



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİKOZİS FUNGOİDES YAMA EVRESİ OLAN
HASTALARDA DAR-BAND UVB VE DAR-BAND
UVB+İZOTRETİNOİN TEDAVİLERİNİN APOPİTOZ
ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN KLİNİK YANITLA
İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. NAZAN ŞENGÜN TAŞLIDERE

KAYSERİ 2010

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anabilim Dalı'nda çalıŐmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren hocalarım Prof. Dr. Ayten Ferahbaş ve Prof. Dr. Özlem Canöz'e, yine kıymetli tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Ekrem AktaŐ, Prof. Dr. Ümit UkŐal, Prof.Dr. Özcan AŐçıoęlu, Prof. Dr. Serap UtaŐ, Doç. Dr. Murat Borlu ve Uzm. Dr. Ebru Güler'e teŐekkürü bir borç bilirim.

İstatistik aŐamasındaki yardımlarından dolayı RuŐen Erez'e, ayrıca birlikte uyum ve hoŐęörü içinde çalıŐtığım değerli asistan arkadaşlarım, klinik hemŐire, sekreter ve personeline de en içten teŐekkürlerimi sunarım.

Tüm ömrüm boyunca sevgi, emek ve desteęini benden esirgemeyen anne ve babama, sabır, hoŐęörü ve destekleri için sevgili eŐim ve oęluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
SINIFLAMA	2
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
ETYOLOJİ	4
PATOGENEZ	6
KLİNİK	8
HİSTOPATOLOJİ	11
İMMÜNOFENOTİP	13
TANI	14
EVRELEME	15
PROGNOZ	18
TEDAVİ	19
APOPİTOZ	20
APOPİTOZ VE DERİ	28

APOPİTOZİS VE ONKOGENEZ	29
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	32
BULGULAR	37
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	58
EKLER	68
TEZ ONAY SAYFASI	74

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
β-2 MG	: Beta-2 microglobulin (Beta-2 mikroglobülin)
CCL	: Chemokine C ligand (Kemokin C ligand)
CCR4	: Chemokine C receptor 4 (Kemokin C reseptör 4)
CD	: Cluster of differentiation (Farklılaşma topluluğu)
CLA	: Cutaneous lymphocyte-associated antigen (Kutanöz lenfosit ilişkili antijen)
Cm	: Centimetre (Santimetre)
CMV	: Cytomegalovirus (Sitomegalivirüs)
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein-Barr virus (Epstein-Barr virüsü)
EKF	: Ekstrakorporeal fotoferez
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Grubu)
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GM-CSF	: Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör)
HHV	: Human herpes virus (İnsan herpes virüsü)
HIV	: Human immunodeficiency virus (insan immün yetmezlik virüsü)
HLA	: Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
HSV	: Herpes simplex virus (Herpes simpleks virüs)
HTLV	: Human T-lymphotropic virus (İnsan T lenfotropik virüsü)

ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
IFN	: Interferone (İnterferon)
Ig	: İmmunglobuline (İmmünglobülin)
IL	: İnterleukin (İnterlökin)
ISCL	: International Society for Cutaneous Lymphomas (Uluslar arası kutanöz lenfoma topluluğu)
Kg	: Kilogram
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LFA	: Lymphocyte function associated antigen (Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen)
MF	: Mikozis fungoides (Mikozis fungoides)
MFCG	: Mikozis Fungoides işbirliği grubu (Mycosis fungoides cooperative group)
Mcg	: Mikrogram
Mg	: Miligrams (Miligram)
m²	: Metrekare
MHC	: Major histocompatibility complex (Major doku uyumu kompleksi)
NK	: Natural killer (Doğal öldürücü hücre)
Nm	: Nanometre
PBS	: Fosfat tamponlu salin solüsyonu
PUVA	: Psoralene+Ultraviolet A (Psoralen+Ultraviyole A)
REAL	: Revised European American Lymphoma (Yenilenmiş Avrupa-Amerikan lenfoma sınıflaması)
RAR	: Retinoik asit reseptörü
RXR	: Retinoid X reseptörü

SS	: Sezary syndrome (Sezary sendromu)
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TCR	: T-cell receptor (T hücre reseptörü)
TGF	: Transforming Growth Factor (Dönüştürücü büyüme faktörü)
Th	: T helper (Yardımcı T hücreleri)
TNF	: Tumor necrosis factor (Tümör nekrozis faktör)
UV	: Ultraviolet (Ultraviyole)
UVB	: Ultraviolet B (Ultraviyole B)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : WHO-EORTC primer deri lenfomaları sınıflaması-2005	3
Tablo 2 : MF için TNMB sınıflaması	16
Tablo 3 : MF için klinik evreleme	16
Tablo 4 : MF ve SS'de güncel ISCL/EORTC sınıflaması	17
Tablo 5 : MF ve SS'de lenf nodunun histopatolojik evrelemesi	18
Tablo 6 : MF ve SS'de güncellenmiş ISCL/EORTC evrelemesi	18
Tablo 7: Evrelere Göre Tedavi Şemaları	24
Tablo 8: MF Tedavisinde Kullanılan Yeni İlaçlar	25
Tablo 9: Apoptoz İle Nekroz Arasındaki Farklar	26
Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	37
Tablo 11: Hastalık sürelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 12: Evrelere göre tedavi şemaları	38
Tablo 13: Tedavi grupları arasında ve grupların tedavi öncesi ve sonrası semptom şiddeti karşılaştırılması.....	39
Tablo 14: Tedavi grupları arasında ve grupların tedavi öncesi ve sonrası lezyon büyüklüğü karşılaştırılması	39
Tablo 15: Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası fas boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo 16: Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası fas ligand boyanma düzeylerinin karşılaştırılması.....	41

Tablo 17: Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bcl-2 boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 18: Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası STAT-3 boyanma düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 19: Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Galectin boyanma düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 20: Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası fas boyanma düzeyinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 21: Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası fas ligand boyanma düzeyinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 22: Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası bcl-2 boyanma düzeyinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 23: Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası STAT-3 boyanma düzeyinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 24: Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası galectin-3 boyanma düzeyinin karşılaştırılması.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

- Şekil 1.** Pozitif sitoplazmik fas boyanması (immünoperoksidaz x100).....46
- Şekil 2.** Pozitif sitoplazmik fas-ligand boyanması (immünoperoksidaz x100).....46
- Şekil 3.** Pozitif sitoplazmik bcl-2 boyanması (immünoperoksidaz x100, x200)47
- Şekil 4.** Pozitif nükleer + sitoplazmik STAT-3 boyanması (immünoperoksidaz x100).47
- Şekil 5.** Pozitif sitoplazmik galectin-3 boyanması (immünoperoksidaz x100, x200).....48

ÖZET

Amaç: Mikozis fungoides (MF) derinin T hücreli lenfomasıdır. Etyoloji ve patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak kontrolsüz T hücre proliferasyonu, apoptoz direnci ve bunun sonucunda gelişen kronik kutanöz inflamasyonun lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. MF patogenezinde apoptoz yolağında rol alan parametreler hala net olarak tanımlanmamıştır. Fototerapi ve retinoidler, MF tedavisinde kullanılan ve apoptoz yolağı üzerinden etki gösteren tedavi metodlarıdır. Bu çalışmada; uygulanan dar-band UVB ve dar-band UVB + izotretinoin tedavilerinin apoptoz regülasyonundan sorumlu olan fas, fas ligand, bcl 2, bax, STAT-3 ve galectin-3 proteinlerinin ekspresyonlarına etkilerini ve apoptozdaki düzenlenmenin klinik iyileşme ile ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: Klinik ve histopatolojik olarak MF yama evresi tanısı alan 21 hasta çalışmaya alındı. Birinci gruba dar-band UVB, ikinci gruba dar-band UVB + izotretinoin oral olarak verildi. 30 seans dar-band UVB tedavisinden sonra hastalardan kontrol biyopsileri alındı. Hastalar, tedavi öncesi ve sonrası semptom şiddeti ve toplam lezyon alanı açısından değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası cilt biyopsileri fas, fas ligand, bcl 2, bax, STAT-3 ve galectin-3 protein ekspresyonları açısından immünohistokimyasal olarak incelendi ve elde edilen sonuçlarda tedavi öncesi ve sonrası ve her iki tedavi yöntemi apoptoz ve klinik yanıt açısından birbiriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki tedavi yöntemi ile de hastalarda semptom şiddeti ve toplam lezyon boyutlarında belirgin azalma gözlemlendi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Ancak her iki tedavi grubu arasında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrasında semptom şiddeti ve lezyon boyutunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p > 0.05$). Hiçbir hastada bax ekspresyonu gözlemlenmedi. Dar-band UVB grubunda tedavi sonrası bcl-2 epidermal boyanma şiddeti tedavi öncesine göre

artmıştı ($p=0.04$). Bcl-2 epidermal boyanmanın yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal hücre varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasında ve her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca, fas, fas-ligand, STAT-3, galectin-3 ile epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal hücre varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasında ve her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Dar-band UVB + izotretinoin grubunda fas, fas-ligand, bcl-2, STAT-3, galectin-3 ile epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal hücre varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasında ve her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada hiç bax boyanması gözlenmedi. Bu MF'te bax protein ekspresyonunun rol almadığının göstergesi olabilir. Ayrıca tedavi sonrasında tedavi öncesine göre bcl-2 protein ekspresyonu median değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir miktar artış tespit edilmiştir. Ancak fas, fas ligand, STAT-3, galectin-3 protein ekspresyonlarında ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bunun nedeninin bu proteinlerin daha çok geç evre MF'te eksprese olmalarından, bireysel farklılıktan ve hasta sayımızın yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular erken evre MF tedavisinde dar-band UVB + izotretinoin tedavisinin tek başına dar-band UVB tedavisine üstünlüğü olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Mikozis fungoides, dar-band UVB, izotretinoin, apoptoz, fas, fas ligand, bcl-2, bax, STAT-3, galectin-3.

ABSTRACT

Objective: Mycosis Fungoides (MF) is a cutaneous T Cell lymphoma. Etiology and pathogenesis of this disease is not definitely known; however, it has been thought that chronic cutaneous inflammation which develops due to uncontrolled T cell proliferation and resistance to apoptosis should be responsible in development of lymphoma. Parameters playing role in MF apoptosis have not been defined precisely. Phototherapy and retinoids which affect on apoptosis pathway have been used in MF treatment. In the present study, it was aimed to show effects of narrow-band UVB and narrow-band UVB + isotretinoin therapies on expressions of fas, fas ligand (fasL), bcl-2, bax, STAT-3 and galectin-3 and to demonstrate the relationship between regulation of apoptosis and clinical improvement.

Patients and methods: Study was conducted on 21 patients diagnosed as MF in patch stage by clinical and histopathological evaluations. Narrow-band UVB was given to first group, whereas narrow-band UVB + oral isotretinoin in second group. Control biopsies were taken after 30 sessions narrow-band UVB. Pre-treatment and post-treatment biopsies were immunohistochemically evaluated for fas, fas ligand (fasL), bcl-2, bax, STAT-3 and galectin-3; thereby, apoptosis and clinical improvement were compared between pre-treatment and post-treatment results and between treatment groups.

Findings: A marked reduction was observed in symptom severity and total size of lesions with both treatments and difference was statistically significant ($p < 0.05$). However, no statistically significant difference was observed in symptom severity and lesion size between treatment groups ($p > 0.05$). No bax expression was seen in any of the patients. In narrow-band UVB group, intensity of epidermal bcl-2 staining was increased after treatment when compared to pre-treatment staining and difference was statistically significant ($p = 0.04$). There was no statistically significant difference in extent of epidermal bcl-2 staining, extent and intensity of epidermal

lymphocyte staining and presence of epidermal cell between pre-treatment and post-treatment and between treatment groups ($p>0.05$). Additionally, no statistically significant difference was found between pre-treatment and post-treatment results and between treatment groups regarding extent and intensity of epidermal staining and epidermal lymphocyte staining with fas, fas-ligand, STAT-3 and galectin-3 and presence of epidermal cells ($p>0.05$). In narrow-band UVB+ isotretinoin group, no statistically significant difference was found between pre-treatment and post-treatment results regarding extent and intensity of epidermal staining and epidermal lymphocyte staining with fas, fas-ligand, STAT-3 and galectin-3 and presence of epidermal cells ($p>0.05$).

Conclusion: In present study, no bax staining was observed; thus, it should indicate that bax protein expression plays no role in MF. Despite no statistical significance, a slight increase was found in post-treatment median values of bcl-2 expressions when compared to pre-treatment levels. However, no difference was seen in expressions of fas, fas-ligand, STAT-3, galectin-3 proteins after treatment. It was thought that this could be due to expressions of these proteins mostly occurs in later stage MF, individual variations and insufficient sample size of present study. These findings suggest that narrow-band UVB + isotretinoin has no superiority to narrow-band UVB alone in the treatment of early stage MF.

Keywords: Mycosis fungoides, narrow-band UVB, isotretinoin, apoptosis, fas, fas-ligand, bcl-2, bax, STAT-3, galectin-3

GİRİŞ VE AMAÇ

Mikozis fungoides (MF), T lenfositlerin malin proliferasyonu ile karakterize derinin en sık görülen primer T hücreli lenfomasıdır. Mikozis fungoidesin etyoloji ve patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak kabul edilen ve son çalışmalarla doğrulanan hipotez kontrolsüz T hücre proliferasyonu, apoptoz direnci ve bunun sonucunda gelişen kronik kutanöz inflamasyonun lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu yönündedir (1).

MF'nin erken tanısı klinik olarak şüphe edilmesi ile başlamaktadır. Tanı amacıyla en yaygın kullanılan yöntemler histopatoloji ve immünohistokimya'dır.

Apoptoz canlılığını sürdüren dokunun içinde tek tek hücrelerin ortadan kaldırıldığı aktif ve programlanmış bir hücre ölüm şeklidir. Dar-band UVB ve izotretinoin etkilerini apoptozu indükleyerek gösteren tedavi yöntemleridir.

Bu çalışmada mikozis fungoidesli hastalarda etyolojide rol alan nedenlerden biri olarak kabul edilen baskılanmış apoptoz göstergesi olarak dokuda immünohistokimyasal yöntemle fas, fas ligand, bax, bcl-2, STAT-3 ve galectin-3 düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Farklı iki hasta grubuna tek başına ve izotretinoinle kombine olarak verilen dar-band UVB tedavisi uygulanarak dokuda fas, fas ligand, bax, bcl-2, STAT-3 ve galectin-3 düzeylerine etkileri ve bunun klinik yanıtla karşılaştırılması planlandı.

GENEL BİLGİLER

Lenfomalar, T ve B hücrelerinin daha nadir olarak da doğal öldürücü ve plazmasitoid dendritik hücrelerin klonal proliferasyonudur. Kutanöz T hücreli lenfomalar hodgkin dışı lenfomaların klinik, histopatolojik, immünofenotip ve prognoz açısından farklılıklar gösteren bir formudur. Ekstranodal hodgkin dışı lenfomalar gastrointestinal sistemden sonra ikinci sıklıkta deriyi tutarlar. Primer kutanöz lenfomalar deriyi ikincil olarak tutan histolojik olarak benzer sistemik lenfomalardan tamamen farklı bir klinik ve prognoza sahiptirler (2).

Mikozis fungoides (MF) ve Sezary sendromu (SS) kutanöz T hücreli lenfomaların en sık karşılaşılan iki alt tipidir. MF'nin klinik özellikleri 1806 yılında Jean Lois Alibert (1768-1837) tarafından net bir şekilde tanımlanmıştır. Ancak günümüzde MF çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmekte ve tanıda yanılgılara yol açabilmektedir. Bunun en önemli nedeni MF'nin taklitçi özelliğidir.

SINIFLAMA

Primer kutanöz lenfomalar immünolojik ve histopatolojik farkları nedeniyle T hücreli lenfoma (%75), B hücreli lenfoma ve daha nadir görülen diğer lenfomalar olarak ayrılırlar. Lenfomaların T ve B hücreli ayırımı 1970'lerin başında immünohistokimyanın bulunmasıyla yapılmıştır. *Working formulation, Kiel, Rappaport, Lukes Collins* sınıflamaları sistemik lenfomaların morfolojik özelliklerine dayanmaktadır. Ayrıca Amerika'da *Working formulation*, Avrupa'da *Kiel* sınıflaması kullanılıyordu, her iki kıtada farklı terminoloji ve sınıflama kullanılması karışıklığa neden olmaktaydı. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu'nun

1994 yılında geliştirdiği *Revised European American Lymphoma* (REAL) sınıflaması, adı geçen sınıflamalardan farklı olarak morfoloji temeli dışına çıkılarak, hastalığın klinik, morfolojik, immünofenotopik ve genotopik özellikleri bir arada değerlendirilmiş ve bu prensipler paralelinde, 1997 *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) sınıflaması sadece deri lenfomalarını klinik ağırlıklı bir şekilde sınıflandırmıştır. Bu sınıflamada primer deri lenfomaları sessiz, orta ve agresif klinik seyre göre ayrılmıştır. Ancak bu sınıflama, hematopoetik ve lenfoid doku tümörlerinde yaygın kabul görmüş *World Health Organization* (WHO) sınıflamasıyla çelişkiler oluşturarak terminolojide karışıklıklara ve tartışmalara neden olmuştur. Bunun üzerine 2003 ve 2004 yıllarında yapılan iki toplantı ile her iki sınıflamanın birleştirilmesiyle yeni bir sınıflama geliştirilmiş ve WHO-EORTC 2005 sınıflaması olarak sunulmuştur (3-5).

Tablo 1. WHO-EORTC primer deri lenfomaları sınıflaması-2005 (5)

<p>T ve NK hücreli deri lenfomaları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikozis fungoides • MF varyantları ve alt tipleri <ul style="list-style-type: none"> Folikülotropik MF Pajetoid retikülozis Granümatöz gevşek deri • Sezary sendromu • Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma • Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma Lenfomatoid papülozis • Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma • Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip • Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflanamayan <ul style="list-style-type: none"> Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma (geçici antite) Kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma (geçici antite) Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma (geçici antite)
<p>B hücreli deri lenfomaları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primer marjinal zon B hücreli deri lenfoması • Primer folikül merkezli deri lenfoması • Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, bacak tipi • Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, diğer <ul style="list-style-type: none"> İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
<p>Prekürsör Hematolojik Neoplazi</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4+ / CD56+ hematodermik neoplazi (Blastik NK hücreli lenfoması)

EPİDEMİYOLOJİ

Kutanöz lenfomalar tüm lenfomaların %2'sini oluşturur. Tüm primer kutanöz lenfomaların da yaklaşık %50'sini CD4+ T lenfosit kaynaklı bir hastalık olan MF oluşturur. Yıllık insidansı 0,3-1/100.000 civarındadır. *Criscione* ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 1973-2002 yılları arasında Amerika'da 4783 hastada KTHL insidansı 0.64/100.000 olarak bulunmuştur. Siyah ırkta insidans 0.9/100.000, beyaz ırkta 0.61/100.000, erkeklerde 0.87/100.000, kadınlarda 0.46/100.000 olarak bulunmuştur (6).

Bu artışın nedeni olarak hekimlerin MF konusundaki bilgi ve hassasiyetleri sonucunda tanı sıklığının artmış olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (7-9).

Erkeklerde kadınlardan, siyah ırkta beyaz ırktan iki kat daha siktir. Her yaşta görülebilmesine rağmen sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup beş ve altıncı dekatlarda (ortalama 55-60 yaş) daha siktir ve hastaların çoğunda nonspesifik ve uzun süreli lezyonlar mevcuttur. Çocuklar ve adölesanlarda daha az görülür. Bu yaş grubunda daha çok erken evre MF görülür ve erişkinlerdekine benzer seyir gösterir. Asya ve İspanyol kökenlilerde daha az görülmektedir (8, 10, 11).

ETYOLOJİ

Tam olarak ispat edilememiş olsa da en çok kabul edilen görüş, kronik antijenik uyarı ile oluşan yaygın inflamatuvar cevap sonrasında epidermiste T-hücrelerinin çoğalmasıyla malin klonal proliferasyonun gelişmesidir (2). İmmünolojik bir hastalık olarak başlayıp lenfomaya dönüştüğünü savunan bir grup yazar lupus eritematozus, liken planus ve solar keratozda da benzer lenfositik infiltrasyonun izlendiğini ve bu durumun kronikleşmesinin malin transformasyona yol açtığını belirtmişlerdir (12). Genel olarak genetik, çevresel ve infeksiyöz nedenler suçlanmaktadır.

1. Genetik Yatkınlık

Ailesel MF olgularının varlığı ve çeşitli MF'li hasta gruplarında yapılan HLA çalışmalarında bazı HLA-klass II allel sıklığının (örneğin HLA DRB1*11 ve DQB1*03) normal populasyona oranla artmış olarak saptanması MF'nin etyopatogenezinde genetik faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (13,14). MF'li hastaların birinci derece akrabalarında ailesel olarak gözlenmesi ise oldukça seyrek görülmektedir. Şimdiye kadar iki çift monozygotun da yer aldığı toplam 8 aile ve toplam 16 hasta bildirilmiştir (14).

2. Virüsler

İnsan T hücreli lösemi/lenfoma etyolojisinde insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 (HTLV-1)'in rol alması nedeniyle MF için de viral etyoloji uzun yıllar çekiciliğini korumuştur (2).

MF etyolojisinde, kronik antijen uyarısı ile onkogeneze ve DNA tamir eden genlerde mutasyon sonucu oluşan yaygın inflamatuvar cevap sonrasında epidermiste T-hücrelerinin çoğalmasıyla malin klonal proliferasyon suçlanmaktadır (10,15). En sık suçlanan ajanlar; HTLV 1-2-3, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV), İnsan herpes virüs (HHV) tip 6 ve 8, herpes simpleks virüsdür. Ülkemizde Erdoğan ve ark. yaptığı çalışmada MF gelişimi ile CMV enfeksiyonu arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (6, 15).

Başta HTLV-1 olmak üzere MF gelişimiyle pek çok virüsün ilişkisi araştırılmış, virüslerin primer etyolojik faktör olduğu gösterilememiş fakat provokator faktör olabilecekleri düşünülmüştür.

3. Bakteriyel süperantijenler

Bakteriyel süperantijenlerin de kronik antijenik stimulusa yol açarak MF patogeneğinde rol aldıkları düşünülmektedir. Jackow ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MF/ SS tanılı 42 hastanın %76'sının deri veya kan kültüründe Stafilocok tespit edilmiştir. Hastaların %50'sinde etken *Stafilococcus aureus* ve bunların da tümünde enterotoksin geni vardır. Buradan Stafilocok enfeksiyonunun MF/SS gelişiminde primer faktör olduğu söylenemez, enfeksiyon tüm MF/SS'lu hastalarda bulunan immünyespresyona sekonder olarakda gelişmiş olabilir (16). *Stafilococcus aureus* kolonizasyonunun KTHL'da hastalığın aktivasyonuna neden olduğu, antibakteriyel tedavinin Sezary sendromu eritrodermisini hafifletebileceği ve süperantijenik ekzotoksinlere Sezary hücrelerinin yanıt verdiği gösterilmiştir (17). Süperantijenlerin malin dönüşümde kesin etkili faktörler mi yoksa sadece hastalık progresyonunda yardımcı etkenler mi oldukları henüz açıklığa kavuşmamıştır (18).

4. Mesleki ve çevresel faktörler

Tanıdan önce uzun süreli dermatit varlığı mesleki risk faktörlerinin de MF gelişiminde etken olarak öne sürülmelerine yol açmıştır (2). Ancak endüstriyel ve çevresel faktörlerin MF gelişimini tetiklediğini destekleyen geniş kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (9).

Yapılan çalışmalarda aromatik halojenli hidrokarbonlara maruziyet sonrası MF riskinin arttığı bildirilmiştir (19,20). Ayrıca çevresel faktörlerden tütün, hava kirliliği, zehirli maddeler, çözücü ve buharlaştırıcılar, analjezikler, radyasyon, trankilizanlar, tiazidler, deterjan ve dezenfektanlar ile KTHL gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir (9).

5. Ultraviyole

Güneş ışınlarının erken deri yaşlanması ve deri kanseri gelişimine etkisi iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada işi gereği güneş ışığına maruz kalan işçilerde MF riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (20).

Karsinogenez muhtemelen genetik predispozisyon, hastanın immün durumu, enfeksiyöz ajanlar ve ekzojen faktörlerin ortak etkileşimi ile multifaktöriyel ve henüz anlaşılammış birçok basamaktan oluşmaktadır.

PATOGENEZ

Çeşitli nedenlerle (bakteriyel, viral, kimyasal iritanlar v.s) sürekli uyarılan T hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve apoptoz sürecinin bozulması hastalığın temelini oluşturmaktadır.

Deri, T lenfositler için primer bir yönelim olmamakla birlikte timik epitelyum ile keratinosit arasındaki benzerlikler T lenfositlerin deriye göçünde önemli rol oynamaktadır. Antijenik stimülasyon sonucunda keratinositlerden hücreler arası iletişim, proliferasyon ve farklılaşmasında rol alan sitokinler salgılır. İnterlökin (IL)-1 (T ve B hücreleri, kök hücreleri için kostimulatördür, adezyon moleküllerinin salınımını stimüle eder), IL-3, IL-6, IL-7 (lenfositlerin proliferasyonunda rol alırlar), IL-8, L-10, IL-15, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) (hücre proliferasyonu ve adezyon molekülleri salınımını artırır), granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), transforming growth faktör (TGF), vasküler endotelial permeabilite faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi sitokin ve adezyon molekülleri salgılanmaktadır (21). Keratinositlerden salınan bu sitokinler dermal endotelial hücreler üzerinde bulunan adezyon moleküllerinin sayısını artırır, bazal keratinositleri stimüle ederek dermisi etkileyen kemokinleri salgılar, ekstrasellüler matrisle bağlanır ve luminal endotelial kaplarlar.

T hücre reseptörlerine bağımlı aktivasyonla lenf nodlarında antijen sunumu olur ve bu noktada T hücreleri CD45RO eksprese ederler. En tipik malin T hücreler CD3+, CD4+, CD45RO+ ve CLA + (kutanöz lenfosit ilişkili antijen) lenfositlerdir. Deride yerleşen T hücrelerinin büyük çoğunluğu CD45RO+ bellek hücre tipindedir ve diğer T hücrelerinden CLA diye isimlendirilen kendine özgü bir hücre yüzeyi reseptörü ile ayırt edilirler. T hücreleri endotelial venüller içerisinde dolaşırken epidermisten gelen henüz bilinmeyen sinyallere yanıt olarak E-selektin'e yaklaşır ve CLA reseptörü ile E-selektin'e bağlanırlar. Sonuç olarak inflame deriye ekstrevaaze olurlar. CLA; monositler, nötrofiller ve dendritik hücreleri içeren miyeloid seri tarafından da sunulmaktadır. Böylece malin T hücre yüzeyinde bulunan CCR 4 (Chemokine C receptor 4) reseptörüne bağlanan CC kemokin ligand 17 ve 22 (CCL17, CCL22) miktarı artar (22).

Lenfoma hücreleri epidermal hücrelere affinite gösterirler ve Langerhans hücreleri etrafında küme oluşturarak "*Pautrier mikroapselerini*" oluştururlar. Bu oluşum sırasında lenfoma hücrelerinde bulunan $\alpha_E\beta_7$ integrini, CCR4 ve CD4 T hücre reseptör kompleksi ile Langerhans hücre yüzeyinde bulunan E-cadherin, CCL22 ve class II *Major histocompatibility complex* (MHC-II) molekülleri etkileşime girer ve epidermis içine doğru göç eder (21, 22).

Lenfoma hücrelerindeki LFA-1'in endotelial hücrelerdeki ICAM-1 (İntersellüler adezyon molekülü-1) ile bağlanması sonucu dermise ekstrevaazyon gerçekleşir.

Malin klonal infiltrasyonun malin olmayan komponentlerine oranla yüzeye daha yakın olduğu ve kutanöz T hücreli lenfoma lezyonlarında saptanan epidermal lenfositlerin tümünün malin klona aitken dermal infiltrat içerisinde kısmen az sayıda oldukları gösterilmiştir (23). Ancak zamanla MF'deki malin hücreler çevreye olan bağımlılıklarını kaybedip yüzey ekspresyonlarını değiştirerek dermis içerisine, periferal kana ve lenf nodlarına yayılabilirler (22).

Deri biyopsi preparatlarında ve lösemik tutulumu olan hastaların periferal kan örneklerinde klonal hücrelerin incelenmesi ile CD45RO, proliferatif hücre nükleer antijeni ve IL-2 α reseptörünü (CD25) içeren aktivasyon markerlarının klonal hücreler tarafından çoğunlukla eksprese edildikleri gösterilmiştir. IL-2 reseptörünün stimülasyonu ile aktive T hücreleri JAK-STAT (*Janus Family Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription*) ailesinden birçok intrasellüler sinyal

proteininin fosforilasyonuna yol açarlar. MF’de bu tip moleküllerin aktivasyonu malin T hücrelerinin daimi olarak aktive halde kalmalarına katkıda bulunur (22).

Patogeneizde önemli diğer bir nokta epidermin malin hücreler için bir mikroçevre oluşturmasıdır. Deri içerisinde sitokinlerin ortamın sağlanması ve immün yanıtın başlatılmasında önemli rolleri vardır. MF’te Th1 ve Th2 sitokinlerine karşı çeşitli yanıtlar oluşur. Th2 hücrelerinin baskınlığı azalmış kutanöz gecikmiş tip hipersensitivite, hipereozinofili, IgE ve IgA gibi serum immünglobulinlerinde değişiklikler, artmış sekonder malinite riski, periferik mononükleer hücrelerdeki immünolojik anormallikler gibi KTHL hastalarının çoğunda gözlenen fenomenleri açıklamaktadır.

KLİNİK

Klinik olarak yama, plak, tümör ve eritrodermi evreleri olmak üzere dört evrede izlenen klasik Alibert-Bazin tipi veya atipik deri belirtileri gösteren farklı klinik formları da bulunmaktadır. Bunlar dışında klinik ve patolojik olarak farklı özelliklere sahip olan ve bu nedenle de ayrı değerlendirilen MF subtipleri mevcuttur (7). Kaşıntı genellikle en belirgin semptomdur.

KLASİK ALİBERT-BAZİN TİPİ MİKOZİS FUNGOİDES

- A. Yama
- B. Plak
- C. Tümör
- D. Eritrodermi

A- Yama Evresi:

MF’nin genellikle ilk lezyonlarını oluşturan bu evrede gluteal bölge gibi güneş görmeyen alanlarda daha sık olmak üzere vücudun farklı bölgelerine yerleşir. Genellikle asimetriktir ve gövdenin alt kısmı, kasıklar, aksilla, kolların iç yüzü ve memeleri tutar. Genital bölge ve mukozalar ise pek tutulmaz. Genellikle turuncudan morumsu-kırmızı, keskin sınırlı, yuvarlak, oval, polisiklik veya irregüler, infiltrat olmayan, üzeri ince skuamlı lezyonlar şeklindedir, hafif atrofik veya poikilodermik

te olabilirler. Çoğunluğu 5 cm çaptan daha büyüktür, genişliği 3cm den küçük olanların uzunluğu 10 cm veya daha büyüktür. Bu lezyonlar ekzema, psoriasis, tinea korporis, sifiliz ikinci devir lezyonları ve atopik dermatit gibi çeşitli inflamatuvar dermatozları taklit eder tarzdadır ve tanıyı koyabilmek için sık sık biyopsi yapmak gerekir. Genellikle hastalar 10-20 yıl bu tanılarla çeşitli tedaviler alırlar. Ancak lezyonların topikal tedavilere cevap vermemesi ve yavaş seyir, poikilodermik görünüm uyarıcı olmalıdır ve hastalar tekrarlanan biyopsilerle takip edilmelidirler. Kaşıntı sık görülür, asemptomatikde olabilir. Lezyonlar güneşte kalma sonucu ya da kendiliğinden skar bırakmadan geçebilir, yeniden çıkabilir (2, 7, 10, 24-27).

B- Plak Evresi

Yama evresindeki lezyonların derinliğinin artması ile ya da doğrudan normal deri üzerinden plak tarzı lezyonlar olarak başlayabilir. Lezyonlar epidermal hiperplazi ve belirgin neoplastik lenfositler ile infiltredir (10).

Plaklar keskin sınırlı, kırmızı kahverengi, indüre, düz, kepekli veya egzematize yüzevidir. Anüler, at nalı şeklinde veya polisiklik plakların arasında yer yer sağlam deri adacıkları bulunabilir (7, 26). Yama ve plak evresinde lezyonlar sıklıkla asimetriktir, poikiloderma ve spontan gerileme görülebilir. Saçlı deri tutulumu sonucunda alopesi görülebilir. Kaşıntı belirgindir. Bu evrede lenfadenopati görülebilir, ancak sıklıkla dermatopatiktir (28).

C- Tümör Evresi

Diğer evrelere göre daha nadir görülür. Tümörler yama ve plak lezyonlarından gelişebileceği gibi, %10 vakada denovo da oluşabilirler. Doğrudan başlayan tipinde erken evre belirtilerinden herhangi biri olmaksızın hızla büyüyen büyük tümöral oluşumlar vardır ve “tumor demblee” olarak isimlendirilir (29). Ancak son yıllarda böyle vakaların primer kutanöz lenfomaların pleomorfik, orta ve büyük hücreli, CD30+ veya CD30- T hücreli lenfoma gibi diğer varyantları olduğu kabul edilmektedir (7). Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde olabilir ama en sık yüz ve aksilla, kasıklar, antekübital fossa ve kadınlarda meme altı gibi kıvrım bölgelerini tercih etmektedir. Yüz tutulumu sonucu “aslan yüzü” görünümü ortaya çıkabilir. Kaşıntı tümör lezyonlarında daha hafiftir bazen ağrı görülebilir.

Nodüller değişik büyüklüklerde, kırmızı kahverengi veya morumsu kırmızı renkte düz yüzevidir. Genellikle üzeri ülserle ya da nekroze olur ve sekonder enfeksiyon

gelişebilir. Hastaların %50'si *Stafilococcus aureus* veya *Pseudomonas aureginosa*'ya bağlı sepsisten kaybedilir (7, 8, 10). Ortalama yaşam süresi 11-36 aydır (10).

Tümörler hastalığın deri bulguları içinde ileri evre göstergesi olup, kötü prognozun ve tedavi direncinin habercisi olarak kabul edilir (30).

D- Eritrodermi Evresi

Daha önceki MF lezyonlarının progresyonu sonucu ya da doğrudan başlayabilir. Nadir görülür. Vücudun %80'den fazlası parlak eritemle kaplıdır ve üzerinde hızla skuamalar gelişir. Tipik olarak simetrik sağlam deri adacıkları gözlenir. Bu sağlam görünen deri adacıkları karın, antekubital ve aksiller bölgeler gibi sıklıkla deri katlantıları ve kıvrım yerleridir. Buna “şezlong” belirtisi denir (2). Yüz tutulumu kıvrımların belirginleşmesi sonucu “aslan yüzü” görünümüne neden olur. Saçlı deri ve diğer vücut kıllarında alopesi, palmoplantar hiperkeratoz, fissurasyon, onikodistrofi, ektropiyon tabloya eklenebilir. Hastalarda şiddetli kaşıntı vardır ve kaşıntıya bağlı olarak ekskoriyasyon, eksudasyon görülebilir. Ateş, titreme, iştahsızlık ve kilo kaybı olabilir. Lenfadenopati sıklıkla vardır, karaciğer, dalak, gastrointestinal ve diğer sistemlerde lenfoid infiltrasyon olabilir (7, 9, 31).

Sezary Sendromu

Eritrodermi, periferik lenfadenopati, periferik kanda %5'ten fazla atipik mononükleer hücre (Sezary hücresi) bulunması olarak tanımlanmaktadır. Tüm KTHL'lerin %5'ini oluşturur.

Yaygın kaşıntı ana kliniğini oluşturur. Hastalarda ateş, titreme, kilo kaybı ve kırgınlık görülebilir. Ayrıca hepatomegali, onikodistrofi, aslan yüzü, ektropion, alopesi ve palmoplantar keratodermi de eşlik eden bulgulardandır.

MF'nin Klinik Varyantları

- Büllöz/veziküler MF
- Siringotropik MF
- Hipopigmente MF
- Hiperpigmente MF
- Poikilodermik MF

- Palmoplantar MF
- Hiperkeratotik / verrüköz MF
- Vejetatif / papillomatöz MF
- Pigmente purpura benzeri MF
- Püstüler MF
- İktiyoziform MF
- Tek lezyonlu MF

MF'nin Subtipleri

Klinik ve patolojik olarak farklı özelliklere sahip olduğundan ayrı bir grup olarak değerlendirilmektedir.

1.Folikülotropik MF; Klinik olarak, akneiform lezyonlar, komedon benzeri tıkaç formasyonu, epidermal kistler, foliküler papüller, foliküler keratoz, eritematöz yama ve plaklar, etkilenen alanda kıl kaybı, müsinoze (folikül ağzından müsinoz akıntı olması) şeklinde görülebilirler (7, 32).

2.Pagetoid retikülozis; Lokalize formu Woringer-Kolopp olarak adlandırılır. Daha önceden yaygın formu olarak bilinen Ketron Goodman tipi yeni sınıflamada CD8+ KTHL, kutanöz γ/δ pozitif T hücreli lenfoma ve tümöral evre MF olarak kabul edilmektedir. Vücudun %5'inden azını kaplayan, tek, belirgin keskin sınırlı, skuamlı, psöriaziform veya hiperkeratotik plak şeklindedir (32).

3.Granulomatöz MF; Klinik olarak papül ve nodüller ile ya da diğer MF formlarından herhangi biri şeklinde görülebilir. Histopatolojisinde granulomatöz reaksiyon görülmesi ile tanı konur (33).

4.Granulomatöz Gevşek Deri Sendromu; Oldukça nadir bir subtiptir. Aksilla ve inguinal bölge gibi deri kıvrımlarında gevşeklik, elastikiyette azalma, atrofik doku ile karakterizedir ve oldukça iyi seyir gösterir (34, 35).

HİSTOPATOLOJİ

MF tanısında en önemli yaklaşım deri biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesidir. Ancak MF erken dönemi, patologlar açısından tanı verilmesi oldukça zor bir

durumdur. Buna sebep olarak bu dönemdeki bulguların genellikle tanısız olmaması veya birçok inflamatuvar deri hastalığına benzer histolojik özelliklere sahip olması gösterilmektedir (36, 37). Kesin tanı için tekrarlayan punch biyopsi yerine daha büyük epidermal alan sağlaması açısından shave ya da insizyonel biyopsi alınması önerilmektedir. Bu nedenle bu lezyonlarda tanı verebilmek için diagnostik histopatolojik kriterler tanımlamak ve bu kriterler ile bir dereceleme sistemi oluşturmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. İlk olarak 1979 yılında Kerl ve Kresbach ile Sanchez ve Ackermann, MF erken dönem tanısı için spongiotik mikrovezikülasyon olmadan, epidermiste küçük gruplar ve soliter üniteler oluşturan lenfositlerin (uygunsuz epidermotropizm) en önemli histopatolojik özellik olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra araştırmacılar birçok farklı histopatolojik değişkeni inceleyerek ve/veya histopatolojik özelliklerin duyarlılığı ve özgüllüğünü araştırarak tanı için yeterli olabilecek histopatolojik kriterleri belirlemek ve sayılarını arttırmak amacıyla birçok çalışma yapmışlardır (37). Bununla birlikte, inflamatuvar deri hastalıkları için tanımlanan inflamatuvar infiltrasyon paternlerinin hemen hemen hepsinin MF’te gözlenmesi, atipik lenfosit varlığının oldukça subjektif bir kriter olduğunun gösterilmesi ve sadece klinikopatolojik korelasyonun tanıda altın standart olduğuna dair sonuçlara ulaşılması, MF erken dönem tanısı ve ayırıcı tanısında karşılaşılan sorunların devam ettiğini göstermektedir (36).

Çok erken evre lezyonlarda histopatolojik bulgularda MF’e ait histolojik değişiklikler yoktur, bulgular daha çok benin inflamatuvar hastalıkları düşündürür, üst dermiste atipik lenfositleri içermeyen hafif bir perivasküler infiltrat ile karakterizedir. Bu dönemde epidermotropizm yoktur. Histopatolojik olarak tanısız bulgular geç yama evresinde başlar ve bulgular klinik evreye göre değişiklik göstermektedir.

Yama evresi; Üst dermiste yama tarzında likenoid veya band şeklinde, perivasküler çoğunlukla lenfositlerden oluşan infiltrasyon bulunmaktadır. Küçük-orta boy, kıvrıntılı (serebriform) ve bazen hiperkromatik nükleuslu atipik hücreler az sayıdadır ve çoğunlukla epidermiste toplanmalarına epidermotropizm denir. Epidermisteki lenfositler tipik olarak dermisteki lenfositlerden daha büyük, daha koyu renkli ve daha köşeli yapıdadırlar. Bu lenfositler bazal membranın epidermal tarafına çizgisel tarzda yerleşerek inci kolyeye benzerler. Dermal infiltrat yoğundur ve lenfositlerden oluşur. İnfiltrat eozinofil, plazma hücreleri, makrofajlar ve dermal dendritik hücreleri içerebilir Bu lenfositlerden bazıları atipi gösterebilir. Papiller dermiste hafif bir

fibrozis bulunur. Fibrozisin derecesi ve kollajen demetlerin kalınlığının artışı kabaca lezyonun yaşı ile orantılıdır. Epidermiste hafif akantoz, hafif hiperkeratoz ve odaklar halinde parakeratoz ile karakterize psoriaziform hiperplazi görülür (2, 25, 26, 38, 39).

Plak evresi; Epidermotropizm daha belirgin hale gelir. Bu durum atipik hücreler tarafından epidermiste selektif kolonizasyonu olarak tanımlanır ve sıklıkla bazal hücre tabakası etrafında tek hücre kolonizasyonu ile veya epidermis içinde *Pautrier* mikroabseleri olarak adlandırılan atipik T lenfosit kümeleri ile karakterizedir. Üst dermiste belirgin yüzeysel bant tarzı lenfoid infiltrat ve daha derin perivasküler dermal komponente sahiptir. Papiller dermal fibrozis daha belirgindir ve subpapiller pleksus aşağıya doğru kaymıştır. Spongiozis çok azdır bu da yama evresinden ayırımında faydalıdır (2, 25, 26, 38, 39).

Tümöral evre; Tümöral evrede epidermotropizm önemli ölçüde azalabilir. Dermis ve subkutan dokuyu içeren yoğun, diffüz veya nodüler lenfositik infiltrat mevcuttur. Tümör hücrelerinin reaktif hücrelere oranı artmıştır, mitoz kolayca görülür. Bu hücreler serebriform nukleusa sahip olabilirler. Ayrıca *Pautrier* mikroapseleri bu evrede daha az görülür (2, 25, 26, 38). Bazal membran ile infiltrat arasında papiller dermiste infiltrasyonun gözlenmediği alan (Grenz zon) mevcuttur. Baskın olan küçük serebriform hücrelere ek olarak immünoblastlar, lenfoblastlar ve hiperkromatik nükleuslu pleomorfik hücreler de görülebilir (40).

İMMÜNOFENOTİP

MF tanısının konulmasında immünohistokimyanın bir miktar katkısı vardır. İmmünofenotiplendirme monoklonal antikorlar kullanılarak doku kesitlerinde veya hücre süspansiyonlarında lenfoid antijen ekspresyonunun belirlenmesidir. İmmünohistokimyada parafin içine gömülü kesitlerle, T hücre göstergeleri CD2, CD3, CD4, CD8; B hücre göstergesi ise CD20 ve aktivasyon göstergesi CD30 çalışılmaktadır. MF hücreleri karakteristik olarak CD4 pozitifdir. Neoplastik hücreler CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- bellek T fenotipindedir. CD4/CD8 oranında artış MF için özgüdür ve bu immün boyama ile kolayca gösterilebilir. Erken evre MF, diğer birçok yardımcı T hücre infiltrasyonu ile giden benin inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi normal T hücre infiltrasyonu içerdiğinden bu iki hastalık

grubunun immunhistokimya ile ayrımı güçtür (16, 41, 42). İmmünofenotipik inceleme histolojik özelliklerin tanı koydurucu olmadığı vakalarda yararlıdır.

TANI

MF uzun zamandır bilinen ve iyi çalışılmış klinik özellikleri olmasına rağmen bazı durumlarda tanıya ulaşılması zorluk gösterebilen bir hastalıktır. MF tanısı serebriform nukleuslu epidermotropik T lenfositlerden oluşan dermal infiltrat ve klinik özelliklere dayanılarak konulur. Ancak klasik klinik özellikleri olmasına rağmen, klinik ve histopatolojik olarak pek çok dermatozu taklit edebilmesi, MF lezyonlarını tanımlayan tek bir histopatolojik paternin olmaması ve tanı koydurucu histopatolojik bulguların biyopsinin her alanında olmayıp fokal yerleşim göstermesinden dolayı tanı koymada zorluklar yaşanabilir.

Ancak tüm bu zorluklara karşın MF hastalarının 2/3'ü ilk biyopside tanı alabilmektedir ve tanı için halen altın standart histopatolojik değerlendirmedir. Histopatolojinin kesin tanı veremediği ve klinik şüphenin devam ettiği durumlarda ise hastayı 3-6 ay aralar ile deri biyopsileri ile takip etmek genellikle uygulanan yöntemdir (10, 43).

Hastadan öncelikle tam bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Prognostik önemi de olduğundan deri lezyonlarının yaygınlığı yüzde olarak tespit edilerek kaydedilmelidir. Vücut haritası hazırlanmalı, hastanın fotoğrafı çekilmelidir. Lenf nodu, karaciğer ve dalak muayenesi yapılmalıdır. Bir cm'den büyük lenf nodları iğne aspirasyonu ya da eksize edilerek histolojik olarak incelenmelidir. İç organ tutulumu olan olgularda buna yönelik görüntüleme yöntemleri ve histolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Biyopsi dışında laboratuvar testleri (tam kan sayımı, Sezary hücreleri için kan yayması), HTLV ve HIV serolojisi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH (laktat dehidrogenaz), β_2 mikroglobulin, akciğer grafisi, lenfosit alt tipleri ve immünoperoksidaz yöntemleri (yüzey marker kayıpları gösterilir) ile tanı desteklenir. İleri evre hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır (44, 45).

LDH'nın büyük hücreli lenfomaya dönüşüm halinde serum seviyesi artar. B_2 mikroglobulin çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde bulunur HLA Class I antijeni ile ilişkilidir. Otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar ve

bazı neoplazmlarda serum düzeyi artar. B₂ mikroglobulin ve LDH tedavi takibi ve prognozu takipte kullanılabilirler.

T hücre reseptör gen rearanjmanı çalışmaları genellikle PCR yöntemi ile parafine gömülü veya taze donmuş dokularda uygulanmaktadır. Derideki inflamasyonun monoklonal veya poliklonal olup olmadığını belirlemede yararlıdır. En önemli dezavantajı hem klinik hem histopatolojik olarak tanının en zor konulduğu yama döneminde yararlılığının az olması ve yanlış pozitif ve negatifliklerin de sık görülmesidir (43).

EVRELEME

MF, SS ve diğer deri kaynaklı KTHL'ların, daha geniş spektrumlu KTHL'in alt grupları olduğunun anlaşılmasından sonra, MFCG (*Mycosis Fungoides Cooperative Group*), UICC (*International Union Against Cancer*) ve *American Joint Committee on Cancer* tarafından desteklenen, TNM (tümör- lenf nodu- metastaz) sınıflaması baz alınarak KTHL sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflama ve evreleme sistemi *National Cancer Institute* (NCI) ve *Veteran's Administration* (VA) *Hospital* işbirliği ile düzenlenerek 1979 yılında yayınlanmıştır (Tablo.2-3) (27, 46-48). Günümüzde moleküler biyoloji, immünohistokimya ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve prognoz ile ilgili yeni bilgilerin oluşması ile MF ve SS' de yeni bir evreleme sistemine gerek duyulmuş; bu amaçla 2007 yılında ISCL/EORTC tarafından kutanöz T hücreli lenfoma evreleme sisteminde güncelleme yapılmıştır. Bu evreleme sisteminde deri lezyonları daha açık şekilde tanımlanmıştır. Yama ve plak lezyonlu hastalarda yaşam süresi açısından ve tedavi seçiminde farklılıklar oluştuğu için bunlar ayrı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4-6) (47, 48).

Tablo 2. MF için TNMB sınıflaması (27,46-48)

T (Deri)	
T0	Klinik ve histopatolojik olarak şüpheli lezyon
T1	Sınırlı yama/plak (Tüm deri yüzeyinin <%10)
T2	Yaygın yama/plak (Tüm deri yüzeyinin >%10)
T3	Tümör
T4	Eritrodermi
N (Lenf nodu)	
N0	Lenf nodu klinik olarak tutulmamış
N1	Lenf nodu büyümüş (reaktif/dermatopatik), histolojik tutulum yok
N2	Lenf nodu klinik olarak palpabl değil, histolojik tutulum var
N3	Lenf nodu büyümüş, histolojik tutulum var
M (İç organ)	
M0	İç organ tutulumu yok
M1	İç organ tutulumu var
B(Periferik kan)	
B0	Periferik kanda kayda değer atipik hücre (Sezary) yok (< %5)
B1	Periferik kanda atipik hücre (Sezary) var (> %5)

Tablo 3. MF için klinik evreleme (27, 46-48)

	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1-2	N1	M0
IIB	T3	N0-1	M0
III	T4	N0-1	M0
IVA	T1-4	N2-3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Tablo 4. MF ve SS’de güncel ISCL/EORTC sınıflaması (47, 48)

DERİ	
T1a	Sınırlı yama (Tüm deri yüzeyinin < %10)
T1b	Sınırlı plak±yama (Tüm deri yüzeyinin < %10)
T2a	Yaygın yama (Tüm deri yüzeyinin %10)
T2b	Yaygın plak±yama (Tüm deri yüzeyinin %10)
T3	≥1 cm bir veya daha çok sayıda tümör
T4	Eritrodermi (vücut tutulum oranı ≥ %80)
LENF NODU	
N0	Lenf nodu klinik olarak tutulmamış, biyopsiye gerek yok
N1	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş*; histopatoloji Dutch grade¶ 1 veya NCI §LN0-2
N1a	Klon negatif#
N1b	Klon pozitif#
N2	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histopatoloji Dutch grade¶ 2 veya NCI § LN3
N2a	Klon negatif#
N2b	Klon pozitif#
N3	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histopatoloji Dutch grade¶ 3-4 veya NCI § LN4
NX	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histolojik olarak doğrulanmamış
İÇ ORGAN	
M0	İç organ tutulumu yok
M1	İç organ tutulumu var (patolojik olarak doğrulanmış)
PERİFERİK KAN	
B0	Periferik kanda kayda değer atipik hücre (Sezary) yok (≤ %5)
B0a	Klon negatif#
B0b	Klon pozitif#
B1	Periferik kanda > %5 atipik lenfosit (Sezary hc), ancak hücre yoğunluğu B2’deki kadar değil
B1a	Klon negatif#
B1b	Klon pozitif#
B2	Yüksek kan tümör yükü: Sezary hücresi 1000/μL ve pozitif klon

*Fizik muayenede tespit edilen palpable lenf nodu;, sert, düzensiz, küme yapmış, fikse veya 1.5 cm’nin üzerinde servikal, supraklavikular, epitroklear, aksiller ve inguinal periferik lenf nodları

PCR ile saptanan bir T hücre klonu

¶ Dutch grade: MF ve SS’de lenf nodunun dört evreli histopatolojik sınıflaması

§ NCI: Uluslararası kanser enstitüsünün MF ve SS’de lenf nodunun histopatolojik sınıflaması

Tablo 5. MF ve SS’de lenf nodunun histopatolojik evrelemesi (47, 48)

Güncellenmiş ISCL/EORTC sınıflaması	Dutch sistem	National Cancer Institute (NCI) sınıflaması
N1	Grade 1: Dermatopatik lenfadenit (DL)	LN0: Atipik lenfosit yok LN1: Nadir ve izole atipik lenfositler LN2: Çok sayıda atipik lenfosit veya 3-6 hücre kümesi
N2	Grade 2: DL; MF erken tutulum (serebriform nükleuslar bulunur)	LN3: Atipik lenfosit kümeleri; nodal yapı korunmuş
N3	Grade 3: Lenf nodu yapısında kısmi silinme; çok sayıda serebriform hücre Grade 4: Tam silinme	LN4: Nodal yapı kısmi veya tam silinmiş

Tablo 6. MF ve SS’de güncellenmiş ISCL/EORTC evrelemesi (47, 48)

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

PROGNOZ

MF, beklenen yaşam süresi uzun, ileri evrelere (yama evresinden plak, tümör evresine geçişi) ve deri dışı yayılımı yılları bulan, göreceli olarak düşük malinite potansiyeli olan malin lenfoma grubundan bir hastalıktır (49). MF’nin klinik gidişi oldukça değişkendir. Hastalık sırasında her dönemdeki lezyonda herhangi zamanda spontan gerileme olabilir. EORTC serilerinde 5 yıllık yaşam %87 bulunmuştur. Yama veya plak evresindeki hastalarda median yaşam süresi 10 yıl veya daha uzundur. Deri veya deri dışı tümör evresi hastalarda ise 5 yıllık yaşam oranı % 50’nin altındadır.

Tedavinin planlanmasında ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktör hastalığın evresidir. Tümör oluşumu ile beraber deride yaygın tutulum, lenf nodu ve organ tutulumu, CD30+ büyük hücreli lenfoma transformasyonu, kalın plakların varlığı, β_2 mikroglobulin, LDH yüksekliği ve eozinofili varlığı kötü prognostik faktörlerdir (44, 48, 50).

Kim ve arkadaşlarının 525 hastayı değerlendirdiği bir çalışmada; düşük riskli grup: TNM evre IA, IB, IIA'da yaşam süresi ~ 12 yıl (Evre IA'da 5 yıllık yaşam şansı %100), orta dereceli risk grubu: TNM evre IIB, III, IVA1 yaşam süresi ~ 3 yıl, yüksek riskli grup: TNM evre IVA2, IVB yaşam süresi ~ < 2 yıl olarak tespit edilmiştir (51).

TEDAVİ

Tedavi; hastalığın evresine, hastanın genel durumuna, hastanın yaşına göre belirlenir. Hastalığın kontrolünde etkili ancak yaşam süresinin uzatılmasında bir etkisi yoktur. Tedavide amaç tümör yükünün azaltılması, semptomlarda gerileme sağlanması, yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bazı olgularda hedef tam iyileşme olabilir. Diğer agresif tümörlere kıyasla MF'de tam iyileşme elde edilemese bile hastalığı kontrol altında tutmak, enfeksiyona engel olmak, sistemik tedavi yan etkilerini önlemek iyi prognoz olarak değerlendirilebilir. Agresif yöntemlerle konservatif tedavi yöntemlerinin sağkalım oranlarının çok benzer olması tedavi yöntemlerinin yaşam beklentisini değiştirmedini göstermektedir. MF ideal tedavisinin düzenlenmesi için dermatolog, hematolog/onkolog ve radyasyon onkoloğu arasında yakın iletişim gerekmektedir (50).

3 tip tedavi protokolü vardır; Deriyi hedef alan tedaviler, sistemik tedavi, biyolojik ajan düzenleyiciler. Sinerjistik etkileri ve tek ajan toksitesini azaltmak amacıyla kombinasyon tedavileri önerilmektedir.

1. Deriyi Hedef Alan Tedaviler;

1.1.Topikal steroid

1.2.Topikal kemoterapi (nitrojen mustard ve karmustin)

1.3.Topikal retinoid (bexaroten)

1.4.Foto(kemo)terapi

- 1.5.Topikal İmiquimod
- 1.6.Radyoterapi
- 1.7.Fotodinamik tedavi
2. Sistemik kemoterapi
3. Biyolojik Yanıt Düzenleyiciler
 - A. İnterferonlar
 - B. Retinoidler
 - C. Denilökin Diftitoks (Dab3891l-2)
 - D. Ekstrakorporeal Fotoferez (EKF)
 - E. Vorinostat
4. Alemtuzumab
5. Allojenik Kemik İliği Nakli

FOTO(KEMO)TERAPİ

MF lezyonlarının daha çok kapalı güneş görmeyen bölgelerde gelişmesi UV ışınlarının MF gelişimini önleyici etkisi olduğunu düşündürmüştür (52). MF tedavisinde PUVA, dar-band ve geniş band UVB tedavileri kullanılmaktadır.

a.Psoralen plus UVA (320-400 nm); MF'in PUVA ile tedavisi ilk olarak 1976 yılında *Gilchrest* ve ark. tarafından uygulanmıştır (53). Psoralen (8-metoksipsoralen) UVA ile aktive olur ve etkisi 330-340 nm'de pik yapar. Aktive psoralen kovalent ve reversibl olarak DNA'ya bağlanır ve monofonksiyonel ve bifonksiyonel pirimidin baz oluşturur. Deri ya da yüzeysel kapillerler içerisindeki neoplastik T lenfositlerde mitotik inhibisyon, ölüm, bağışıklık yanıtında değişiklikler ya da mitokondri gibi hücre organellerinin hasarlanmasına neden olabilir (52, 54).

Daha infiltrate ve kalın plaklarda dermise infiltrate olabilmesi nedeniyle PUVA tedavisi tercih edilmelidir. Tedavi remisyon sağlanana kadar haftada 3-4 seans şeklinde başlanır, 3 ay ya da remisyon kadar devam edilir. Remisyon sonra doz azaltılarak kesilir. Tam remisyon oranı farklı çalışmalarda erken evre hastalarda

%62-88 oranında bildirilmiştir evre ilerledikçe bu oran düşmektedir. Cevap alınan hastaların %50'sinde 10 yıla kadar remisyona görülebilir (10, 52, 54-56).

PUVA tedavisi genellikle iyi tolere edilir ancak bulantı ve fotosensitivite gibi akut yan etkiler görülebilir. Kutanöz epitelyal malignite ve katarakt gelişebilir. Bu nedenle hastalar düzenli olarak dermatolojik ve göz muayenesinden geçmeli, tedavi süresince hastalar UV'den koruyucu gözlük kullanmalıdır.

b. UVB fototerapi;

UVB 1925'ten bu yana kullanılmaktadır. Psoriasisde DNA hasarına neden olarak keratinosit akümülyasyonunu durdurmaktadır. Bu nedenle MF'te deriyi infiltre eden T hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunu da durduracağı düşünülmüştür. UVB apoptozu indükler ve immün sistemi baskılar, langerhans hücrelerinin aktivasyonu, antijen sunma fonksiyonlarını, dendritik yapılarını bozar. Keratinositlerden IL-2, IL-6 ve TNF salınımını artırır (57).

UVB'nin enerjisi yüksek, dalga boyu kısadır. Bu nedenle derinin yüzeysel tabakalarına özellikle keratinosit ve langerhans hücrelerine etkilidir. Derin dermise penetre olamaz, yama dönemi için uygun bir tedavidir ancak plak evresindeki lezyonlar için yetersizdir. Başlangıçta doz deri tipi veya minimal eritem dozuna göre hesaplanarak haftada 3-5 seans şeklinde başlanır. Lezyonlar gerileyince doz azaltılarak tedavi kesilir. Tedavinin hızlı kesildiği hastalarda nükslerin daha kısa sürede geliştiği bildirilmiştir.

UVB genellikle iyi tolere edilir. Fototoksite, deride yaşlanma ve deri kanseri riskinde artışa yol açabilmektedir. Hastalar düzenli aralıklarla muayene edilmelidirler.

Dar-band UVB, geniş band UVB'den daha derine penetre olabilen, daha efektif fototerapidir. Ayrıca T hücre apoptozu üzerine etkisi geniş band UVB'den daha fazladır (58).

UVB fototerapisinin immunsisteme etkisi üç farklı yolla olmaktadır:

1. Çözünür mediatörler: Tip 1 (Th1) ve tip 2 (Th2) sitokinler üzerine etki eder. Doğal öldürücü hücre aktivitesi ile T hücre proliferasyonunu inhibe eder. TNF- α , nöropeptid- α , melanosit stimule edici hormon (MSH), prostoglandin (PG) E2 üzerine inhibe edici etkileri vardır. Antijen sunan hücrelerin yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır.

2. Hücre yüzey moleküllerinin inhibisyonu: Psoriaziste ICAM-1 salınımı artmıştır. UVB etkisi ile bu molekülün keratinositler tarafından salınımı azalmakta ve T hücre aktivasyonu engellenmektedir.

3. Apoptoz: Apoptoz ile epidermal ve dermal T hücrelerinin sayısı azalmaktadır. UVB etkisi ile geç apoptoz uyarılmaktadır. Dar-band UVB'nin geniş band UVB'ye göre apoptoz uyarıcı etkisi daha güçlüdür.

Dar-band UVB fototerapisi geniş band UVB fototerapisi ile benzer riskleri ve yan etkileri mevcuttur. Ancak irritasyon, pruritus ve eritemojenik etkisi daha azdır, dar-band UVB tedavisinde genellikle daha düşük kümülatif dozlara ulaşıldığı ve daha mutajenik olan 290-310 nm dalga boylarını içermediği için deri kanseri gelişimi riskinin daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Beş aylık dar-band UVB tedavisi ile tam remisyon oranı %71-75 olarak bildirilmiştir (59, 60). *Perez* ve ark. nın yaptığı çalışmada komplet remisyon %57, parsiyel cevap %35, tedaviye cevapsız vaka oranı ise %8 olarak tespit edilmiştir (57). Çeşitli çalışmalarda tedavi süresinin 2-14 ay arasında, remisyon süresinin ise 3 ila 26 ay arasında değiştiği bildirilmiştir (61-63). Dar-band UVB geniş banda göre daha etkili ama remisyon süresi daha kısadır (64).

Ponte ve ark.nın yaptığı PUVA ve dar-band UVB tedavilerini karşılaştıran çalışmada erken evre MF tedavisinde dar-band UVB'nin en az PUVA tedavisi kadar etkin bir tedavi ve tedavi sonrası relaps sürelerinin benzer olduğu gösterilmiştir (55).

Diederer ve ark. erken evre MF tanısı olan hastalarda dar-band UVB ve PUVA tedavilerini karşılaştırmışlar ve dar-band UVB tedavisi ile yama evresindeki hastaların %81'inde komplet remisyon, %19'unda parsiyel remisyon ve hastaların hiçbirinde progresyon görülmediğini, plak evresindeki hastalarda ise dar-band UVB tedavisi ile hiç yanıt alınmadığını göstermişler ve dar-band UVB'nin erken evre MF tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, dar-band UVB tedavisinin MF tedavisindeki etki mekanizmasının hala tam olarak anlaşılamadığı ancak çalışmalarla, langerhans hücrelerinin aktivasyon ve antijen sunum kapasitesinde azalma, keratinositlerden salınan IL-2 ve IL-6 düzeylerinde artışa neden olarak ve TNF- α seviyesini artırarak etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (52).

RETİNOİDLER

Retinoik asit reseptörüne (RAR) bağlanan (isotretinoin, asitretin, etretinate), retinoid X reseptörüne (RXR) bağlanan (bexaroten) olmak üzere iki tip retinoid vardır. Reseptöre bağlandıktan sonra bir takım genlerin üretimine neden olurlar ve apoptoz, tümör hücre proliferasyonunun, farklılaşmasının inhibisyonu ve antiinflamatuvar etki gösterirler (65).

Retinoidler; vitamin A analoglarıdır, isotretinoin, asitretin, etretinate 1980 yılından beri KTHL tedavisinde kullanılmaktadır. En çok asitretin kullanılmıştır (64). Asitretin etretinatın metabolitidir. Retinoidler immünomodulator ilaçlardır ve kanser kemoterapisinde kullanılan sitotoksik etkisi olmayan ajanlardır. MF’te bu etkilerini epitelyal hücreler üzerinden gösterirler ve deriyi infiltre eden mononükleer hücrelerin immünoregülasyonunu üstlenirler. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada yüksek miktarda vitamin A içeren besinlerin fazla alımı ile kanser gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Retinoidlerin avantajları; oral alınabilmeleri, immunsupresyon yapmamaları, antitümör cevabı artırarak immün fonksiyonu indüklemeleri, malin T hücrelerinin apoptozunu uyarmalarıdır (66).

Asitretin 25-50 mg/gün, isotretinoin 1mg/kg/gün, Etretinat 0.5-0.7 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Bunlar PUVA, IFN- α ve kemoterapi ile kombine edildiklerinde tedaviye yanıt oranı %5-65 oranındadır (48). *Molin* ve ark. nın yaptığı çalışmada etretinat ve isotretinoin tedavileri karşılaştırılmış ve komplet ve parsiyel remisyon sonuçları benzer bulunmuştur (67).

Retinoik asitler fas reseptörünü uyararak doğrudan caspase 8’i aktive ederek caspase kaskadını başlatır ve T hücre apoptozunu sağlarlar.

Kessler ve ark. isotretinoin tedavisi verdikleri yaygın MF lezyonları olan hastaların %44’ünde belirgin klinik iyileşme, %24’ünde bir miktar iyileşme tespit etmişlerdir (68). Lenfoid malinensi tanısı olan ve tedavide IFN- α ile isotretinoinin kombine edildiği bir çalışmada %11.3 hastada tam remisyon, %27.3 hastada parsiyel remisyon gözlenmiştir (69). Retinoidler PUVA ile kombine edildiğinde tedaviye yanıt tek başına PUVA tedavisi ile benzer bulunmuştur, ancak tedavi daha kısa süreli olduğundan alınan kümülatif UVA dozu azalmaktadır.

Retinoidler teratojeniktir. En sık yan etkisi deri ve mukozalarda kuruluk, trigliserid yüksekliğidir.

Bexaroten (rexinoid) 1999 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış bir RXR retinoididir. Dozu 150-300 mg/gün arasında ancak optimal doz 300mg/m²/gün dür.

Tablo.7 Evrelere Göre Tedavi Şemaları (48)

EVRE IA-IIA	Birinci Basamak Tedavi	Topikal ya da intralezyonel kortikosteroid PUVA ya da UVB Fototerapi+IFN- α Fototerapi+Retinoidler Radyoterapi Topikal kemoterapi (nitrojen mustard, karmustin) Topikal imiquimod Fotodinamik tedavi
	İkinci Basamak Tedavi	Retinoidler ve Rexinoidler Düşük doz oral Mtx HDACİ Denileukin diftitox
EVRE IIB	Birinci Basamak	IFN- α TSEB ve yüzeysel X radyasyon PUVA
	İkinci Basamak	Bexaroten Vorinostat Denileukin diftitox Kemoterapi
EVRE III ve IVA	Birinci Basamak	EKF IFN- α PUVA+IFN- α MTX
	İkinci Basamak	Bexaroten Vorinostat Deunileukin diftitox Alemtuzumab Kemoterapi
EVRE IVA-IVB		Kemoterapi TSEB ve/veya X radyasyon Bexaroten Denileukin diftitox IFN- α Alemtuzumab Vorinostat Düşük doz MTX

KOMBİNE TEDAVİLER

1.Deriye yönelik+Sistemik tedavi;

- Fototerapi+Retinoid

- Fototerapi+IFN
- Fototerapi+Fotoferez
- TSEB+Fotoferez

2.Sistemik+Sistemik;

- Retinoid+IFN
- Bexaroten+denileukin diftitox
- Fotoferez+Retinoid
- Fotoferez+IFN
- Fotoferez+Retinoid+IFN

Tablo.8 MF Tedavisinde Kullanılan Yeni İlaçlar

İLAC	TİCARİ İSMİ	ÖZELLİK
HDACi	Romidepsin Panobinostat Belinostat	Yapılan çalışmalarda Vorinostat ile benzer
Monoklonal antikorlar	Zanolimumab Alemtuzumab	%40-50 oranında ancak kısa süreli yanıt gözlenmiş
Pürin nükleozid fosforilaz inhibitörü	Forodezin	%30 yanıt uzun süreli yanıt gözlenmiş
Proteazom inhibitörleri	Bortezomib	
İMİDs (immunmodulator)	Lenalidomid	
Sitozin fosfat guanozin oligodeoksinükleotid (CpG-ODN)	PF-3512676	Toll like resptör 9'u aktive eder
Retinoid	Tazaroten	Yeni sentetik retinoid
Füzyon toksini	Anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)	
Antifolat	Pralatreksat	

APOPİTOZ

Her hücre, doğar, çoğalır, farklılaşır ve ölür. Bütün bu olaylar doğal bir denge halinde sürer gider. Apopitoz canlılığını sürdüren dokunun içinde tek tek hücrelerin ortadan kaldırıldığı aktif ve programlanmış bir hücre ölüm şeklidir. Doku homeostazisi yani yeniden yapım ve yıkımın bir düzen içinde oluşu, apopitoz/proliferasyon dengesinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır. Son yıllarda, bu dengenin bozulmasının birçok önemli hastalığın patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Örneğin; artmış proliferasyon ve azalmış apopitozun karsinogenezisde rol oynadığı düşünülmektedir. Apopitoz, hücrenin yaşam çemberi boyunca yapım-yıkım dengesinin sürdürülmesini sağlar. (70).

Apopitoz embriyogenez aşamasında istenmeyen dokuların ortadan kaldırılmasında ve dokunun yeniden şekillendirilmesinde; daha sonraki yıllarda gelişim, homeostazın sağlanması ve yaşlanmada, tüm yaşam süreci boyunca hasar görmüş, transformasyona uğramış, enfektif dokunun ve yaşam süresini doldurmuş sağlıklı dokunun çevreye zarar vermeden elimine edilmesinde fonksiyon gören programlanmış hücre ölümüdür (71). Erişkin bir insanda günde 50-70 milyon hücre apopitoza uğramaktadır. Bazı hücreler yıllarca yaşarken bir kısmı sadece birkaç saat yaşarlar (72).

Apopitoz fizyolojik koşullarda veya bazen patolojik koşullarda gözlenen programlı hücre ölümü, nekroz her zaman patolojik koşullarda hücre hasarı sonucu ortaya çıkan ölüm şeklidir (Tablo.9).

Tablo.9 Apopitoz İle Nekroz Arasındaki Farklar (72)

Özellik	Nekroz	Apopitoz
Dağılım	Komşu hücre grupları	Dokuda tek tek hücreler
Nedenler	Her zaman patolojik	Fizyolojik / patolojik
Eksüdatif yangı	Genellikle var	Yok, ± hücrel immünitede
Işık mikroskopi	Bazofili, piknoz, karyoreksis, karyolizis	Kresentik görünüm, eozinofilik partikül
Elektron mikroskopi	Hücrede şişme, membranda yırtılma, kromatinde erime, kayıp	Volüm kaybı, apopitotik cisimcikler
Fagositoz	Mononükleer hücreler	Fagositik hücreler ve komşu
Mekanizma	Kimyasal ya da yapısal parçalanma	Makromolekül sentezini gerektiren aktif hücrel yıkım

Dokularda ve vücut sıvılarında apopitozun saptanması fizyolojik ve patolojik süreçlerin tanı ve takibinde büyük önem taşımaktadır.

Apopitozun varlığı; sitoplazmik değişikliklerin saptanması (örneğin kaspaz aktivitesinin, hücreye kalsiyum akışının veya mitokondri disfonksiyonunun ölçülmesi), membran değişikliklerinin belirlenmesi (membran geçirgenliğinin değişmesi), apopitozde görevli çeşitli proteinlerin kanda veya dokuda düzeyinin ölçülmesi (bcl-2/bax oranı), DNA parçalanmasının çeşitli özel immünohistokimyasal boyalarla saptanması yollarıyla gösterilir. Bütün bu yöntemler içinde en sık rastlanan yöntemler, DNA'daki değişikliklere dayalı olan; DNA agaroz jel elektroforezi ve TUNEL (terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP nick end labeling) boyası ile formalinde fikse edilmiş materyalde yapılan mikroskopik incelemedir. Son dönemde kullanılan önemli ve güvenilir bir başka metod ise Annexin-V boyası uygulaması ve ELISA'dır (72, 73).

Apopitozun genetik mekanizması ilk kez *Caenorhabditis elegans* isimli nematodun gelişim aşamalarında belirlenmiştir. *C. elegans*'ın gelişim sürecinde 1090 somatik hücre oluşmaktadır; fakat bunlardan 131 hücre ölmektedir. Bu programlı hücre ölümünü gerçekleştiren genler, araştırmacılar tarafından ced-3, ced-4 ve ced -9 olarak tanımlanmıştır. ced-3 ve ced-4 genlerinden biri ya da her ikisi de mutasyona uğradığı zaman bu 131 hücre yaşamaya devam etmektedir. Ced-9'un insandaki homologu olan bcl-2 proto-onkojen gen ailesi ise apopitozu durdurmaktadır (72).

Hücre apopitoza nasıl karar verir?

1. Pozitif uyarıların kesilmesi
2. Negatif uyarıların alınması
 - a. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan moleküller
 - b. TNF
 - c. Lenfotoksin
 - d. Fas ligandı (fasL)
 - e. DNA hasarına neden olan faktörler
 - f. UV
 - g. X ışınları
 - h. Kemoterapi ajanları
 - i. Serbest radikaller

APOPİTOZ MEKANİZMALARI

Programlı hücre ölümünde birbirini izleyen basamakların neler olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Apopitozun Fazları;

1. Uyarılma fazı

i) Hücre içinden veya dışından gelen ölüm sinyalinin alınması

2. İşlem fazı

i) Proteazların (kaspazlar) aktivasyonu

ii) Aktifleşen kaspazların hedef proteinleri yıkması, hücre içi yapısal ve biyokimyasal değişimler

iii) Apoptotik cisimlerin oluşumu

3. Ortadan kaldırılma fazı

i) Apoptotik cisimlerin fagositozu

APOPİTOZ VE DERİ

Apoptoz birçok inflamatuvar deri hastalığının patogeneğinde rol oynadığı gibi sağlıklı deride homeostaz mekanizmaları için de gereklidir. Apoptotik keratinositler histopatolojik olarak diskeratotik hücreler, "civatte cisimciği", koyu hücreler, "sunburn hücreler", colloid cisimcikleri ve satellit hücre nekrozu olarak adlandırılır. Bu hücreler, belirgin eozinofilik sitoplazmanın düzensiz ve prematür keratinizasyonu temsil ettiği düşünülerek, geçmişte yanlış bir şekilde diskeratotik olarak nitelendirilmişlerdir. Aslında bu hücrelerdeki diskeratotik morfoloji, apoptozun kondensasyon safhasına ikincil olarak ortaya çıkar. Ayrıca apoptotik hücreler mükemmel bir şekilde fagosit edilmektedir. Bu durum, ultraviolele maruz kalan hücrelerde açıkça görülmektedir. İlk 24 saatte görülen güneş yanığı hücrelerinden 72. saatte eser kalmaz. Bu hızlı hücre kaybı deskuamasyon ile değil apoptoz aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Keratinositlerin apoptozunu sağlayan çeşitli mekanizmalar vardır. Birincisi fas L ekspresyon eden aktif T lenfositler, keratinositlerin yüzeyinde bulunan fas ekspresyonu ile etkileşmesi sonucu apoptoz meydana gelir. İkincisi; granzyme adı verilen perforin ve çeşitli serin proteazları içeren granüllerin salınması ile apoptoz uyarılır.

CD8+ sitotoksik T lenfositler ve NK hücreler perforin/granzim ve fas/fas L yolunu kullanırken, T helper CD4 hücreleri ise fas/fas L yolunu tercih ederler. Ayrıca mast hücrelerinin salgıladığı TNF, keratinosit apoptozu için stimulus oluşturur. Son yıllarda insan epidermal keratinositlerinin granzim B, perforin ve fas L oluşturduğu ve bunların invaziv patojenlere ve immun aracılı hasara karşı epidermisi koruduğu ileri sürülmüştür.

APOPTOZİS VE ONKOGENEZ

Fizyolojik şartlarda antijenik uyarı sonrası aktif T lenfositlerinin çoğu apoptoz ile yok olur, bu durum T hücre aracılı aşırı doku hasarını önlemek için gereklidir (21). MF'de apoptoz mekanizmasında bozukluk olduğu, bunun sonucunda T lenfositlerinin deride biriktiği düşünülmektedir. MF'de apoptoz direncine yol açan faktörlerden birisi CD4+, CD45RO+ T hücrelerinin genetik olarak apoptoza dirençli olması ve özellikle ileri dönemlerde fas mutasyonları sonucu salınımının önemli ölçüde azalmasıyla MF hücrelerinin fas aracılı apoptozdan korunmasıdır. Apoptoz direnci MF hücrelerinin sürekli çoğalmasına, antitümör cevabın inhibisyonuna ve tedaviye yanıtın azalmasına yol açar (21).

Ni ve ark. nın yaptığı bir çalışmada keratinosit apoptozu MF'li hastaların hem normal hem de lezyonal deri biyopsilerinde saptanmıştır bu da MF lezyonlarında görülen atrofiyi açıklamaktadır. Etkilenmemiş alanda apoptozun bulunması MF için spesifiktir. Darier hastalığı, pitriyazis rubra pilaris ve psöriazis gibi proliferasyon artışı ile giden diğer hastalıklarda etkilenmeyen alanlarda keratinosit apoptozu normal bulunmuştur (74). Bcl-2 ve fas (CD95) bu sürecin en önemli iki parametresidir.

Fas ligand TNF ailesine ait tip II transmembran proteindir ve reseptörü olan fas (CD95, APO-1) TNF reseptör ailesinden tip I transmembran proteindir ve T hücre homeostazında esansiyel bir role sahiptir. Fas/fas ligand sistemi neoplastik CD4+ T hücre birikmesini, CD8+ T hücrelerinin apoptozunu kolaylaştıran yolda önemli bir basamaktır. Fas ligand aktif T hücrelerinde bulunan sitotoksik bir proteindir. Primer fonksiyonu aktive T hücrelerinin seleksiyon ve klonal delesyonunu sağlamak ve T hücrelerinin kalsiyumdan bağımsız yolla hedef hücreyi öldürmesidir. T hücrelerde aktivasyon sırasında fas ligand ekspresyonu artar ve hücre yüzeyine çıkar. Fas ligand

aynı hücre üzerinde fas ile bağlanır. Fas ligandın fas reseptörüne bağlanması ile fas reseptörünün hücre içinde bulunan parçası, fas adaptör proteinle (FADD- Fas adapter protein with a death domain) birleşerek ölüm başlatan sinyal kompleksini (death inducing signal complex - DISC) oluşturur. Bu da prokaspaz 8 in aktifleşmesini sağlar. Bu ligandın T hücreleri membranında bulunan fas reseptörüne bağlanmasıyla, immün reaksiyonla aktive olmuş ve görevlerini tamamlamış olan lenfositlerin apoptoz ile yok edilmeleri sağlanmış olur.

Bcl-2 kemoterapi, radyasyon ve ısı şoku gibi birçok uyararla tetiklenen ve apoptozun etkin bir baskılayıcısı olan geniş bir protein ailesinin üyesidir. Bcl-2 geni dış mitokondriyal zar da yer alan 25kDa ağırlıkta ve 18. kromozomda lokalize olan antiapoptotik bir proto-onkogendir. Bcl-2'nin deride bazal keratinositlerde salınımı olurken suprabazal keratinositlerde bu durum gözlenmez. Bcl-2 hücre çoğalmasını uyarır ancak aktif olarak proliferen hücrelerin canlılığının devamını ve hücrelerin apoptotik uyarıdan korunmalarını sağlar. Bcl-2 hem apoptozu doğrudan baskılar hem de bcl-2'nin apoptozunu suprese eden proteinlerin ekspresyonlarını artırır. Bcl-2 eksprese eden periferik T hücrelerinin S fazına geçişinin geciktiği ve daha az IL-2 ürettiği bildirilmiştir. MF'li hastalarda malin hücreler sitotoksik granzim B proteini eksprese ederler. Tersine aşırı eksprese edilmiş bcl-2 hem granzim proteini hem fas ligand yolunu inhibe etmektedir (75).

Hücrede DNA hasarı olduğunda aktive olan genlerden en önemlisi de p53 genidir. p53 geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir edebilirlerse hücre siklusundaki blok kalkar. Tamir başarılı olamazsa p53 geni, bcl-2 ailesinin üyelerinden biri olan proapoptotik bax proteinini aktive eder ve mitokondri aracılı apoptoz başlar ve DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılır. Bir hücrede hücre içi bcl-2/bax oranı hücrenin apoptoza gidip gitmeyeceğine karar vermede son derecede önemlidir. Eğer bax fazla ise hücre apoptoza gidecek, bcl-2 fazla ise apoptoz inhibe olacaktır. Kemoterapötik ajanlar ve radyasyonun neden olduğu DNA hasarı p53 proteini veya p53 transkripsiyonel aktivitesinin artmasına neden olur. p53 proteini bax gen ekspresyonunu artırırken, bcl-2 gen ekspresyonunu azaltır. Sonuçta bcl-2/bax protein oranı azalır ve hücreler hücre-ölüm uyarımına daha duyarlı hale gelir. p53 tüm hücrelerde bcl-2 ve bax gen ekspresyonunun dominant regülatörüdür.

STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) ailesi geç sitoplazmik transkripsiyon faktörleridir. Sitokin, growth faktör ve diğ er polipeptidlere normal hücre sel cevabı düzenlerler. STAT ailesinin aktivasyonu ile sitokin ve growth faktörün indüklediğ i proliferasyon, farklılaş ma, yaş amın devamı ve inflamasyon gibi sellüler ve biyolojik iş lemler gerçekleştirilir. Memelilerde STAT 1, 2, 3, 4, 5a, 5b ve 6 olmak üzere yedi üyesi tanımlanmıştır. Kanser etyopatogenezinde en çok suçlanan STAT-3 ve STAT-5'tir. STAT-3 aktivasyonu çok sayıda sitokin salınımına yol açarak, hücre bölünmesi, yaş amı ve sitokin üretimi gibi hücre siklusunun birçok basamağ ını düzenlerler. Sağ lıklı kişilerde STAT-3 aktivasyonu hızlı, geç ici ve birçok aş amada sıkı kontrol altındadır. Ancak kontrol edilemediğ inde çeş itli solid veya hematolojik tümörlerin kaynağ ını oluşturmaktadır. STAT-3; IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10 ve IL-15, intrasellüler tirozin kinaz (ör: src, abl) gibi birçok intrasellüler ve ekstrasellüler sinyal tarafından stimüle edilmektedir. Fosforilasyon ile aktive edildikten sonra STAT-3 proteini kopyalanır ve sitoplazmadan nukleusa geç erek DNA dizisindeki spesifik yerine bağ lanır ve gen ekspresyonunu düzenler. STAT-3 aktivasyonu ile hücre proliferasyonunu uyararak ve apoptozu önleyerek solid tümör ve hematolojik malignitelerin geliş imine katkıda bulunur. Kutanöz T hücreli lenfomalar'ın malin transformasyonuna da bu şekilde katkıda bulunmaktadır. STAT-3, VEGF (vasküler endotelial growth faktör) salınımını artırarak anjiogenezise yol açar (76, 77).

Galectinler, β -galaktozidaza affinite gösteren lektinlerdir (lektinler; ş ekerlere spesifik olarak bağ lanabilen protein ya da glikoprotein yapıdaki maddelerdir). Galectinler ekstrasellüler olarak çeş itli immün hücrelerin yüzey glikanlarına iki ya da daha çoklu bağ larla bağ lanırlar ve çeş itli etkiler ortaya çıkarırlar. Bunlar arasında; hücre büyümesi ve farklılaş ması, sitokin ve mediyatör üretimi, hücre adezyonu, apoptoz ve kemoatraksiyon ve migrasyonu bulunmaktadır. Galectinler bazen sitoplazmik veya nukleer proteinlere bağ lanarak, protein-protein etkileş imi yoluyla, intrasellüler sinyal etkileş iminin düzenlenmesi yoluyla etki göstermektedirler. Böylece Galectinlerin bazıları proapoptotik bazıları antiapoptotik etki göstermektedirler (78). Galectin ailesinin 15 üyesi tanımlanmıştır ancak hücre siklusunda en sık Galectin 1-2-3-7-8-9 ve 12 apoptozda önem kazanmaktadır (79).

GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2006 - Mart 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Patoloji Anabilim Dallarında yürütülmüştür.

ÇALIŞMA PLANI

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje numarası TT-06-34 ve Etik Kurul Onay numarası 01/181) desteklendi. Hastalara uygulanacak tetkiklerin, girişimlerin ve tedavilerin etkileri ile yan etkileri hakkında bilgi verildi ve hastalardan yazılı onam formu alındı (Ek Tablo 1).

HASTALARIN SEÇİMİ

Klinik ve histopatolojik olarak MF yama evresi tanısı alan 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı ve tedavi öncesi ve sonrasında lezyon boyutları ve semptom şiddetleri değerlendirildi. Birinci gruba haftada üç gün olmak üzere dar-band UVB (Cosmedico GP-42, Medizintechnik, Germany) 0.005 joule/cm² dozunda başlandı ve her üç seansta bir %30 oranında doz artırılarak tedavi toplam 30 seansa tamamlandı. İkinci gruba da haftada üç gün olmak üzere dar-band UVB aynı dozda toplam 30 seans + 0.5 mg/kg/gün izotretinoin oral olarak verildi. Eritem ve bül gelişen hastaların tedavilerine şikayetleri kayboluncaya kadar ara verildikten sonra tekrar başlanan tedavi dozu son seanstan bir önceki seans dozuna ayarlandı. Hastalar 30 seans dar-band UVB tedavisi sonrası dermatolojik muayenelerinde klinik belirti ve semptom şiddetinde her bir parametre için 0-8 arasında rakamlar verilerek bu

değerlerin toplamı alındı, lezyon büyüklüğü için 0-18 arasında değerler verilerek tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası deri biyopsileri alındı. Patolojik incelemelerde tedavi öncesi ve sonrasında hasta gruplarından alınan biyopsiler hematoksilin-eozin'le incelenip daha sonra malin lenfoid hücrelerde immünohistokimyasal olarak fas, fas-ligand, bcl-2, bax, galectin-3, STAT-3 ekspresyonları değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında geniş açılı dijital fotoğraf makinesi ile lezyonları görüntüledi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler ve her iki grup arasındaki değerler, hem klinik iyileşme hem de apoptozla ilişkili moleküller açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, hastalık süresi, aile hikayesi, ilaç öyküsü, varsa diğer hastalıkları kaydedildi. Hastaların tam bir dermatolojik ve fizik muayeneleri yapıldı. MF olgularının değerlendirilmesinde ve evreleme için deri, lenf nodu, periferik kan ve iç organlar incelendi. Etkilenen vücut yüzeyi toplam cm² olarak hesaplandı, deri biyopsisinden 2 hafta önce tüm tedaviler kesildi. Deri biyopsileri ile rutin histopatoloji ve immunfenotipleme yapılarak tanıları doğrulandı.

Periferik kanda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum trigliserit, kolesterol, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), LDH, Beta-2 mikroglobulin (β -2 MG), periferik yayma ve akım sitometrik olarak lenfosit alt grupları ölçüldü. Lenf nodu tutulumu için her hastaya palpasyon ve ultrasonografik inceleme yapıldı. Bu yöntemlerle lenfadenopati saptanan hastalara bilgisayarlı tomografi ve eksizyonel biyopsisi yapıldı.

Tüm hastaların TNM klasifikasyonu ile evrelendirmeleri yapıldı. Uygulanan tedaviler ile klinik, histopatolojik ve laboratuvar olarak hastanın deri lezyonlarında tam kaybolma, gösterilebilir lenf nodu, periferik kan ve iç organ tutulumu olmadığı zaman hastalar remisyonda olarak kabul edildi.²

Hastalardan tedavi öncesi lezyonlu bölgeden, tedavi sonrası önceki biyopsi alanına yakın bir bölgeden olmak üzere toplam iki kez deri biyopsisi alındı. Biyopside, %2 *prilocaine* ile lokal anestezi uygulandıktan sonra iğ biyopsi yöntemiyle 1x0.5 cm'lik doku örnekleri alındı. Alınan biyopsi örnekleri %10 formol içerisinde patoloji

laboratuvarına gönderilerek parafin bloklar halinde hazırlandı ve çalışma gününe kadar parafin bloklarda muhafaza edildi.

YÖNTEM

Doku örnekleri makroskopik olarak değerlendirildikten sonra kasetlere alınarak doku takip cihazına (OTOTEKNETOM, Leica) konuldu. Formaldehit içerisinde 37°C'de 2 saat bekletilen örnekler derecesi giderek artan oranlarda birer saat alkolden geçirildi. Ksilolde 4.5 saat ve parafinde 3 saat bekleyen örnekler cihazdan alınarak parafin blok haline getirildi. Buzdolabında 30 dakika dondurulduktan sonra hazırlanan 5 mikronluk kesitler, yapıştırıcı madde olarak poli-L-lizin ile kaplanmış lamalar üzerine alındı. Kesitler 60°C'de etüvde 1 saat bekletildikten sonra, ksilol ve derecesi giderek azalan oranlarda alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Kesitler 1/10 distile su ile sulandırılmış sitrat buffer'da 20 dakika kaynatıldı. Spesifik olmayan boyamaları ve zemin boyamasını en aza indirmek için bütün preparatlara 10 dakika süreyle %3'lük H₂O₂ uygulandı. On dakika tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda yıkandı. Primer antikor olarak tavşan poliklonal antikor olan kullanıma hazır fas (CD95) Ab-4 (Labvision Corporation Neomarkers), tavşan monoklonal antikor olan kullanıma hazır fas ligand (Labvision Corporation NeoMarkers), fare monoklonal antikor olan kullanıma hazır bax (Labvision Corporation Neomarkers), fare monoklonal antikor olan kullanıma hazır bcl-2 (Labvision Corporation Neomarkers), fare monoklonal antikor olan kullanıma hazır galectin-3 (B2C10):sc-3270 (Santa Cruz Biotechnology,inc.), STAT-3 (NeoMarkers Fremont, CA) kullanıldı. İşlemlerin hepsi oda ısısında ve kesitlerin kurumaması için nemli ortamda yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyamaya şu şekilde devam edildi:

- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika streptavidin peroksidaz konjugatı uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika DAB kromojen uygulandı.

- On dakika deiyonize su ile yıkandı.
- Beş dakika Mayer'in hematoksileni ile zıt boya yapıldı.
- Beş dakika distile su ile yıkandı.
- Derecesi giderek artan alkollerden geçirilerek ksilolde bekletildi. Kapatma solüsyonu ile kapatıldı.

Pozitif kontrol olarak fas için ince bağırsak dokusu, fas ligand için prostat dokusu, bax için Hodgkin lenfoma dokusu, bcl-2 için tonsil dokusu, galectin-3 için tiroid dokusu, STAT-3 için meme kanseri dokusu kullanıldı.

Hazırlanan kesitler önce ışık mikroskobunda değerlendirildi. İmmünohistokimyasal değerlendirmede bax ve bcl-2 için keratinositlerin ve lenfositlerin sitoplazmik boyanmaları dikkate alındı. Mikroskobik incelemede hiç boyanmayan hücreler negatif olarak değerlendirildi. bcl-2 ve bax için hastaların tedavi öncesi ve sonrası doku örneklerinde tüm sahalar incelendi. Ortalama 10 küçük büyütme sahasında pozitif olarak boyanan alanlar değerlendirildi.

Pozitif boyanma gösteren alanların değerlendirilmesinde aşağıdaki skorlama kullanıldı:

Pozitif boyanma	Skor
%0	(-)
%1-25	(+)
%26-50	(++)
%51-100	(+++)

Boyanan lenfositlerin boyanma şiddetleri ise; boyanma yok, zayıf, orta ve şiddetli boyanma olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrasında epidermal lenfosit varlığı ise; epidermal lenfosit yok, az sayıda epidermal lenfosit var, epidermal lenfosit var şeklinde değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta cinsiyetlerinin karşılaştırılmasında Chi-Square testi, hastaların yaşı ve hastalık sürelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastalarda her bir

tedavi grubunda kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası fas, fas ligand, bax, bcl-2, STAT-3 ve galectin-3 boyanma düzeyleri karşılaştırılmasında Wilcoxon signed ranks test kullanıldı. Dar-band UVB ile izotretinoin + dar-band UVB tedavi gruplarının fas, fas ligand, bax, bcl-2, STAT-3 ve galectin-3 boyanma düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Her iki tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası semptom şiddeti ve lezyon büyüklüklerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon signed ranks test kullanıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası semptom şiddeti ve lezyon büyüklüklerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlarda bulunan p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 10'una dar-band UVB, 11'ine dar-band UVB + izotretinoin tedavisi uygulandı. Tedavi gruplarındaki hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.827$, Tablo 10).

Çalışmaya alınan hastaların 9'u (% 42.9) kadın, 12'si (% 57.1) erkekti. Cinsiyet açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.291$, $p=0.130$, Tablo 10). Yaş ortalaması tüm hastalarda 48.33 ± 12.39 yıl, dar-band UVB grubunda 50.00 ± 12.15 yıl, dar-band UVB + izotretinoin grubunda 46.81 ± 12.99 yıl idi. Yaş açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.672$, Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Hasta grubu	Dar-band UVB grubu	Dar-band UVB + izotretinoin grubu	p
Hasta sayısı	21	10	11	0.827
Erkek /Kadın	12/9	4/6	8/3	0.130
Yaş (ortalama\pmSS*) (yıl)	48.33 ± 12.39	50.00 ± 12.15	46.81 ± 12.99	0.672

*SS: Standart sapma

Hastalık süresi dar-band UVB grubunda ortalama 8.89 ± 7.28 yıl ve dar-band UVB + izotretinoin grubunda 4.60 ± 3.93 yıl idi. Her iki tedavi grubu arasında hastalık süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.216$, Tablo 11).

Tablo 11: Hastalık sürelerinin karşılaştırılması

	Dar-band UVB	Dar-band UVB + izotretinoin	P
Hastalık süresi (ortalama \pm SS) (yıl)	8.89 \pm 7.28	4.60 \pm 3.93	0.21
Minimum-maksimum (yıl)	0.16-12	0.08-20	

Hastaların 8'i Evre IA, 9'u Evre IB, 4'ü Evre IIA'da idi. Evre IA hastaların 6'sı dar-band UVB, 2'si dar-band UVB + izotretinoin, Evre IB hastaların 2'si dar-band UVB, 7'si dar-band UVB + izotretinoin, Evre IIA hastaların 2'si dar-band UVB, 2'si dar-band UVB + izotretinoin tedavisi aldı (Tablo 12).

Tablo 12: Evrelere göre tedavi şemaları

	Dar-band UVB n=10	Dar-band UVB + izotretinoin n=11	Toplam n=21
EVRE IA	6	2	8
EVRE IB	2	7	9
EVRE IIA	2	2	4
Toplam	10	11	21

Semptom şiddeti dar-band UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi 12.50 ± 6.16 , tedavi sonrası 5.40 ± 4.97 ve dar-band UVB + izotretinoin grubundaki hastalarda tedavi öncesi 16.90 ± 4.50 tedavi sonrası 5.18 ± 4.42 idi. Dar-band UVB grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom şiddetleri arasında ve dar-band UVB + izotretinoin grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p < 0,009$ ve $p < 0,003$). Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi semptom şiddetleri yüksek iken tedavi sonrası semptom şiddetlerinde belirgin bir azalma görüldü. Her iki tedavi grubundaki hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom şiddetleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası semptom şiddetleri açısından dar-band UVB ve dar-band UVB + izotretinoin grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p = 0.09$ ve $p = 0,91$ Tablo 13).

Tablo 13: Tedavi grupları arasında ve grupların tedavi öncesi ve sonrası semptom şiddeti karşılaştırılması

	Semptom şiddeti Ortalama±SS		P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Dar-band UVB	12.50±6.16	5.40±4.97	0,009
Dar-band UVB + izotretinoin	16.90±4.50	5.18±4.42	0,003
P	0,09	0,91	

Lezyon büyüklüğü dar-band UVB grubundaki hastalarda tedavi öncesi 10.80±6.01, tedavi sonrası 6.70±6.54 ve dar-band UVB+izotretinoin grubundaki hastalarda tedavi öncesi 14.63±2.54, tedavi sonrası 7.90±6.04 idi. Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi lezyon büyüklüğü yüksek iken tedavi sonrası lezyon büyüklüğünde belirgin bir azalma görüldü. Dar-band UVB grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyon büyüklüğü arasında ve dar-band UVB+izotretinoin grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyon büyüklüğü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p= 0.007 ve p=0.012, Tablo 14). Her iki tedavi grubu arasındaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyon büyüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.20, p=0.43, Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi grupları arasında ve grupların tedavi öncesi ve sonrası lezyon büyüklüğü karşılaştırılması

	Lezyon büyüklüğü		P
	Tedavi öncesi Ortalama±SS	Tedavi sonrası Ortalama±SS	
Dar-band UVB	10.80±6.01	6.70±6.54	0.007
Dar-band UVB + izotretinoin	14.63±2.54	7.90±6.04	0.012
P	0.20	0.43	

Darband UVB+izotretinoin grubunda tedaviye klinik yanıtın Dar-band UVB'den daha önce başladığı gözlemlendi. Bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.005).

Her iki gruptaki hastalarda da tedavi öncesi ve sonrası bakılan trigliserit, kolesterol, AST, ALT, ESH değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrasında ve tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Dar-band UVB grubunda tedavi öncesi ve sonrası bcl-2 epidermal boyanma şiddeti arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.04, Tablo 17). Bcl-2 epidermal boyanmanın yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal lenfosit varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05 Tablo 17). Ayrıca, fas, fas-ligand, bax, STAT-3, galectin-3 ile epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal lenfosit varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasında arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05, Tablo 15,17,19.20).

Dar-band UVB + izotretinoin grubunda fas, fas-ligand, bax, bcl-2, STAT-3, galectin-3 ile epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal lenfosit varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05, Tablo16-20).

Tablo 15. Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası fas boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	Dar-band UVB		p	İzotretinoin + dar-band UVB		p
	Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)		Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)	
Fas epidermal şiddet	2.2 (1-2)	2.2 (1- 3)	0.99	2.0 (1-3)	2.4 (1-3)	0.23
Fas epidermal yaygınlık	2.1 (1-3)	2.0 (1-3)	0.74	2.1 (1-3)	2.0 (1-3)	0.58
Fas lenfosit şiddet	2.2 (1-3)	2.1 (1-3)	0.76	2.4 (1-3)	2.2 (1-3)	0.52
Fas lenfosit yaygınlık	2.4 (1-3)	2.0 (1-3)	0.34	2.3 (1-3)	1.9 (1-3)	0.09
Fas epidermal lenfosit	1.0 (1-1)	0.9 (0-2)	0.70	1.0 (2-2)	1.0 (0-2)	0.99

Tö: Tedavi öncesi Ts: Tedavi sonrası

Med: Median

Min:Minimum

Max: Maksimum

Tablo 16. Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası fas ligand boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	Dar-band UVB		P	İzotretinoin+ dar-band UVB		P
	Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)		Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)	
Fas ligand epidermal şiddet	2.7 (3-3)	2.7 (1-3)	0.99	2.6 (2-3)	2.7 (2-3)	0.65
Fas ligand epidermal yaygınlık	3.0 (3-3)	3.0 (3-3)	0.99	3.0 (3-3)	3.0 (3-3)	0.99
Fas ligand lenfosit şiddet	1.7 (1-3)	1.5 (0-3)	0.48	1.4 (1-2)	1.6 (0-3)	0.41
Fas ligand lenfosit yaygınlık	2.0 (1-3)	1.5 (0-3)	0.09	1.8 (1-3)	1.5 (0-3)	0.58
Fas epidermal lenfosit	0.6 (0-1)	0.2 (0-2)	0.19	0.5 (0-1)	0.3 (0-1)	0.48

Tablo 17. Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bcl-2 boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	Dar-band UVB		P	İzotretinoin+ dar-band UVB		P
	Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)		Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)	
Bcl-2 epidermal şiddet	0.1 (0-1)	0.5 (0-1)	0.04	0.5 (0-2)	0.4 (0-1)	0.56
Bcl-2 epidermal yaygınlık	0.2 (0-2)	1.0 (0-3)	0.06	0.9 (0-3)	0.6 (0-2)	0.25
Bcl-2 lenfosit şiddet	0.5 (0-2)	0.4 (0-2)	0.70	1.09(0-2)	0.4 (0-1)	0.08
Bcl-2 lenfosit yaygınlık	0.5 (0-2)	0.6 (0-2)	0.70	1.1 (0-3)	0.5 (0-2)	0.14
Bcl-2 epidermal lenfosit	1 (1-1)	0.8 (0-1)	0.15	1 (1-1)	0.8 (0-2)	0.41

Tablo 18. Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası STAT-3 boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	Dar-band UVB		p	İzotretinoin+ dar-band UVB		p
	Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)		Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)	
STAT-3 epidermal şiddet	1,5 (0-3)	1.7 (1-3)	0.48	1.8 (0-3)	1.8 (1-3)	0.99
STAT-3 epidermal yaygınlık	1.8 (0-3)	1.9 (1-3)	0.73	2.3 (0-3)	2,0 (1-3)	0.31
STAT-3 lenfosit şiddet	1.4 (0-3)	0.8 (0-3)	0.16	1.0 (0-3)	1.2 (0-2)	0.62
STAT-3 lenfosit yaygınlık	1.7 (0-3)	1.1 (0-3)	0.19	1.3 (0-3)	1.3 (0-2)	0.90
STAT-3 epidermal lenfosit	1.0 (1-1)	1.0 (1-1)	0.99	1.0 (0-2)	0.8 (0-2)	0.31

Tablo 19. Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Galectin boyanma düzeylerinin karşılaştırılması

	Dar-band UVB		p	İzotretinoin+ dar-band UVB		p
	Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)		Tö Med(Min-Max)	Ts Med(Min-Max)	
Galectin-3 epidermal şiddet	1.1 (0-3)	1.6 (0-3)	0.157	1.0 (0-2)	1.7 (0-3)	0.142
Galectin-3 epidermal yaygınlık	1.1 (0-3)	1.4 (0-3)	0.180	1.2 (0-3)	1.5 (0-3)	0.417
Galectin-3 lenfosit şiddet	0.6 (0-3)	0.1 (0-1)	0.180	0 (0-0)	0 (0-0)	0.99
Galectin-3 lenfosit yaygınlık	0.6 (0-3)	0.1 (0-1)	0.180	0 (0-0)	0 (0-0)	0.99
Galectin-3 epidermal lenfosit sayısı	0.8 (0-1)	0.9 (0-1)	0.317	0.9 (0-1)	0.9 (0-1)	0.99

Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası fas, fas ligand, bcl-2, STAT-3 ve galectin-3 boyanma düzeyleri karşılaştırıldığında epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal lenfosit varlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$, Tablo 20-25). Bax proteini ile hiç pozitif boyanma tespit edilmedi.

Tablo 20. Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası fas boyanma düzeyinin karşılaştırılması

		Dar-band UVB n:10 Med(Min-Max)	Dar-band UVB+izotretinoin n:11 Med(Min-Max)	p
Tedavi öncesi	Fas epidermal şiddet	2.2 (1-2)	2-0 (1-3)	0.80
	Fas epidermal yaygınlık	2.1 (1-3)	2.1 (1-3)	0.85
	Fas lenfosit şiddet	2.2 (1-3)	2.4 (1-3)	0.38
	Fas lenfosit yaygınlık	2.4 (1-3)	2.3 (1-3)	0.91
	Fas epidermal lenfosit	1.0 (1-1)	1.0 (2-2)	0.60
Tedavi Sonrası	Fas epidermal şiddet	2.2 (1-3)	2.4 (1-3)	0.99
	Fas epidermal yaygınlık	2.0 (1-3)	2.0 (1-3)	0.80
	Fas lenfosit şiddet	2.1 (1-3)	2.2 (1-3)	0.86
	Fas lenfosit yaygınlık	2.0 (1-3)	1.9 (1-3)	0.99
	Fas epidermal lenfosit	0.9 (0-2)	1.0 (0-2)	0.75

Med: Median Min: Minimum Max: Maksimum

Tablo 21. Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası fas ligand boyanma düzeyinin karşılaştırılması

		Dar-band UVB n:10 Med(Min-Max)	Dar-band UVB+izotretinoin n:11 Med(Min-Max)	p
Tedavi öncesi	Fas ligand epidermal şiddet	2.7 (3-3)	2.6 (2-3)	0.65
	Fas ligand epidermal yaygınlık	3.0 (3-3)	3.0 (3-3)	0.99
	Fas ligand lenfosit şiddet	1.7 (1-3)	1.4 (1-2)	0.46
	Fas ligand lenfosit yaygınlık	2.0 (1-3)	1.8 (1-3)	0.65
	Fas epidermal lenfosit	0.6 (0-1)	0.5 (0-1)	0.86
Tedavi Sonrası	Fas ligand epidermal şiddet	2.7 (1-3)	2.7 (2-3)	0.99
	Fas ligand epidermal yaygınlık	3.0 (3-3)	3.0 (3-3)	0.75
	Fas ligand lenfosit şiddet	1.5 (0-3)	1.6 (0-3)	0.97
	Fas ligand lenfosit yaygınlık	1.5 (0-3)	1.5 (0-3)	0.99
	Fas epidermal lenfosit	0.2 (0-2)	0.3 (0-1)	0.97

Tablo 22. Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası bcl-2 boyanma düzeyinin karşılaştırılması

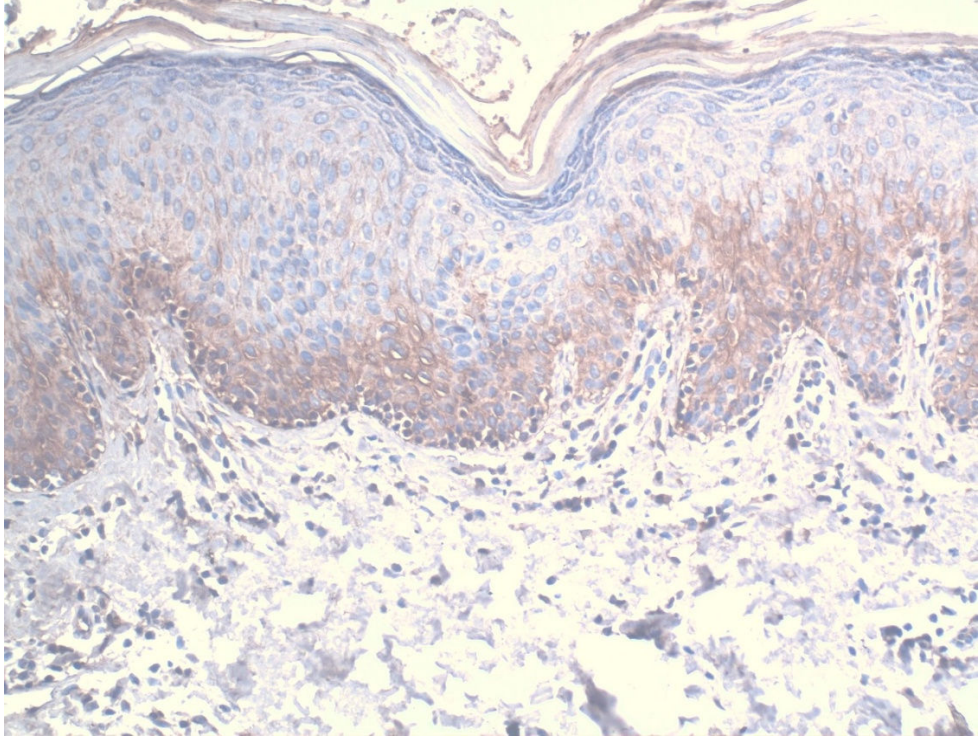
		Dar-band UVB n:10 Med(Min-Max)	Dar-band UVB+izotretinoin n:11 Med(Min-Max)	p
Tedavi öncesi	Bcl-2 epidermal şiddet	0.1 (0-1)	0.5 (0-2)	0.17
	Bcl-2 epidermal yaygınlık	0.2 (0-2)	0.9 (0-3)	0.17
	Bcl-2 lenfosit şiddet	0.5 (0-2)	1.09(0-2)	0.19
	Bcl-2 lenfosit yaygınlık	0.5 (0-2)	1.1 (0-3)	0.17
	Bcl-2 epidermal lenfosit	1 (1-1)	1 (1-1)	0.86
Tedavi Sonrası	Bcl-2 epidermal şiddet	0.5 (0-1)	0.4 (0-1)	0.55
	Bcl-2 epidermal yaygınlık	1.0 (0-3)	0.6 (0-2)	0.70
	Bcl-2 lenfosit şiddet	0.4 (0-2)	0.4 (0-1)	0.86
	Bcl-2 lenfosit yaygınlık	0.6 (0-2)	0.5 (0-2)	0.99
	Bcl-2 epidermal lenfosit	0.8 (0-1)	0.8 (0-2)	0.97

Tablo 23. Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası STAT-3 boyanma düzeyinin karşılaştırılması

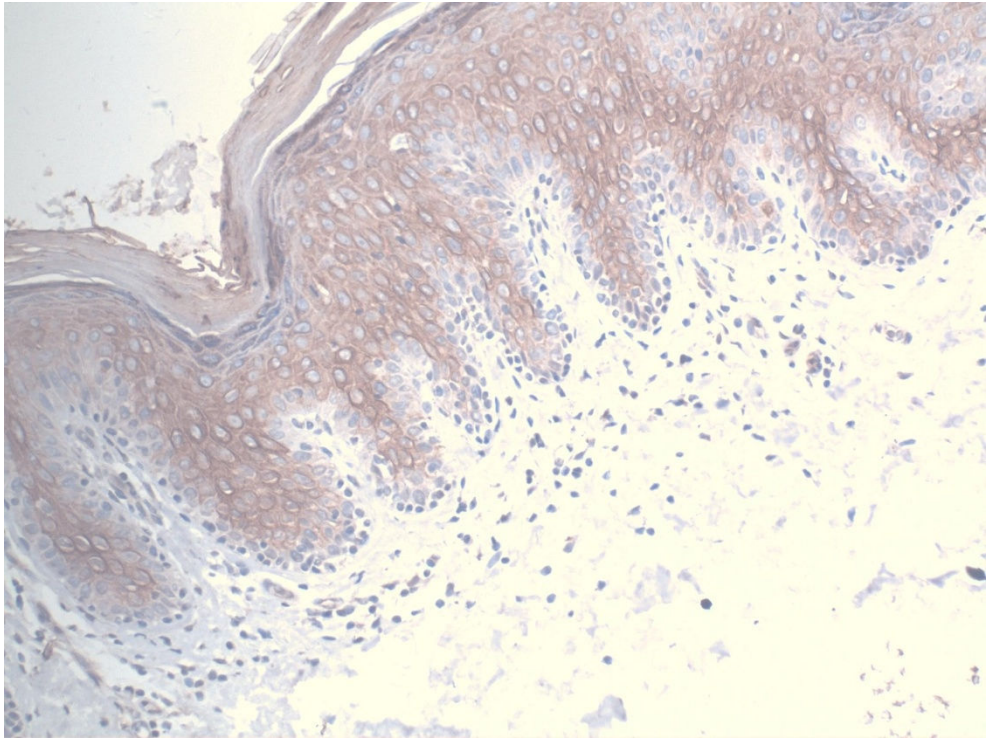
		Dar-band UVB n:10 Med(Min-Max)	Dar-band UVB+izotretinoin n:11 Med(Min-Max)	p
Tedavi öncesi	STAT-3 epidermal şiddet	1,5 (0-3)	1.8 (0-3)	0.51
	STAT-3 epidermal yaygınlık	1.8 (0-3)	2.3 (0-3)	0.25
	STAT-3 lenfosit şiddet	1.4 (0-3)	1.0 (0-3)	0.55
	STAT-3 lenfosit yaygınlık	1.7 (0-3)	1.3 (0-3)	0.55
	STAT-3 epidermal lenfosit	1.0 (1-1)	1.0 (0-2)	0.70
Tedavi Sonrası	STAT-3 epidermal şiddet	1.7 (1-3)	1.8 (1-3)	0.65
	STAT-3 epidermal yaygınlık	1.9 (1-3)	2,0 (1-3)	0.15
	STAT-3 lenfosit şiddet	0.8 (0-3)	1.2 (0-2)	0.65
	STAT-3 lenfosit yaygınlık	1.1 (0-3)	1.3 (0-2)	0.99
	STAT-3 epidermal lenfosit	1.0 (1-1)	0.8 (0-2)	0.55

Tablo 24. Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve sonrası galectin-3 boyanma düzeyinin karşılaştırılması

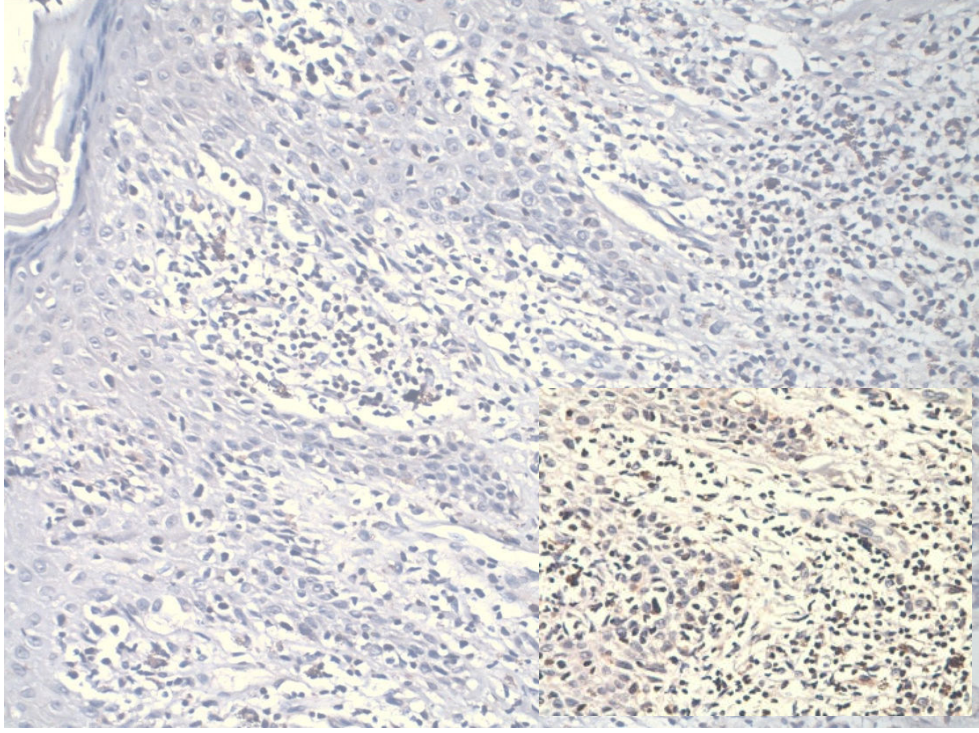
		Dar-band UVB n:10 Med(Min-Max)	Dar-band UVB+izotretinoiin n:11 Med(Min-Max)	p
Tedavi öncesi	Galectin-3 epidermal şiddet	1.1 (0-3)	1.0 (0-2)	0.97
	Galectin-3 epidermal yaygınlık	1.1 (0-3)	1.2 (0-3)	0.75
	Galectin-3 lenfosit şiddet	0.6 (0-3)	0 (0-0)	0.46
	Galectin-3 lenfosit yaygınlık	0.6 (0-3)	0 (0-0)	0.46
	Galectin-3 epidermal lenfosit sayısı	0.8 (0-1)	0.9 (0-1)	0.80
Tedavi Sonrası	Galectin-3 epidermal şiddet	1.6 (0-3)	1.7 (0-3)	0.75
	Galectin-3 epidermal yaygınlık	1.4 (0-3)	1.5 (0-3)	0.70
	Galectin-3 lenfosit şiddet	0.1 (0-1)	0 (0-0)	0.70
	Galectin-3 lenfosit yaygınlık	0.1 (0-1)	0 (0-0)	0.70
	Galectin-3 epidermal lenfosit sayısı	0.9 (0-1)	0.9 (0-1)	0.97



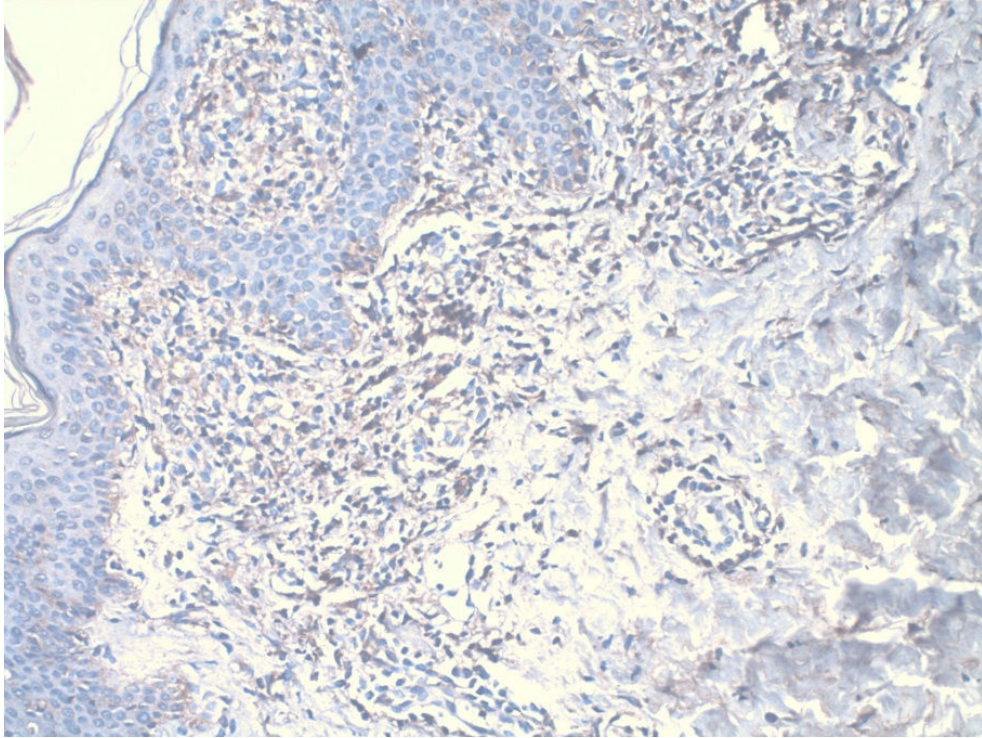
Şekil 1. Pozitif sitoplazmik fas boyanması (immünoperoksidaz x100)



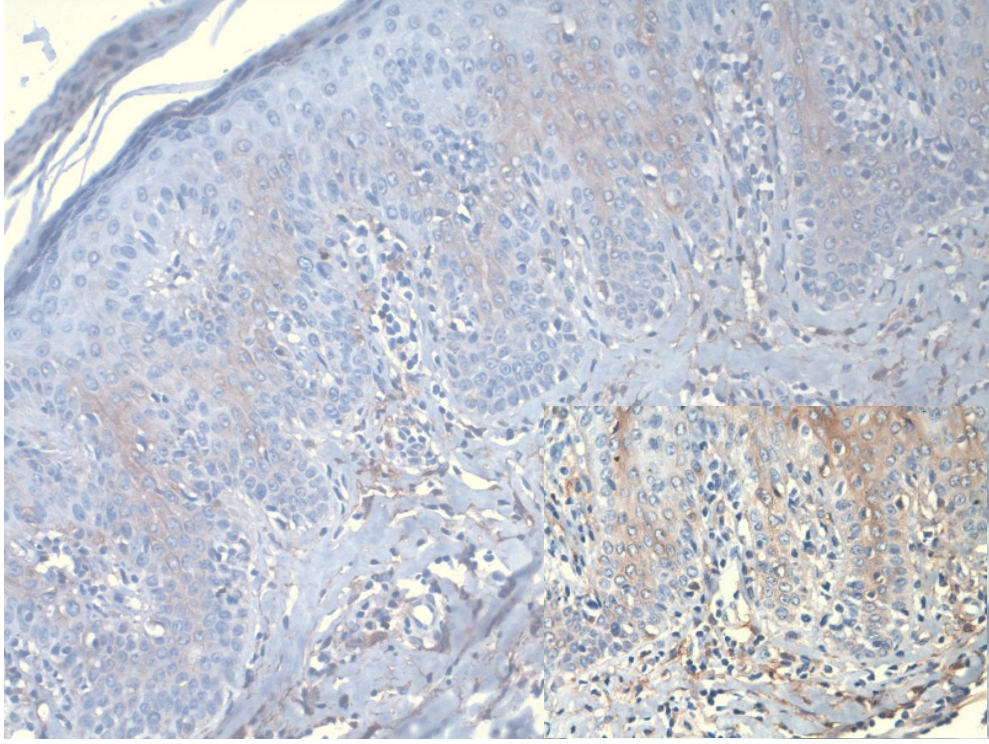
Şekil 2. Pozitif sitoplazmik fas-ligand boyanması (immünoperoksidaz x100)



Şekil 3. Pozitif sitoplazmik bcl-2 boyanması (immünoperoksidaz x100, x200)



Şekil 4. Pozitif nükleer + sitoplazmik STAT-3 boyanması (immünoperoksidaz x100)



Şekil 5. Pozitif sitoplazmik galectin-3 boyanması (immünoperoksidaz x100, x200)

TARTIŞMA

MF tedavisinde kullanılan ve T hücrelerinin apoptozunu indükleyerek etki eden tedavi yöntemleri başlıca; fototerapi, fotoferez, bexarotene ve vorinostat'tır. Dar-band UVB erken evre MF tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir.

Çalışmamızda dar-band UVB'nin MF yama evresi tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olduğu gözlemlendi. Ancak çalışmada kullanılan apoptotik markerlar üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olduğu gözlenmedi. Bu dar-band UVB'nin etkinliğini apoptoz üzerinden değil başka yollardan göstermesine, çalışmaya dahil edilen hastaların erken evre MF hastaları olması ve bu evrede apoptozun henüz belirgin bir parametre olmamasına bağlı olabilir.

Querfeld ve ark.nın yaptığı bir çalışmada retinoik asit reseptörü (RAR) all-trans retinoik asit ile retinoik x reseptörü (RXR) beksarotenin kutanöz T hücreli lenfomada etkinliğine bakılmış ve birbirine üstünlükleri olmadığı görülmüştür (80). *Knobler* ve ark 7 hastaya izotretinoin ve IFN- α kombinasyonu uygulamışlar ve iki hastada tam remisyon iki hastada parsiyel iyileşme gözlenmiştir (81). T hücreli lösemisi olan hastalarda 13-cis retinoik asit (izotretinoin) maruziyeti sonrası DNA'nın fragmente olduğu ve hücrenin apoptoza yönlendiği gösterilmiştir (82).

Engedal ve ark.nın yaptığı bir çalışmada retinoidlerin optimal konsantrasyonu 1 μ M olarak tayin edilmiş ve fas aracılı apoptozun doz bağımlı olarak indüklendiği gösterilmiş (83). *Lokitz* ve ark tarafından göz problemi nedeniyle PUVA tedavisi verilemeyen plak evre MF'li hastaya dar-band UVB tedavisi başlanmış ancak

lezyonlarında düzelme olmaması üzerine tedaviye beksaroten eklenmiş ve hastanın lezyonlarında belirgin düzelme gözlenmiştir (84).

Çalışmamızda hem klinik iyileşme hem de apopitoz üzerine etkisi yönünden dar-band UVB + izotretinoin tedavisinin tek başına dar-band UVB tedavisine herhangi bir üstünlüğü olmadığı gözlemlendi. Ancak dar-band ile birlikte izotretinoin tedavisi alan hastaların klinik yanıtının daha erken başladığı gözlemlendi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$).

Kutanöz T hücreli lenfoma, apopitoz yollarından biri olan fas/fas ligand yolunun defektif olmasına bağlı ömrü uzamış aktif T hücre popülasyonudur. Mikozis fungoideste fas ekspresyonu azalmış ve daha ileri evrelerde kaybolmuştur. Fas/fas ligand erken evre MF lezyonlarında geç evre MF lezyonlarından daha yüksek oranda bulunmaktadır.

Dereure ve ark. nın yaptığı bir çalışmada kutanöz T hücreli lenfoma tanısı olan hastaların %14'ünde fas geni defektif bulunmuştur, bu nedenle altta yatan diğer nedenler mutlaka araştırılmalıdır, fas ekspresyonunu kaybeden neoplastik hücreler daha agresif bir seyir gösterdiği ve fas/fas ligand yolundaki bozukluğun kemoterapiye yanıtızlığın nedeni olabileceği öne sürülmüştür (72, 74).

Wu ve ark. fas ekspresyonu ile apopitoz duyarlılığı arasında doğrudan ilişki olduğunu, kişiler arasında değişken oranlarda fas protein ekspresyonu bulunduğunu ve fas ekspresyonunun bozuk olduğu T hücrelerinde fas upregülasyonunun sağlanması ile apopitoz duyarlılığının da düzeldiğini iddia etmişlerdir (85). *Ni* ve ark. T hücre dizilerindeki fas bağımlı apopitoza duyarlılığın fas ekspresyonu ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermişlerdir, $T_{1,2}$ hastalarda fas ligand taşıyan neoplastik T hücrelerinin fas/fas ligand aracılığıyla CD8+ sitotoksik T hücreleri apopitoza uğradığı, daha ileri evrelerde bu apopitozun daha da azaldığı düşünülmektedir (74).

Caricchio ve ark.nın yaptığı bir çalışmada dar-band UVB'nin hem düşük hem yüksek dozlarında fas/fas ligand ekspresyonunu artırdığı ve bu yolağın apopitoz için güçlü bir indükleyici olduğu ancak tam mekanizmasının net olarak anlaşılamadığı bildirilmiştir (86).

Bizim çalışmamızda, dar-band UVB ve izotretinoin + dar-band UVB grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ve gruplar arasında fas ve fas ligand ekspresyonları median ve minimal-maksimal değerlerinde herhangi bir farklılık saptanmadı. Bu

bulgu literatürle uyumlu idi. Bunun nedeninin bazı kişilerde gözlenen genetik farklılık, kişisel fas ekspresyonunun bozukluğu ya da kaybı olabileceği düşünüldü.

Fas yönetimindeki apoptoz ise bcl-2 proteini tarafından bir miktar inhibe edilmektedir. Bcl-2 ekspresyonu ile ilgili normal doku ve lenfomalarda çok sayıda çalışma varken, benin ve malin kutanöz T hücreleriyle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. *Osella* ve ark.nın yaptığı çalışmada MF'li hastalara ekstrakorporeal fotokemoterapi uygulanmış ve bcl-2 ekspresyonunun varlığı fotodinaminin indüklediği apoptoza direnç gelişimine yol açtığı ve negatif bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Ayrıca fas (CD95) negatif fenotipe sahip kişilerde ise tedaviye yanıt alınamamıştır (87).

Dummer ve ark.nın yaptığı çalışmada 26 MF'li hastanın 22'sinde (%85) bcl-2 ile pozitif boyanma saptanmıştır (88). *Mao* ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise Sezary Sendromlu ve MF'li toplam 36 hastanın 8'inde (%22) lenfositlerde pozitif bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır (89). *Breuckmann* ve ark.nın 10 atopik dermatit (akut alevlenme fazında) ve 5 kutanöz T hücreli lenfoma tanısı (Evre III-IV) olan toplam 11 hastaya UVA1 tedavisi uygulayarak bcl-2 proteini üzerindeki etkisini araştırmışlar ve tedavi sonrasında hem atopik dermatit hem de kutanöz T hücreli lenfomalı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bcl-2 ekspresyonu azalmış olarak bulunmuştur (90).

Weshahy ve ark. mikozis fungoidesli hastaların PUVA tedavisi öncesi ve sonrası bcl-2 boyanmasını değerlendirmişler tedavi sonrasında bcl-2 pozitif boyanan hücre sayısı azalmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PUVA'nın bcl-2 ekspresyonuna etkisi minimal olarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası bcl-2 düzeyleri yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık evresi ve MF tipi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle bcl-2'nin PUVA tedavisi alan MF'li hastalarda takip için uygun bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır (91).

Kandolf ve ark. bcl-2 ekspresyonunun daha çok ileri evre MF lezyonlarında daha sık bulunduğunu ve bcl-2 zayıf pozitif/negatif olan hastaların yaşam sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa olduğunu göstermişlerdir (92). *Jung* ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 5 kutanöz T hücreli lenfoma tanısı olan hastanın 1'inde (%20) bcl-2 proteini negatif, 4'ünde (%80) bcl-2 proteini pozitif olarak tespit edilmiştir. Bcl-2 pozitifliğinin hastalığın progresyonunu gösterdiği, progresyon göstermesi ve

tedaviye direncinin de bcl-2 pozitifliği ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Ayrıca, bcl-2 ve p-53'ün birlikte ekspresyon gösterdiği hastaların prognozu, p53'ten bağımsız olarak bcl-2 ekspresyonu gösteren hastalardan daha kötü olduğunu söylemişlerdir (93).

İlter ve arkadaşları çeşitli dermatolojik hastalıklar nedeniyle dar-band UVB tedavisi alan hastalarda kümülatif dar-band UVB dozları ile bcl-2 ekspresyonlarına etkisi olmadığını belirlemişlerdir (94). Farklı çalışmalarda da UVB radyasyonunun bcl-2 ekspresyonu üzerine etkisi azaltma ya da etkilememe şeklinde olmuş ve keratinositlere bcl-2 transferi sonrası UVB aracılı apoptozu baskılamada etkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda UVB'nin bcl-2 ekspresyonu azalttığı ya da değiştirmedığı gösterilmiştir (94, 95). Keratinositlere bcl-2 geninin transferi ise UVB aracılı apoptozu baskılamıştır (96).

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak belirgin bir bcl-2 ekspresyonu gözlenmedi. Bu sonuç bcl-2'nin daha çok ileri evre MF'li hastalarda eksprese edilmesine bağlandı.

MF hastalarında bax proteini ile ilgili fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. *Dereure* ve ark.nın yaptığı çalışmada immünohistokimyasal olarak dermal lenfositlerde bax boyanması tespit edilmiştir ancak PCR ile bax proteininde herhangi bir mutasyon saptanmamış ve klonlanmasında ve dizisinde herhangi bir bozukluk bulunmayan bax ve p53 proteinlerinin MF'teki bozuk apoptoza katkısı olmadığını belirtmişlerdir (97).

Jung ve ark.nın yaptığı çalışmada 5 kutanöz T hücreli lenfoma tanısı olan hastanın 1'inde (%20) bax proteini pozitif, 4'ünde (%80) bax proteini negatif olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada diğer lenfomalarında dahil olduğu toplam 74 hastanın bax proteini Evre 1,2 olan 5 (%13) hastada negatif, 33 (%87) hastada pozitif, Evre 3,4 olan 12 (%33) hastada negatif, 24 (%67) hastada pozitif olarak değerlendirilmiştir (93).

UV'nin bax ekspresyonuna etkisi ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. *Isoherranen* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UVB ile bax ekspresyonlarında in vivo ve in vitro herhangi bir değişiklik görülmemiştir (95). Normal gönüllülerde yapılan bir başka çalışmada ise doza bağımlı olarak UV maruziyeti sonrası deride bax ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (98).

Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da bax ile boyanma gözlenmedi. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi. Bunun MF'teki apoptozda bax proteinin rol almamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çeşitli çalışmalar mikozis fungoides patogenezinde hücre içi sinyal yollarının da rol aldığını göstermektedir. Kutanöz T hücreli lenfomalı hastaların deri ve kanlarından elde edilen malin hücrelerde esas olarak STAT-3 aktivasyonu tespit edilmiştir.

STAT-3 pozitifliği erken evre MF lezyonlarında daha azdır. STAT-3 aktivasyonu daha çok dermal lenfositlerde görülür ancak boyanma tek tek ve soluktur. Erken evre MF lezyonlarında bulunan lenfositlerin çoğu neoplastik olmaktan çok inflamatuvar karakterdedir ve neoplastik hücrelerdeki sellüler atipide daha azdır. Bu evredeki lezyonlarda boyanan STAT-3'ün malin lenfositlerden çok inflamatuvar lenfositlerdeki boyanma olduğu düşünülmektedir. Dermal lenfositlerdeki boyanma paterninin inflamatuvar lezyonlardaki boyanmaya benzemesi de bu hipotezi desteklemektedir (99).

Sommer ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, hem kutanöz T hücreli lenfoma hastalarının hem de kontrol grubunun biyopsi örneklerinde keratinositlerde de STAT-3 ile pozitif boyanma saptanmıştır. MF ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Bu da daha önceden de belirtildiği gibi STAT-3'ün proliferen olan keratinositlerdeki aktivasyonunu göstermektedir. Yama evresindeki MF hastalarında ise dermal lenfositlerde az sayıda hücrede pozitif boyanma saptanmıştır, bu pozitiflik inflamatuvar lezyonlardaki boyanma ile benzer özellikte olduğu belirtilmiştir. Plak evresindeki birkaç hastanın biyopsilerinde gözlenen *Pautrier mikroabseleri* ise negatif olarak boyanmış, bu *Pautrier mikroabseleri*'ni oluşturan lenfositlerin daha çok inflamatuvar karakterde olduğunu düşündürmüştür. Tümoral evre lezyonlarda ise belirgin pozitif boyanma tespit edilmiştir. Bu STAT-3 boyanmanın daha çok ileri evre lezyonlarda pozitif saptandığı görüşünü desteklemektedir (99).

Zhang ve ark. da düşük gradeli KTHL'larda geçici STAT-3 aktivasyonu bulunduğunu, asıl pozitiflik oluşturan STAT-3 aktivasyonunun ise ileri evre KTHL'lı hastalarda görüldüğünü göstermişlerdir (100).

Bu bulgular STAT-3 pozitifliğinin hastanın ileri evrelere progresyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Kutanöz T hücreli lenfomanın devamı

için STAT-3 geni gereklidir. Bu nedenle özellikle ileri evre hastalarda yeni tedavi stratejilerinde kullanılabilecek hedef moleküllerden biridir.

Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da hem tedavi öncesi ve sonrasında hem de her iki tedavi arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi. Bu durumun STAT ekspresyonunun daha çok ileri evre MF hastalarında gözleniyor olmasına ve STAT-3'ün proliferasyon alan keratinositlerde de bulunması nedeniyle malin hücreler için spesifik olmamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Galectin-3'ün epitelyal hücre çoğalması, malin transformasyon ve metastaz gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. Galectin-3 ekspresyon eden hücreler apoptoza direnç göstermektedir (101).

Roberts ve ark.nın yaptığı çalışmada CD7 (-) dizin taşıyan hücreler galectin-3 tarafından indüklenen apoptoza dirençli, CD7(+) dizin taşıyan hücrelerin bir kısmı dirençli bir kısmı ise duyarlı olarak bulunmuştur. CD7(+) hücreler arasındaki bu farkın hücre yüzey glikolizasyonundaki değişikliğe bağlı olabileceğini açıklamışlardır (102). *Nguyen* ve ark.nın yaptığı çalışmada ise CD45'in galectin-3 apoptoz yolağını inhibe ettiği, ancak bu etkinin kesin bir sonuç olmadığı ve kişiler arasında CD45'in glikolizasyonundaki farklılıklara bağlı olarak, T hücrelerinin galectin-3'e duyarlılığının değişebileceği gösterilmiştir (103). *Rappl* ve ark.nın yaptığı çalışmada da yine CD7 (-) Sezary hücrelerinin varlığında galectin-3 ile apoptoza dirençli olan hücrelerin TNF- α ve fas bağımlı apoptoza duyarlı oldukları gösterilmiştir (104).

Çalışmamızda her iki grupta da galectin-3 boyanma düzeyi median değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artmış olmakla beraber bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun kişiler arasındaki hücre yüzey glikolizasyonundaki farklılığa bağlı olduğu düşünüldü.

Bu çalışmada MF patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen baskılanmış apoptoz göstergesi olarak dokuda immunhistokimyasal olarak fas, fas ligand, bax, bcl-2, STAT-3 ve galectin-3 düzeyleri ve tedavi ile boyanma düzeylerindeki değişikliğin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalara dar-band UVB ve dar-band UVB ile birlikte izotretinoin tedavileri uygulandı ve tedavi yöntemlerinin klinik iyileşme ve dokudaki apoptotik marker düzeylerine etkileri değerlendirildi. Çalışmamızda dar-band UVB grubunda yer alan 10 ve diğer grupta yer alan 11 olgu karşılaştırıldı.

Sonuç olarak çalışmamızda, hem dar-band UVB hemde dar-band UVB+izotretinoinin MF yama evresi tedavisinde oldukça etkili yöntemler olduğu tespit edildi. Dar-band UVB tedavisine eklenen izotretinoinin tedaviye cevap süresini kısalttığı gözlemlendi. Her iki tedavi metodunun da etkinliğini apoptoz üzerinden gösterdiği, proapoptotik proteinler olan fas, fas ligand, bax proteinlerinin ekspresyonlarında artış, antiapoptotik olan bcl-2, STAT-3, galectin-3 düzeylerinde azalma beklendi. Çalışmamızda her iki tedavi grubundaki hastalarda da kullanılan apoptoz markerlarında, tedavi sonrasında öncesine göre ve her iki tedavi grubu arasında fark gözlenmedi.

Çalışmanın tez çalışması olması nedeniyle sürenin kısıtlı olması ve istenilen hasta sayısına ulaşamamış olması, hastaların erken evre MF aşamasında olmaları nedeniyle henüz apoptozun baskın bir parametre olmayışı ve tedavi kümülatif dozlarının çok yüksek olmamasının sonuçları etkilediği kanaatindeyiz.

Ayrıca, lenfositlerin değerlendirilmesinde neoplastik ve reaktif lenfositlerin birbirinden ayırımının yapılamaması, apoptotik göstergelerin yarı ömürlerinin kısalığı ve bu nedenle de immünohistokimya sırasında tespitinin zorluğu, deri tiplerinin farklılığı, UV yanıtlarının bireysel farklılığı, kişiler arasında retinoid reseptör ekspresyonlarının farklı olması, retinoid metabolizasyonundaki fonksiyonel polimorfizm, bazı retinoidlere rezistans gibi nedenlere bağlı olarak da apoptoz varlığı net olarak ortaya konulamamış olabilir.

Sonuç olarak mevcut bulgular dar-band UVB + izotretinoin tedavisinin tek başına dar-band UVB tedavisine hem klinik iyileşme hem de apoptozun indüklenmesi yönünden üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Ancak izotretinoin+dar-band UVB grubunda iyileşmenin daha kısa sürede başladığı gözlemlendi. Bu hipotezlerin daha geniş serilerde yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

- Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Dar-band UVB ve dar-band UVB + izotretinoin grubundaki hastalar arasında hem tedavi öncesi hem sonrasında semptom şiddetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.09$ ve $p=0.91$).
- Her iki grupta da hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre semptom şiddetlerinde belirgin azalma vardı ve değerler istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.05$).
- Her iki tedavi grubu arasında ise hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası lezyon büyüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.20$, $p=0.43$).
- Her iki tedavi grubundaki hastalarda da lezyon büyüklüklerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin küçülme gözlemlendi ve bu küçülme istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.007$ ve $p=0.012$).
- Dar-band UVB + izotretinoin tedavisi alan hasta grubundaki hastalarda klinik iyileşmenin dar-band UVB grubundaki hastalardan daha önce başladığı gözlemlendi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$).
- Her iki gruptaki hastalarda da tedavi öncesi ve sonrası bakılan trigliserit, kolesterol, AST, ALT, ESH değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
- Dar-band UVB grubunda tedavi sonrasında öncesine göre fas, fas-ligand, bax, bcl-2, STAT-3, galectin-3 ile epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal lenfosit varlığı açısından fark yoktu ($p>0.05$).
- Dar-band UVB + izotretinoin grubunda fas, fas-ligand, bax, bcl-2, STAT-3, galectin-3 ile epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet

ve yaygınlığı, epidermal lenfosit varlığı açısından tedavi sonrasında öncesine göre fark bulunmadı ($p>0.05$).

- Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem sonrası fas, fas ligand, bcl-2, STAT-3 ve galectin-3 boyanma düzeyleri karşılaştırıldığında epidermal boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı, epidermal lenfosit boyanma şiddet ve yaygınlığı, epidermal lenfosit varlığı açısından fark yoktu ($p>0.05$).
- Bax proteini ile hiç pozitif boyanma tespit edilmedi.

KAYNAKLAR

1. Kandolf SL, Cikota B, Jovic M. The role of apoptosis and cell-proliferation regulating genes in mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2009;55(1):53-6.
2. Assaf C, Sterry W. Cutaneous lymphoma. In: Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (7th ed)* by The McGraw-Hill Companies New York 2008, ss. 1386-1402.
3. Ralfkiaer E, Jaffe ES: Mycosis fungoides and Sezary syndrome. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, World Health Organization Classification of tumors, (Eds) Jaffe E.S, Harris N.L., Stein H., Varidman J.W., Lyon, IARC Press, 2001, 216-20.
4. Burg G, Kempf W, Cozzio A. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol.* 2005;32:647-74.
5. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology.* 2010;56:57-70.
6. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143:854-9.
7. Ferahbaş A. Mikozis Fungoides, klinik varyantları ve subtipleri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:242-251.
8. Lorincz AL. Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Lancet.* 1996;347:871-6.
9. Kotz EA, Anderson D, Thiers BH. Cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:131-7.
10. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14:102-11.

11. Abel EA, Wood GS, Hoppe RT. Mycosis fungoides: clinical and histologic features, staging, evaluation, and approach to treatment. *CA Cancer J Clin.* 1993;43:93-115.
12. Dikiciođlu E, Kaçar F, Hekimgil M, Önođlu R. Mycosis fungoides: dört olgu sunumu. *Türk J Dermatopathol* 1997;34:149-153.
13. Cameron OJ. Mycosis fungoides in mother and in daughter. *Arch Dermatol Syph* 1933;27:232-6.
14. Hodak E, Klein T, Gabay B et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:393-402.
15. Erdoğan AG, Balaban D, Karaođlu A ve ark. Sitomegalovirüsün Mikoziis Fungoides Etyolojisinde Bir Rolü Olabilir mi? *Turkderm* 2007;41:15-8.
16. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J et al. Primary cutaneous T- cell lymphoma: Review and current concepts. *J Clin Oncol.* 2000;18:2908-25.
17. Tocura Y, Heald PW, Yan SL, Edelson RL. Stimulation of cutaneous T- cell lymphoma cell with superantigenic staphylococcal toxins. *J Invest Dermatol* 1992;98:33-7.
18. Linnemann T, Gellrich S, Lukowsky A et al. Polyclonal expansion of T cells with the PCR Vbeta type of the tumour cell in lesions of cutaneous T-cell lymphoma: evidence for possible superantigen involvement. *Br J Dermatol* 2004;150:1013-17.
19. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control.* 2005;16:1253-9.
20. Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. *Curr Probl Dermatol.* 2007;35:52-64.
21. Akkaya VB. Mikoziis fungoides etyopatogenezi. *T Klin J Dermatol.*2004;14:24-7.
22. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med.* 2004;350:1978-88.

23. Gellrich S, Lukowsky A, Schilling T et al. Microanatomical compartments of clonal and reactive T cells in mycosis fungoides: molecular demonstration by single cell polymerase chain reaction of T cell receptor gene rearrangements. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 620-4.
24. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1999;135:26-32.
25. Odom RB, James WD, Berger TG. Cutaneous lymphoid hyperplasia, cutaneous T cell lymphoma, other malignant lymphomas, and allied diseases. *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical dermatology (10th ed).* WB Saunders, Philadelphia 2006, pp. 725-49.
26. Oğuz O, Engin B. Derinin lenfoproliferatif hastalıkları. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S (eds). *Dermatoloji (3rd ed).* Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2008; ss 1963-94.
27. Onsun N. Mikozis Fungoides. *Türk dermatoloji dergisi* 2008;2:14-20.
28. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-409.
29. O'quinn RP, Zic JA, Boyd AS. Mycosis fungoides d'embleé: CD30-negative cutaneous large T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:861-3.
30. Baykal C. Derinin lenfoproliferatif hastalıkları. *Dermatoloji Atlası (2. baskı).* Argos, İstanbul 2004, ss. 630-53.
31. Yost JM, Do TT, Kovalszki K, Su L, Anderson TF, Gudjonsson JE. Two cases of syringotropic cutaneous T-cell lymphoma and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:133-8.
32. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM et al. Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:418-26.
33. Fagnoli MC, Peris K, Francesconi F et al. Granulomatous mycosis fungoides responsive to gemcitabine. *Eur J Dermatol.* 2002;12:479-81.

34. Chen M, Qiu B, Kong J. Granulomatous slack skin: a case of unusual variant of mycosis fungoides. *Chin Med J (Engl)*. 2000;113:189-92.
35. Gadzia J, Kestenbaum T. Granulomatous scalp skin without evidence of a clonal T-cell proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:4-8.
36. Seçkin S, Eruyar AT. Mikozis fungoides tanısında histopatolojik kriterlerin değeri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:73-8.
37. Eruyar AT, Seçkin S. Mikozis fungoides erken dönemindeki histopatolojik bulguların tanısal yararlılığı ve önemi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2007;17:217-7.
38. DiCaudo DJ. T cell lymphoma and myeloid leukemia. *Requisites in Dermatology. Dermatopathology*. (1nd ed). Elston DM, Furrer T., Philadelphia 2009, pp 389-98.
39. Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M et al. Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 2003;42:45-52.
40. Kim-James HY, Heffernan MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Probl Dermatol* 2001;13:301-40.
41. Kazakov DV, Burg G Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereo*.l 2004;18:397-415.
42. Wolff-Sneerdorf A et al. Analysis of T cell receptor b chain genes by southern blotting in known and suspected cutaneous T cell lymphomas. *Clin Exp Dermatol*.1995;134:282.
43. Erkin G. Mikozis fungoides tanısı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2004;14:39-40.
44. Diamandidou E, Colome M, Fayad L et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:914-24.
45. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1053-63.
46. Bunn P, Lamberg S. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:725-8.

47. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;15:1713-22.
48. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53.
49. Cerroni L. Mycosis fungoides. *Orphanet Encyclopedia*. October 2003.
50. Grange F, Bagot M. Prognosis of primary cutaneous lymphomas. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:30-40.
51. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003;139:857-66.
52. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:215-9.
53. Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer*. 1976;38:683-9.
54. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:234-42.
55. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:716-21.
56. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:413-7.
57. Coronel-Pérez IM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martínez F. Narrow band UVB therapy in early stage mycosis fungoides. A study of 23 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:259-64.

68. Özdemir E, Kundakçı N. Dar-band UVB ve UVA 1 fototerapileri. *T Klin Dermatoloji* 2002;12:44-51.
58. Ferahbaş A, Dönmez-Altuntaş H, Hamurcu Z et al. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of narrow-band (311 nm TL01) UVB-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20:81-5.
59. Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K et al. Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:376-8.
60. Xiao T, Xia LX, Yang ZH et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for early stage mycosis fungoides. *Eur J Dermatol*. 2008;18:660-2.
61. Ohtsuka T. Narrow band UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides. *Eur J Dermatol*. 2008;18:464-6.
62. Clark C, Dawe RS, Evans AT et al. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000;136:748-52.
63. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311 nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-80.
64. Alper S. Mikozis fungoides tedavisinde algoritmik yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004;14:86-91.
65. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42:1014-30.
66. Zhang C, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16:322-30.
67. Molin L, Thomsen K, Volden G et al. Oral retinoids in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol*. 1987;67:232-6.
68. Kessler JF, Jones SE, Levine N et al. Isotretinoin and cutaneous hepler T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Arch Dermatol*. 1987;123:201-4.

69. Tsimberidou AM, Giles F, Romaguera J et al. Activity of interferon-alpha and isotretinoin in patients with advanced, refractory lymphoid malignancies. *Cancer*. 2004;100:574-80.
70. Akşit H, Bildik A. Apoptozis. *Yü vet fak derg*. 2008;19:55-63.
71. Yazıcı P, Alizadehshargh S, Güner-Akdoğan G. Apoptoz: düzenleyici moleküller, hastalıklarla ilişkisi ve apoptozu saptama yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:1677-86.
72. Tomatır A G. Apoptosis: programmed cell death. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23:499-508.
73. Kalaycıyan A, Serdaroğlu S. Apoptoz ve Deri. *Dermatose* 2004;3:77-83.
74. Ni X, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Resistance to activation-induced cell death and bystander cytotoxicity via the fas/fas ligand pathway are implicated in the pathogenesis of cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2005;124:741-50.
75. Nevala H, Karenko L, Vakeva L, Ranki A. Proapoptotic and antiapoptotic markers in cutaneous T-cell lymphoma skin infiltrates and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 2001;145:928-37.
76. Zhang C, Li B, Gaikwad AS et al. Avicin D Selectively Induces Apoptosis and Downregulates p-STAT-3, bcl-2, and Survivin in Cutaneous T-Cell Lymphoma Cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2728–35.
77. Alvarez JV, Frank DA. Genome-Wide Analysis of STAT Target Genes Elucidating the Mechanism of STAT-Mediated Oncogenesis. *Cancer Biol Ther*. 2004;11:1045-50.
78. Hsu DK, Yang RY, Liu FT. Galectins in apoptosis. *Methods Enzymol*. 2006;417:256-73.
79. Yang RY, Liu FT. Galectins in cell growth and apoptosis. *Cell. Mol. Life. Sci*. 2003;60:267-76.
80. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:25-32.

81. Knobler RM, Trautinger F, Radaszkiewicz T et al. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:247-52.
82. Maeda Y, Miyatate J, Sono H. 13-cis retinoic acid inhibits growth of adult T cell leukemia cells and causes apoptosis; possible new indication for retinoid therapy. *Intern med.* 1996;35:180-184.
83. Engedal N, Auberger P, Blomhoff HK. Retinoic acid regulates fas-induced apoptosis in Jurkat T cells: reversal of mitogen-mediated repression of fas DISC assembly. *J Leukoc Biol.* 2009;85:469–80.
84. Lokitz ML, Wong HK. Bexarotene and narrowband ultraviolet B phototherapy combination treatment for mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:255–7.
85. Wu J, Nihal M, Siddiqui J, Vonderheid EC, Wood GS. Low FAS/CD95 expression by CTCL correlates with reduced sensitivity to apoptosis that can be restored by FAS upregulation. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1165-73.
86. Caricchio R, Elizabeth A, Cohen R, Cohen P. Lymphocyte apoptosis in ultraviolet-b-induced human fas/fas ligand interactions are involved. *J Immunol.* 1998;161:241-51.
87. Osella-abate S, Zaccagna A, Savoia P, Quaglino P, Salomone B, Bernengo MG. Expression of apoptosis markers on peripheral blood lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma during extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:40-7.
88. Dummer R, Michie SA, Kell D et al. Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol.* 2006;22:11-7.
89. Mao X, Orchard G, Lillington DM et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol.* 2004;151:546-56.
90. Breuckmann F, Von Kobyletzki G, Avermaete A, Kreuter A, Altmeyer P. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy on the expression of bcl-2 in atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma in vivo: a comparison study. *Photodermatol Photoimmunol & Photomed.* 2002;18:217-22.

91. Weshahy H, Mahgoub D, El-Eishy N. Bcl-2 expression in mycosis fungoides before and after PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26:107-9.
92. Kandolf SL, Cikota B, Jovic M. The role of apoptosis and cell-proliferation regulating genes in mycosis fungoides. *J Dermatol Sci*. 2009;55:53-6.
93. Jung JT, Kim DH, Kwak EK. Clinical role of bcl-2, bax, or p53 overexpression in peripheral T-cell lymphomas. *Ann Hematol*. 2006;85:575-81.
94. İltter N, Dursun A, sra Adışen E, Erdem Ö, Gürer MA. Dar-band UVB Fototerapinin bcl-2 ve p53 Ekspresyonlarına Etkisi: Pilot Çalışma. *Türkderm* 2006;40:23-6.
95. Isoherranen K, Sauroja I, Jansen C, Punnonen K. UV irradiation induces downregulation of bcl-2 expression in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res* 1999;291:212-6.
96. Takahashi H, Honma M, Yamamoto AI. Invitro and invivo transfer of bcl-2 gene into keratinocytes suppresses UVB-induced apoptosis. *Photochem Photobiol* 2001;74:579-86.
97. Dereure O, Levi E, Vonderheid EC, Kadin ME. Infrequent fas Mutations but No bax or p53 Mutations in Early Mycosis Fungoides: A Possible Mechanism for the Accumulation of Malignant T Lymphocytes in the Skin. *J Invest Dermatol* 2002;118:949-56.
98. Murphy M, Mabruk MJEMF, Lenane P, et al. The expression of p53, p21, bax and induction of apoptosis in normal volunteers in response to different doses of ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 2002;147:110-7.
99. Sommer VH, Clemmensen OJ, Nielsen O. In vivo activation of STAT-3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT-3. *Leukemia*. 2004;18:1288-95.
100. Zhang Q, Nowak I, Vonderheid EC. Activation of Jak/STAT proteins involved in signal transduction pathway mediated by receptor for interleukin 2 in malignant T lymphocytes derived from cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma and Sezary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:9148-53.

- 101.** Yang R-Y, Hsu DK, Llu F-T. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. Immunology*. 1996;93:6737-42.
- 102.** Roberts AA, Amano M, Felten C et al. Galectin-1-mediated apoptosis in mycosis fungoides: the roles of CD7 and cell surface glycosylation. *Mod Pathol*. 2003;16:543-51.
- 103.** Nguyen JT, Evans DP, Galvan M. CD45 modulates galectin-1-induced T cell death: regulation by expression of core 2 O-glycans. *J Immunol*. 2001;167:5697-707.
- 104.** Rappl G, Abken H, Muche JM. CD4+CD7- leukemic T cells from patients with Sézary syndrome are protected from galectin-1-triggered T cell death. *Leukemia*. 2002;16:840-5.

EKLER

Ek 1: KATILIMCI BİLGİLENDİRME ONAM FORMU

Katılımcının

Adı soyadı:

Protokol no:

Tel. No :

Adresi :

BİLGİLENDİRME: Mikozis Fungoides tedavisinde Dar-band UVB etkili ve güvenli bir tedavi metodudur. İlave ilaç ile tedavi daha hızlandırılabilir ve Dar-band UVB tedavisinin yan etkileri ve tedavi süresi kısaltılabilir.

KATILIMCI ONAMI :

Aşağıda imzası bulunan ben, “Mikozis Fungoides’li Hastalarda Dar-band UVB ve Dar-band UVB + İzotretinoin tedavilerinin apopitoz üzerine etkileri ve bunun klinik yanıtla ilişkisinin karşılaştırılması. ” adlı planlanan, klinik çalışma hakkında, Dr. Nazan ŞENGÜN ’den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ‘nün kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Bu tedavi yöntemlerinin daha önce bir çok hastalıkta güvenle kullanıldığı bildirildi. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim yada bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih :

Bilgilendirme yapan

Katılımcı

Kuruluř

Görevlisi Tanık

Dr. Adı Soyadı :

Adı Soyadı :

Adı, Soyadı :

İmza

İmza

İmza

Not: Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veya vasisinin onamı alınacaktır.

Ek 2: Hasta takip formu

KATILIMCI TAKİP FORMU

MİKOZİS FUNGOİDES'Lİ HASTALARDA DAR-BAND UVB VE DAR-BAND UVB+İZOTRETİNOİN TEDAVİLERİNİN APOPİTOZİS ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN KLİNİK YANITLA İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Adı Soyadı:

Tarih

Doğum tarihi:

Dosya no:

Cinsiyet:

Tel:

Aile Öyküsü:

Adres:

Meslek:

Hastalık süresi:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Uygulanan tedavi ve süresi:

Fizik Muayene Bulguları:	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası

Dermatolojik Muayene Bulguları:	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası

Histopatolojik Tanı (Rapor no):	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası

Laboratuar Bulguları	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Trigliserid		
Total kolesterol		
Sedim		
AST, ALT		

Hastalığın Evresi: (TNM Sınıflandırmasına göre)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası

Lezyon Şiddeti*	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Eritem		
Skuam		
Lezyonda Elevasyon		
Hiperpigmentasyon yada Hipopigmentasyon		
Kaşıntı Skoru		
TOPLAM		

*

0	Bulgu yok	5	4 ile 6 arasında
1	0'la 1 arasında	6	Ciddi
2	Hafif	7	6 ile 8 arasında
3	2 ile 4 arasında	8	Çok ciddi
4	Orta		

Lezyonların ölçülen toplam boyutu **	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası

0	Ölçülebilecek alan yok	10	Toplam lezyon alanı 90,1 cm ile 110 cm arasında
1	Toplam lezyon alanı 0 cm ile 4 cm arasında	11	Toplam lezyon alanı 111 cm ile 130 cm arasında
2	Toplam lezyon alanı 4,1 cm ile 10 cm arasında	12	Toplam lezyon alanı 131 cm ile 155 cm arasında
3	Toplam lezyon alanı 10,1 cm ile 16 cm arasında	13	Toplam lezyon alanı 156 cm ile 180 cm arasında
4	Toplam lezyon alanı 16,1 cm ile 25 cm arasında	14	Toplam lezyon alanı 181 cm ile 210 cm arasında
5	Toplam lezyon alanı 25,1 cm ile 35 cm arasında	15	Toplam lezyon alanı 211 cm ile 240 cm arasında
6	Toplam lezyon alanı 35,1 cm ile 45 cm arasında	16	Toplam lezyon alanı 241 cm ile 270 cm arasında
7	Toplam lezyon alanı 45,1 cm ile 55 cm arasında	17	Toplam lezyon alanı 271 cm ile 300 cm arasında
8	Toplam lezyon alanı 55,1 cm ile 70 cm arasında	18	Toplam lezyon alanı 300 cm'den büyük
9	Toplam lezyon alanı 70,1 cm ile 90 cm arasında		

**

Ek 3: Çalışmayı tamamlayan hastaların adı-soyadı ve dosya numaraları

1. N. E.: 1262636
2. N. Ö.: 1272583
3. M. K.: 1719999
4. Ü.Y.: 1559705
5. B.G.: 1133903
6. A.B.: 1480233
7. N.Ş.: 1130756
8. A.G.: 1300790
9. H.Ö.Y.: 1485148
10. Z.B.: 1282263
11. Y.K.: 1550728
12. M.C.:1642521
13. H.T.: 1640464
14. M.Ö.:1461684
15. Ş.Ş.: 1574299
16. A.P.: 1560015
17. N.A. 1437531
18. K.D.: 1738789
19. H.Y.: 1755898
20. A.Ç.: 1734625
21. H.D.: 1485195

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nazan ŞENGÜN TAŞLIDERE'ye ait "MİKOZİS FUNGOİDES YAMA EVRESİ OLAN HASTALARDA DAR-BAND UVB VE DAR-BAND UVB+İZOTRETİNOİN TEDAVİLERİNİN APOPİTOZ ÜZERİNE ETKİLERİ VE BUNUN KLİNİK YANITLA İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" adlı çalışma, jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 30.06.2010

İmza :

Başkan..... Prof. Dr. Özcan Asuoglu..... İmza

Üye..... Prof. Dr. Özlem Çoşkun..... İmza

Üye..... Prof. Dr. Ayten Ferahbey..... İmza

Üye..... Doç. Dr. Murat Barış..... İmza

Üye..... Yard. Doç. Dr. Leyla Gül Kayran..... İmza