermal hem dermal Langerhans hücreleri sayısında artış, diğer bölümünde ise epidermal Langerhans hücreleri sayısında değişiklik olmaksızın sadece dermal Langerhans hücreleri sayısında artış bulunmuştur (12). Willis ve arkadaşları da çalışmalarında epidermal Langerhans hücrelerinde artış saptamışlardır (21). Ralfkiaer ve arkadaşları ise Langerhans hücre sayısının hastalar arasında da çok farklılık gösterdiğini ancak genel olarak ortalama Langerhans hücreleri sayısının epidermiste hafif derecede arttığını belirtmektedirler (24).

Langerhans hücreleri antijenle ilk uyarılan hücreler olduğu için reaksiyonun çok erken fazlarında epidermal Langerhans hücreleri sayısının artışı, daha sonra dermise göç ile epidermal Langerhans hücreleri sayısının azalması ve dermal Langerhans hücreleri sayısının artması olası görünmektedir. Silberg, epidermal Langerhans hücreleri sayısının azalması dönemini reaksiyonun en şiddetli dönemi olarak tariflemektedir (27). Derinin bazı viral hastalıklarında lezyon bölgesinde epidermal Langerhans hücreleri sayısının azalmasının açıklamalarından biri olarak da yine, uyarılan Langerhans hücrelerinin lenf nodlarına göçü düşünülmüştür (29). Alerjik kontakt dermatitte alerjenin cinsine, uyarının şiddeti ve kişinin genetik özelliklerine göre Langerhans hücrelerinin hareketlerinin zamanlamasının değişebileceği aklı gelmektedir. Bu konuda uyumlu sonuçlar elde edebilmek için çok sayıda olgu üzerinde kısa aralıklarla alınan seri biyopsilerde yapılacak daha fazla araştırmaya gerek olduğu düşünülmektedir.

Langerhans hücrelerinin ince yapı değişiklikleri konusunda yapılan araştırmalarda da birbiriyle çelişkili sonuçlar vardır. Çeşitli çalışmalarda bazı epidermis Langerhans hücrelerinde bölgesel hasar (21,27,30) ve nekroz (31) görülürken, Gianotti ve arkadaşlarının çalışmasında Langerhans hücrelerinin yapısında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (32). Araştırmamızda da epidermis veya dermiste Langerhans hücrelerinde belirgin bir ince-yapı değişikliği saptanmayıp, yalnız bazı mitokondrielde hafif derecede şişme ve krista silinmesi izlenmiştir.

Çeşitli araştırmacılar AKD reaksiyonlarında Langerhans hücreleri ile T lenfositleri apozisyonunun varlığını gözlemişlerdir (21,22,27,30,31). Willis, apozisyonun yalnız alerjik tip değil, iritan tip kontakt dermatitte de göz-

rülen bir bulgu olduğunu belirtmektedir (21). Giantotti ise apozisyonun çok nadir bir bulgu olduğunu belirtmektedir (32). Çalışmamızda da apozisyonun pozitif reaksiyonlarda daha fazla olmakla birlikte genel olarak nadir bir bulgu olduğu, apozisyona katılan hücrelerde yer yer Langerhans hücreleri GER (granüllü endoplazma retikulumu) sisternalarının genişlemesi dışında bir değişikliğin bulunmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda epidermiste lenfosit infiltrasyonu dışında dermiste venül çevresi lenfoid dokuda belirgin artış saptanmıştır. Yer yer epidermiste yakınına uzanmış olarak gözlenen bu hücre topluluklarının çoğunluğu lenfositlerden oluşurken aralarında makrofajlar ve mast hücreleri de tanımlanmıştır. Aynı grup içinde daha az sayıda olmak üzere Langerhans hücrelerinin varlığı da görülmüştür. Bu bulgularımız önceki araştırmalarla uyumludur ancak çalışmamızda lenfositlerin alt tiplendirilmesi yapılamamıştır. Lenfositlerin çoğunluğunun UCHL-1 ve ICAM-3 ile, makrofajların çoğunluğunun KP1, RM 3/1, G16/1, 25F9 ve bazılarının 27E10, EBM-11, UCHL-1 ile, Langerhans hücrelerinin çoğunluğunun OKT6 ve bazılarının EBM-11 ve pozitif reaksiyon verdikleri de gözlenmiştir.

Araştırmamızda pozitif reaksiyonlarda dermiste lenfoid doku içinde veya yüzeysel dermiste dağınık olarak, özellikle az granül içeren mast hücrelerinde artış saptanması Dvorak ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur (18).

Çalışmamızda lenfoid doku birikimlerindeki merkezi yerleşimli venüllerde gözlenen bir özellik de yüksek endotelli venül yapısının kazanılmasıdır. Bu tür venüllerin oluşması, kandan özgül hücrelerin perivasküler dokuya göçünün en önemli göstergesidir. Çünkü bu damarlar, özel hücre göçünün gerçekleştiği lenfoid doku ve organlara özgüdür. Lenfosit alt gruplarının kan damarlarından göçünün belli reseptör-ligand sistemleri aracılığıyla kontrol edildiği, yüksek endotelli venüllerin kendine özgü reseptör sistemleriyle özel durumlarda belli hücre tiplerinin yer değiştirmesini sağladığı bilinmektedir (33-36).

KAYNAKLAR

1. Epstein WL. Allergic contact dermatitis. *Dermatology in general medicine*. In: Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, ed, third edition. New York: McGraw Hill Co, 1987: 2:1373-83.
2. Roitt IM. Hypersensitivity. In: Roitt IM. *Essential immunology*, sixth edition. Hong Kong: Blackwell Sci Pub, 1988: 193-214.
3. Maibach HI, Epstein E. Contact dermatitis. In: Roitt IM, ed. *Allergy, principles and practice*, second edition. Toronto: St Louis CV Mosby Co, 1983: 1313-39.
4. Schmitt DA, Hanau D, Cazenave JP. Isolation of epidermal Langerhans cells, *J Immunogenetics* 1989; 16:157-68,

5. Sullivan S, Bergstresser PR, Tigelaar RE. FACS purification of bone marrow derived epidermal populations in mice: Langerhans cells and Thy-1 dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1985; 84:491-5.
6. Breathnach SM. The Langerhans cell. *Br J Dermatol* 1988; 119:463-9.
7. Manara GC, Sojigo D, Lambertenghi-Deliliers G, Ferrari C, et al. Immunogold scanning electron microscopy applied to the study of Langerhans cells immunophenotype. *Dermatológica*, 1990; 180:141-5.
8. Urmacher C. Histology of normal skin. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(7):671-86.
9. Le Varlet B, Dezutter-Dambuyant C, Staquet MJ, et al. Human epidermal Langerhans cells express integrins of JM subfamily. *J Invest Dermatol* 1991; 96:518-22.
10. Cruz PD, Tigelaar RE, Bergstresser PR. Langerhans cells that migrate to skin after intravenous infusion regulate the induction of contact hypersensitivity. *J Immunol* 1990; 144:2486-92.
11. Wilkinson JD, Rycroft RJG. Contact dermatitis. In: Champion RH, Ebling FJG, ed. *Textbook of dermatology, fifth edition*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 1:611-715.
12. Wood MG, Beerman H, Samitz MH. Special diagnostic procedures. In: Bondi EE, Jagasothy BV, Lazarus GS, ed. *Dermatology, diagnosis and therapy, first edition*. Connecticut, Appleton and Lange, 1991: 314-9.
13. Katz SI. Mechanisms involved in allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:670-2.
14. Sullivan S, Bergstresser PR, Tigelaar RE, et al. Induction and regulation of contact hypersensitivity by resident, bone marrow derived dendritic epidermal cells: Langerhans cells and Thy-1 epidermal cells. *J Immunol* 1986; 137:2460-67.
15. Bergstresser PR. Contact allergic dermatitis, old problems and new techniques. *Arch Dermatol* 1989; 125:276-9.
16. Massone L, Anonide A, Borghi S, et al. Positive patch test reactions to nickel, cobalt and potassium dichromate in a series of 576 patients. *Cutis* 1991; 47:119-22.
17. Moiler H. Nickel dermatitis: problems solved and unsolved. *Contact Der* 1990; 23:217-20.
18. Dvorak HF, Mjhm MC, Dvorak AM, et al. Morphology of delayed type hypersensitivity reactions in man. *Lab Invest* 1974; 31(2):111-30.
19. Komura J, Ofuji S. Ultrastructural studies of allergic contact dermatitis in man. *Arch Dermatol Res* 1980; 267:275-82.
20. Pierard GE, Letot B, Pierard-Franchimont C. Histologic study of delayed reactions to coelenterates. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:599-601.
21. Willis CM, Young E, Brandon DR, et al. Immunopathological and ultrastructural findings in human allergic and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1986; 115:305-16.
22. McMillan EM, Stoneking L, Burdick S, et al. Immunophenotype of lymphoid cells in positive patch tests of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 1985; 84:229-33.
23. Wood GS, Volterna AS, Abel EA, et al. Allergic contact dermatitis: Novel immunohistologic features. *J Invest Dermatol* 1986; 87:688-93.
24. Ralfkiaer E, Wantzin GL. In situ immunological characterization of the infiltrating cells in positive patch tests. *Br J Dermatol* 1984; 111:13-22.
25. Lundin A, Fredens K, Michaelsson G, et al. Eosinophils in allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1992; 72:76-7.
26. Marks JG, Zaino RJ, Bressler MF, et al. Changes in lymphocyte and Langerhans cell populations in allergic and irritant contact dermatitis. *Int J Dermatol* 1987; 26(6):354-7.
27. Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA. The role of Langerhans cells in allergic contact hypersensitivity. A review of findings in man and guinea pigs. *J Invest Dermatol* 1976; 66:210-7.
28. Fujita M, Kashihara-Sawami M, Horiguchi Y, et al. Langerhans cells in human allergic contact dermatitis contain varying numbers of Birbeck granules. *Histochem* 1990; 94:497-504.
29. Prikomngen M, De Wolf-Peeters C, Degree! H, et al. Epidermal Langerhans cells, dermal dendritic cells and keratinocytes in viral lesions of skin and mucous membranes: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 1988; 280:220-7.
30. Silberberg I. Apposition of mononuclear cells to Langerhans cells in contact-allergic reactions. *Actadermatovener (Stockholm)* 1973; 53:1-12.
31. Hunter JAA. Langerhans cell damage does occur in contact allergic reactions. *Am J Dermatopathol* 1986; 8(3):227-9.
32. Gianotti B, Panfilis G, Manara GC, et al. Langerhans cells are not damaged in contact allergic reactions in humans. *Am J Dermatopathol* 1986; 8(3):220-6.
33. Shimizu Y, Newman W, Gopal TV, et al. Four molecular pathways of T cell adhesion to endothelial cells; roles of IFA-1, VCAM-1 and ELAM-1 and changes in pathway hierarchy under different activation conditions. *J Cell Biol* 1991; 113(S):1203-12.
34. Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, et al. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 1992, 13:106-12.
35. Horst E, Pals ST, Duijvestijn AM, et al. Expression and regulation of an antigen specific for endothelium involved in human lymphocyte homing. *Adv Exp Med Biol* 1988; 237:477-84.
36. Butcher EC. Leucocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Gel!* 1991; 10SS-SB.