

Serum Solubl Stem Cell Faktör (sSCF) ve Solubl Tirozinkinaz Transmembran Reseptör (sKIT) Düzeylerinin, Atopik Dermatit Tanı ve Aktivasyonundaki Rolü

Çağnur Özcanlı*, Mehmet Yıldırım*, Vahide Baysal*, Selçuk Kaya**

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Atopik dermatit (AD), erken infantil ve çocukluk döneminde ortaya çıkan kronik, tekrarlayan bir deri hastalığıdır. AD'in patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Soluble stem cell faktör (SCF) ile, SCF reseptörü olan tirozinkinaz transmembran protein (KIT)'in etkileşiminin, AD'te mast hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada ELISA ile 25 AD'li hasta ve kontrol grubu olarak seçilen 25 sağlıklı bireyin, serum solubl SCF (sSCF) ve solubl KIT (sKIT) düzeyleri ölçüldü.

Serum sSCF ve sKIT düzeyleri, AD'li hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). sSCF ile sKIT serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte pozitif bir korelasyon izlendi ($p>0.05$). Şiddetli düzeyde AD'li olan hastalar, orta düzeyde AD'li hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli düzeyde AD'li olan hastalarda serum sSCF ve sKIT düzeyleri istatistik olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak, AD'li hastalarda serum sSCF ve sKIT düzeyleri, hastalığın şiddeti ve aktivasyonunun değerlendirilmesinde yararlı birer gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, sSCF, sKIT

Özcanlı Ç, Yıldırım M, Baysal V, Kaya S. Serum solubl stem cell faktör (sSCF) ve solubl tirozinkinaz transmembran reseptör (sKIT) düzeylerinin, atopik dermatit tanı ve aktivasyonundaki rolü. TÜRKDERM 2003; 37: 253-257

Summary

Background: Atopic dermatitis (AD) is a chronically relapsing skin disease that occurs most commonly during early infancy and childhood. The pathogenesis of AD has not been fully elucidated. The interaction of SCF (stem cell factor) and its receptor, tyrosine kinase transmembrane receptor (KIT), appears to be key event in the recruitment and proliferation of mast cells in AD.

Materials and Methods: In this study were measured serum levels of sSCF and sKIT using ELISA of 25 patients with AD and 25 healthy individuals as a control group.

Results: Serum levels of sSCF and sKIT were significantly higher in AD patients than in controls ($p<0,05$). Although we detected a positive correlation between serum levels of sSCF and sKIT, this correlation was not statistically significant ($p>0,05$). Serum levels of sSCF and sKIT were significantly higher in patients with severe AD than in patients with moderate AD ($p<0,05$).

Conclusion: Serum sSCF and sKIT levels may be useful indicators for the evaluation of the disease activity and severity in AD patients.

Key Words: Atopic dermatitis, sSCF, sKIT

Özcanlı Ç, Yıldırım M, Baysal V, Kaya S. The role of serum soluble stem cell factor (sSCF) and soluble tyrosine kinase transmembrane receptor (sKIT) levels in diagnosis and activation of atopic dermatitis. TÜRKDERM 2003; 37: 253-257

Atopik dermatit (AD), çoğunlukla infant ve erken çocukluk çağında başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli allerjenlerle tetiklenebilen, tekrarlayan, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır¹⁻³. Hastalarda genellikle serum IgE düzeylerinde yükselme, ailesel veya kişisel astım ve/veya allerjik rinit öyküsü bulunmaktadır⁴⁻⁶. Hastalığın gerçek etyolojisi bilinmemekle beraber genetik, çevresel ve enfeksiyöz faktörlerin katkı-

Alındığı Tarih: 29.07.2003 **Kabul Tarihi:** 17.09.2003

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Yıldırım, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Isparta
Tel: 0 246 211 25 03, Fax: 0 246 237 17 62, E-mail: yildirim@med.sdu.edu.tr

mıyla kompleks multifaktöriyel bir etyolojinin rol oynadığı düşünülmektedir¹⁻⁷.

Atopik dermatitin patogenezde en sık üzerinde durulan konulardan biri lezyonlu deride mast hücre sayısının ve histamin seviyesinin belirgin şekilde artmış olmasıdır⁸. Serum solubl stem cell faktör (sSCF), mast hücrelerinin gelişme, farklılaşma ve fonksiyonlarını düzenleyen potent bir peptittir⁹. Son yıllarda sSCF ve SCF'nin reseptörü olan tirozinkinaz transmembran protein reseptörünün (KIT) hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaktadır¹⁰. Biz çalışmamızda, AD'li hastalarda serum sSCF ve sKIT düzeylerinin hastalık tanısı ve aktivasyonundaki önemini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Hasta ve kontrol grubu

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve Hanifin-Rajka tanısı kriterlerine göre değerlendirilen 25 atopik dermatitli hasta çalışmaya alındı. Hasta grubunun yaşları 1-60 arasında idi (ortalama: 12,4±10,98). Çalışmaya alınan hastaların bir ay süre ile sistemik ya da topikal kortikosteroid kullanmamış olmasına dikkat edildi. Hasta grubunun hastalık şiddeti, SCORAD indeksi kullanılarak değerlendirildi. Kontrol grubu, yaşları 1-60 arasında değişen (ortalama: 14,64±15,22) herhangi bir atopik ya da dermatolojik hastalığı olmayan 25 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Hasta grubu ve sağlıklı kontrollerden 8 ml periferik venöz kan biyokimya tüpüne alınarak 4000g'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar plastik tüplere konarak -80°C'de saklandı. Uygun şartlarda saklanan serumlar oda ısısına geldikten sonra herhangi bir ön işlem uygulanmadan sSCF ve sKIT ölçümü yapıldı.

sSCF ve sKIT ölçümü

Serum sSCF düzeyi, kantitatif sandviç ELİSA yöntemiyle human SCF ELİSA ticari kiti (R&D systems, Japan) kullanılarak, sKIT düzeyi aynı yöntemle

CD117 ELISA ticari kiti (Diacclone Research, France) kullanılarak değerlendirildi. Yapılan ölçümler sonucunda elde edilen absorbans değerlerine göre standart grafiği çizildi. Standart grafiğinde, örneklerin absorbans değerlerine karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Gruplar arası cins ve yaş dağılımının karşılaştırılmasında, nonparametrik Mann Whitney-U testi kullanıldı. Gruplar arası bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında (sSCF, sKIT), parametrik t-testi kullanıldı. Grup içinde bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında (şiddetli ve orta düzeyde atopik dermatitli hastalarda sSCF ve sKIT düzeyleri), nonparametrik Mann Whitney-U testi ve grup içinde bağımsız örneklerin korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilip sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmamızda hasta grubunu, yaşları 1-60 arasında değişen (ortalama: 12,4±10,98) 7'si kadın 19'u erkek toplam 25 hasta oluşturdu. Kontrol grubunda, yaşları 1-60 arasında değişen (ortalama: 14,64±15,22) 9'u kadın 16'ı erkek toplam 25 sağlıklı gönüllü yer aldı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cins açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hasta grubunda, SKORAD indeksi 54'ün üstünde olan beş hasta şiddetli, 28 ile 54 arasında değişen yirmi hasta ise orta düzeyde AD'li olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunun sSCF ve sKIT düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun sSCF ve sKIT düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo I).

Şiddetli ve orta şiddetli AD'li hastaların serum sSCF ve sKIT düzeyleri karşılaştırıldığında, şiddetli AD'li hastaların serum sSCF ve sKIT düzeylerinin (sırasıyla 1143±157,78 ve 7,26±1,97), orta düzeyde AD'li hastalardan (sırasıyla 895±147,99 ve 4,89±2,44) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo II). Hastaların SKORAD in-

deksi ile serum sSCF ve sKIT değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Hasta grubunda, sSCF ve sKIT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir korelasyon saptandı ($p>0,05$). Hasta grubunun yaş ve cins dağılımı ile serum sSCF ve sKIT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

AD patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır¹⁻³. Genetik yatkınlık, fizyolojik ve farmakolojik değişikliklerin yanı sıra IgE ile oluşan tip I reaksiyonlar (humoral immünite) ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların (hücrel immünite) patogeneze rol oynadığı ileri sürülmektedir¹¹. Patogeneze kompleks ve multifaktöriyel bir etyolojinin rol oynaması, AD tanısı ve tedavisinde kolay, pratik ve standart bir yaklaşımın uygulanmasını engellemektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, patogenezin aydınlatılmasının yanı sıra hastalık tanısı ve aktivasyonunun belirlenmesinde spesifik laboratuvar testlerinin geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır.

İnsan derisinde SCF, keratinositler, dermal fibroblastlar, dermal endotelial hücreler ve mast hücreleri tarafından sentezlenmektedir¹². AD'li hastalarda artan serum sSCF düzeylerinin bu hücrelerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür¹⁰. AD lezyonlarında

mast hücre sayısının ve histamin seviyesinin belirgin şekilde arttığı saptanmıştır⁸. İnsan mast hücrelerinin, IL(interlökin)-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL6, IL-8 ve TNF α gibi bir çok sitokin yanı sıra SCF'nin de kaynağı olduğu gösterilmiştir^{10,12,13}. SCF'nin başlangıçta membrana bağlı formda sentezlenip daha sonra proteolitik reaksiyonlarla solubl forma dönüştüğü gösterilmiş ve her iki SCF formunun da biyolojik olarak aktif olduğu tespit edilmiştir¹⁴. SCF, mast hücrelerinin gelişme, farklılaşma ve fonksiyonlarını düzenleyen potent bir peptittir. sSCF'nin mast hücresinde etkili olabilmesi için fonksiyonel olarak aktif KIT gerekmektedir⁹. KIT'in da membrana bağlı ve solubl olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Her iki formdaki KIT'in da sSCF bağladığı gösterilmiştir¹⁵. Hücre membranı üzerinde KIT taşıyan mast hücreleri, SCF'nin hem kaynağı hem de hedefi konumunda yer almaktadır¹⁰. Nitekim sSCF'nin KIT'a bağlanması, KIT reseptöründe homodimerizasyon ve tirozin fosforilasyonuna neden olarak sinyal mekanizmasının tetiklenmesini sağlamaktadır¹⁵. sSCF, mast hücresinde aktivasyon ve degranülasyon oluşturarak başta histamin olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınmasına, akut inflamasyonun başlaması ve kronik inflamasyonun sürmesine neden olmaktadır¹³.

SCF'nin, mast hücre büyüme, farklılaşma, degranülasyon ve migrasyonunda etkin bir faktör olduğu belirlendikten sonra Kanbe ve arkadaşlarının¹⁰ yaptıkları çalışmada, AD'li hastaların serumlarında sSCF ve sKIT düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, AD'li hastalarda serum sSCF ve sKIT düzeylerinin

	sSCF pg/ml	sKIT ng/ml
Hasta Grubu	944,60 \pm 178,16	5,36 \pm 2,51
Kontrol Grubu	716,12 \pm 217,43	2,74 \pm 1,71
P	<0,05	<0,05

	sSCF		sKIT	
	Orta şiddetli	Şiddetli	Orta şiddetli	Şiddetli
Ortalama	895 \pm 147,99	1143 \pm 157,78	4,89 \pm 2,44	7,26 \pm 1,97
P	<0,05		<0,05	

belirgin şekilde yükseldiğini tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da AD'li hasta serum sSCF ve sKIT düzeylerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Kanbe ve arkadaşları¹⁰, şiddetli AD'i olan hastaların serum sSCF ve sKIT düzeylerinin, orta şiddette AD'i olan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu ve her iki peptitte gözlenen bu artışın, hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra AD'li hastalarda artmış sSCF ve sKIT düzeylerinin, topikal kortikosteroid kullanımını takiben oluşan iyileşme ile birlikte azaldığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da şiddetli düzeyde AD'i olan 5 hastanın serum sSCF ve sKIT düzeylerinin, orta düzeyde AD'i olan 20 hastadan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalık şiddeti ve sSCF ve sKIT düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, pozitif bir korelasyon saptanmasına rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kanbe ve arkadaşları¹⁰ yaptıkları çalışmada, AD'li hasta serum sSCF konsantrasyonu ile sKIT konsantrasyonunun korele olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hasta grubu serum sSCF ve sKIT konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). sKIT'in etkisi, SCF'ye spesifik ve doza bağlı bir etkidir. Salınan sKIT'in ya hücre yüzeyindeki KIT yoğunluğunu azaltarak ya da membrana bağlı KIT'in solubl forma dönüşmesini artırarak sSCF etkisini iki yolla düzenlediği düşünülmektedir. Bu şekilde sSCF'ye yüksek afinite ile bağlanan sKIT, sSCF üzerinde antagonistik bir etki oluşturmaktadır. Bu nedenle ELISA yöntemi ile değerlendirilen hasta serumlarındaki sSCF'nin büyük kısmının, biyolojik olarak aktif olmayan sSCF-sKIT kompleksi halinde olduğu bildirilmiştir. sKIT'in aşırı salınmasının nedeni olarak, AD'li hastalarda artmış biyoaktif sSCF'nin, mast hücre membran yüzeyindeki KIT'a bağlanıp etki göstermesini engellemek ve kompetitif inhibisyon oluşturmak olduğu ileri sürülmüştür^{15,16}.

Sonuç olarak çalışmamızda, AD'li hasta grubundaki serum sSCF ve sKIT düzeylerinin kontrol grubuna oranla belirgin şekilde yüksek olduğunu ($p<0,05$) ve yüksekliğin hastalık aktivasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ancak bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık ($p>0,05$). AD'li hastalarda serum sSCF ve sKIT düzeylerinin ölçümü, hastalık şiddetinin ve aktivasyonunun değerlendirilmesinde ve tedavinin takibinde kullanılabilecek kolay, hızlı ve değerli bir yöntem olmakla birlikte bu konuda yapılan araştırmalar oldukça az sayıdadır. Özellikle tanıdaki özgünlüğü ve öneminin belirlenmesi için SCF'nin temel fonksiyon, etkilerinin saptanıp diğer deri hastalıkları ve AD patogeneziindeki rolünü ortaya koyacak daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M: Atopic dermatitis. *Dermatology In General Medicine* Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5th ed. Newyork, Mc Graw Hill, 1999: 1464-1480.
2. Brehler RB, Luger TA: Atopic dermatitis: The role of pityrosporum ovale. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(1):5-6.
3. Kristal L, Klein PA: Atopic dermatitis in infants and children. An update. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(4):877-895.
4. Hanifin JM, Chan S: Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(1); 72-77.
5. Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ: Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australasian J Dermatol* 2000; 43(4): 247-254.
6. Uehara M, Kimura C: Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993; 73(1): 62-63.
7. Jaffe R. Atopic dermatitis. *Prim Care* 2000; 27(2): 503-513.
8. Rothe MJ, Nowak M, Kerdel FA: The mast cell in health and disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(4 Pt 1): 615-624.
9. Meininger CJ, Yano H, Rottapel R, Bernstein A, Zsebo KM, Zetter BR: The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant. *Blood* 1992; 79(4): 958-963.
10. Kanbe T, Soma Y, Kawa Y, Kashima M, Mizoguchi M:

Serum levels of soluble stem cell factor and soluble KIT are elevated in patients with atopic dermatitis and correlate with the disease severity. *Br J Dermatol* 2001; 144(6): 1148-1153.

11. Lugovid L, Lipozenocid J, Jakic-Razumovic J: Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol* 2001; 40(8): 489-494.
12. Zhang S, Anderson DF, Bradding P, Coward WR, Baddeley SM, MacLeod JD, McGill JI, Church MK, Holgate ST, Roche WR: Human mast cells express stem cell factor. *J Pathol* 1998; 186(1): 59-66.
13. Lukacs NW, Strieter RM, Lincoln PM, Brownell E, Pullen DM, Schock HJ, Chensue SC, Taub DD, Kunkel SL: Stem cell factor (c-kit ligand) influences eosinophil recruitment and histamine levels in allergic airway inflammation. *J Immunol* 1996; 156(10): 3945-3951.
14. Longley BJ, Tyrrell L, Ma Y, Williams DA, Halaban R, Langley K, Lu HS, Schechter NM: Chymase cleavage of stem cell factor yields a bioactive, soluble product. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(17): 9017-9021.
15. Dahlen DD, Lin NL, Liu YC, Broudy VC: Soluble Kit receptor blocks stem cell factor bioactivity in vitro. *Leuk Res* 2001; 25(5): 413-421.
16. Broudy VC, Kovach NL, Bennett LG, Lin N, Jacobsen FW, Kidd PG: Human umbilical vein endothelial cells display high-affinity c-kit receptors and produce a soluble form of the c-kit receptor. *Blood* 1994; 83(8):2145-2152.