



**T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARDA
ADENOZİN DEAMİNAZ AKTİVİTELERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YILMAZ ULAŞ

KAYSERİ 2008



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARDA
ADENOSİN DEAMİNAZ AKTİVİTELERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YILMAZ ULAŞ

Danışman

Doç. Dr. AYTEN FERAHBAŞ

KAYSERİ 2008

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum bu çalışmanın yürütölmesi için bana her türlü desteği sağlayan değerli hocam ve tez yöneticim sayın Doç. Dr. Ayten FERAHBAŞ'a, çalışmalarım ve eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Ekrem AKTAŐ'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyelerimiz değerli hocalarım sayın Prof Dr. Ümit UKŐAL'a, Prof Dr. Özcan AŐcıođlu'na, Prof. Dr. Serap UTAŞ'a ve Doç. Dr. Murat Borlu'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin çalışılması aşamasında değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Doç. Dr. Cevat YAZICI'ya, asistan ve teknisyenlerine, istatistiksel analiz aşamasında değerli yardımlarını gördüğüm sayın Uzm. Ferhan ELMALI' ya ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ayrıca bu araştırmanın yapılması ve tezimin hazırlanması sırasında, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen ve yoğun çalışma günlerinde beni anlayışla karşılayan çalışma arkadaşlarıma, aileme ve özellikle de eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KUTANÖZ LENFOMALAR.....	3
SINIFLAMA.....	4
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
ETYOLOJİ.....	5
PATOGENEZ.....	7
KLİNİK.....	9
HİSTOPATOLOJİ.....	13
İMMÜNOFENOTİP.....	14
TANI.....	15
EVRELEME.....	16
PROGNOZ.....	19
TEDAVİ.....	20
ADENOSİN DEAMİNAZ.....	25
HASTALAR VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	45
SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	64
TEZ ONAY SAYFASI.....	68

KISALTMALAR

ADA	: Adenosine deaminase (Adenozin deaminaz)
β-2 MG	: Beta-2 microglobulin (Beta-2 mikroglobülin)
EBV	: Epstein-Barr virus (Epstein-Barr virüsü)
CCL22	: Chemokine C ligand 22 (Kemokin C ligand 22)
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)
dATP	: Deoxyadenosine triphosphate (Deoksiadenozin trifosfat)
dl	: Decilitre (Desilitre)
DL	: Dermathopathic lymphadenopathy (Dermatopatik lenfadenit)
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 virüsü)
HTLV	: Human T-lymphotropic virus (İnsan T lenfotropik virüsü)
IFN	: Interferone (Interferon)
Ig	: Immunglobuline (İmmünglobülin)
IL	: Interleukin (İnterlökin)
ISCL	: International Society for Cutaneous Lymphomas (Uluslar arası kutanöz lenfoma topluluğu)

IU	: International unit (Uluslararası ünite)
L	: Litre
LDH	: Lactate dehydrogenase (Laktat dehidrogenaz)
LFA	: Lymphocyte function associated antigen (Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen)
LN	: Lenf nodu
kDA	: KiloDalton
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
MF	: Mycosis fungoides (Mikozis fungoides)
mg	: Miligrams (Miligram)
MHC	: Major histocompatibility complex (Major doku uyumu kompleksi)
ml	: millilitre (mililitre)
m	: molar
mM	: millimolar (milimolar)
mm³	: Milimetre küp
NK	: Natural killer (Doğal öldürücü hücre)
nm	: Nanometre
PUVA	: Psoralene+Ultraviolet A (Psoralen+Ultraviyole A)
PCR	: Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
REAL	: Revised European American Lymphoma (Yenilenmiş Avrupa-Amerikan lenfoma sınıflaması)
SS	: Sezary syndrome (Sezary sendromu)
UVB	: Ultraviolet B (Ultraviyole B)
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)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1: WHO-EORTC primer deri lenfomaları sınıflaması.....	5
Tablo 2: MF için TNMB sınıflaması.....	17
Tablo 3: MF için klinik evreleme.....	17
Tablo 4: MF ve SS' da güncel ISCL/EORTC sınıflaması.....	18
Tablo 5: MF ve SS' da lenf nodunun histopatolojik evrelemesi.....	19
Tablo 6: MF ve SS' da güncellenmiş ISCL/EORTC evrelemesi.....	19
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun yaşlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 9: Mikozis fungoidesli hastaların evrelere göre dağılımı.....	35
Tablo 10: Hastaların deri tutulum oranlarının ve lezyon tipinin cinsiyete göre dağılımı.....	36
Tablo 11: Başlangıçta hasta ve kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 12: Remisyondaki hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	38
Tablo 13: Hastaların evrelere göre plazma ve doku ADA düzeyleri.....	39
Tablo 14: Vücut tutulum oranına göre plazma ve doku ADA düzeyleri.....	40
Tablo 15: Deri lezyonlarının kalınlığına göre plazma ve doku ADA düzeyleri.....	40
Tablo 16: Cinsiyetlere göre plazma ve doku ADA düzeyleri.....	41
Tablo 17: Hastaların başlangıç serum LDH, β -2 MG, eozinofil hücre oranı ve ESH oranları.....	42
Tablo 18: Hasta grubunun remisyon öncesi ve remisyonda LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 19: Hastaların evrelere göre LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 20: Hastaların deri tutulum oranlarına göre LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerleri ile karşılaştırılması.....	43

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1: Pürin yıkım yolu.....	26
Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun yaşlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	35
Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
Grafik 3: Hastaların remisyon öncesi ve remisyonda plazma ADA düzeyinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması.....	38
Grafik 4: Hastaların remisyon öncesi ve remisyonda doku ADA düzeyinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması.....	38
Grafik 5: Evrelere göre plazma ve doku ADA düzeyleri.....	39
Grafik 6: Vücut tutulum oranına göre plazma ve doku ADA düzeyleri.....	40
Grafik 7: Cinsiyetlere göre plazma ve doku ADA düzeyleri.....	41
Grafik 8: Evrelere göre eritrosit sedimentasyon hızının karşılaştırılması.....	43
Grafik 9: Evrelere göre eozinofil düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Grafik 10: Evrelere göre serum LDH düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Grafik 11: Evrelere göre serum β -2 MG düzeylerinin karşılaştırılması.....	44

ÖZET

Amaç: Mikozis fungoides (MF) derinin T hücreli lenfomasıdır. Birincil olarak deride gelişme gösteren malign T hücreler çeşitli klinik bulgulara yol açarlar. Erken dönem mikozis fungoides tanısını koyabilmek klinik ve histopatolojik olarak çoğu zaman zordur. Tanı ve takibinde karşılaşılan zorluklardan en önemlisi; aktivitesini belirtecek özel bir laboratuvar yönteminin olmamasıdır. Adenozin deaminaz (ADA) pürin yıkım yolunun bir enzimidir. ADA aktivitesinin T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize hastalıklarda arttığı görülmektedir. ADA T lenfosit aktivasyonun özgün olmayan bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu çalışmada; MF'li hastalarda plazma ve doku ADA düzeylerinin ölçülmesi ve ADA'nın bu hastalık için bir aktivasyon kriteri olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve yöntem: Çalışmada 40 MF ve 33 kontrol olgusunda spektrofotometrik yöntem kullanılarak plazma ve doku ADA aktiviteleri ölçüldü. Ayrıca hasta grubu içerisinde takipler sonucunda remisyon kriterlerini tamamlayan ve remisyon olarak kabul edilen 17 hastanın bu dönemde değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Plazma ve doku ADA düzeyleri MF'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Remisyonadaki 17 hastanın remisyon öncesi plazma ve doku ADA düzeyleri, remisyon dönemi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla, $p<0.001$

ve $p<0.001$). Remisyon dönemindeki hastaların doku ADA düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak remisyonki hastaların plazma ADA düzeyleri kontrol grubunun plazma ADA düzeylerinden yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Sonuç: Bizim çalışmamızdaki bu bulgular plazma ve doku ADA düzeylerinin MF'nin aktivitesini yansıtmada değerli olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca ADA düzeylerinin ölçümünün hastaların takibinde bir belirteç olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Adenozin deaminaz, mikozis fungoides

ABSTRACT

Aim: Mycosis fungoides (MF) is a cutaneous T cell lymphoma. Malignant T cells growing primarily in the skin give rise to several clinical patterns. The clinical and histopathological diagnosis of early mycosis fungoides is usually difficult. There is no special laboratory method for the diagnosis of MF disease and this is the most important problem in diagnosis and also follow up the effectiveness of treatment. Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme involved in the purine salvage pathway. ADA activity has been shown to be increased in disease characterized by T lymphocyte proliferation and activation. ADA activity is a non-specific marker of T cell activation. In the present study, we aimed to investigate the levels of plasma and tissue ADA in patients with mycosis fungoides and to determine if ADA is an activation criteria for this disease.

Patients and methods: The levels of ADA activities in both plasma and tissues were spectrophotometrically measured in 40 patients with MF and compared to those of 33 healthy subjects. Moreover, a subgroup analysis regarding ADA activities was performed in 17 patients who achieved complete remission after different kinds of treatments.

Results: Patients with MF had more significantly elevated plasma and tissue ADA activity levels than those of control groups (respectively $p < 0.001$ and $p < 0.001$). There was a statistically significant decrease the plasma and tissue ADA activity

levels after remission when compared to initial values in 17 patients revealing complete remission (respectively $p < 0.001$ and $p < 0.001$). While there was no statistically significant difference between MF patients in remission and controls in respect of tissue ADA activities ($p > 0.05$); MF patients in remission were found to have higher plasma levels of ADA activities than those of controls ($p < 0.001$).

Conclusion: These findings of the current study may provide an important clinical support for showing the roles of plasma and tissue ADA activity levels to predict disease activity in MF patients. In addition, levels of ADA activity measurements might be a marker to follow up in MF patients.

Key words: Adenosine deaminase, mycosis fungoides

GİRİŞ VE AMAÇ

Mikozis fungoides (MF), T lenfositlerin malign proliferasyonu ile karakterize derinin en sık görülen primer T hücreli lenfomasıdır. MF, birçok açıdan normal fizyolojik koşullardaki gibi işlev görmeye devam eden T lenfositlerin, ancak deriye yuvalanma eğilimleri, aktif hale gelip burada kalmaları ve klonal baskınlık geliştirmeleri sonucunda deride, lenf nodlarında ve periferel kanda biriken T hücre malignitesi olarak değerlendirilebilir (1). Çeşitli nedenlerle (bakteriyel, viral, kimyasal iritanlar v.s) sürekli uyarılan T hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve apoptoz sürecinin bozulması hastalığın temelini oluşturmaktadır (2,3).

MF'nin erken tanısı klinik olarak şüphe edilmesi ile başlamaktadır. Tanı amacıyla en yaygın kullanılan yöntemler histopatoloji ve immünohistokimya'dır. Ancak MF'nin histopatolojik olarak tanısız zorluğu ve bir çok dermatozu taklit edebilmesinden dolayı histopatolojik incelemelerde hatalı sonuç verebilmektedir. Ayrıca tanı konan hastaların takibinde şu an için en geçerli yöntemin histopatoloji olması nedeniyle hastalardan bir çok defa deri biyopsisi alınmasına neden olmakta, bu ise hastaların yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Son yıllarda MF tanısı ve takibi için duyarlı, hızlı sonuç veren ve hasta için invaziv olmayan yöntemler aranmaktadır (4,5).

MF'de çalışılan bazı enzim aktivitelerinin belirlenmesi hastalığın teşhisi, tedavinin ve remisyonun takibinde klinisyene önemli bilgiler verebilir.

Adenozin deaminaz (ADA), pürin nükleotidlerinin katabolizmasında rol oynayan, adenozin ve deoksiadenozinin geri dönüşümsüz olarak inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. ADA bir çok insan dokusunda bulunur ve en yüksek aktivitesini lenfoid hücrelerde gösterir. Özellikle T lenfositlerin çoğalması ile beraber ADA aktivitesinin de arttığı bilinmektedir. Bu enzim, lenfositlerin, özellikle T lenfositlerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli rol oynamakta ve T hücre aktivasyonunun ve hücrel immünitinin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Birçok araştırmacı ADA'nın hücrel

immüitenin bir belirteci olduğunu ve buna bağı olarak lenfoproliferatif hastalıklarda serum seviyelerinin artışı göstermişlerdir (6).

Bu çalışmada aktive T lenfositleri MF'in etyopatogenizinde yer aldığı ve ADA aktivitesi T hücre salınımlarıyla yakından ilgili olduğu için MF'li hastalarda T lenfosit aktivasyonunun özgün olmayan bir göstergesi olarak kabul edilen ADA'nın hastalığın aktivasyonunu, tedaviye yanıtını gösteren ve hastalık takibinde kullanılabilir bir belirteç olabileceği düşünülerek MF'li hastalarda plazma ve doku ADA düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca MF'nin aktivitesini yansıtan bir skorlama sistemi ve laboratuvar bulgusu olmadığından, ADA düzeyinin hastalık aktivitesini yansıtmada kullanılabilirliği araştırıldı. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak remisyona giren hastalarda da ADA düzeyi çalışıldı. Hastalarımızın hepsinin erken evrede olmaları ve hastalığın sadece deriye sınırlı olmasından dolayı ve ADA düzeylerinin bir çok sistemik hastalıkta ve pek çok faktöre bağı olarak yükselmesi nedeniyle bu testin özgüllüğünü ve duyarlılığını artırmak için MF'li hastaların lezyonlu derilerinde de ADA düzeyinin bakılması uygun bulundu.

GENEL BİLGİLER

KUTANÖZ LENFOMALAR

Lenfomalar lenfoid dokunun neoplastik hastalıklarındandır. İmmünolojik ve histopatolojik farklılıklar nedeniyle Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar şeklinde ikiye ayrılırlar. Non-Hodgkin lenfomalar klinik ve morfolojik görünümünün yanında immünolojik belirteçlere ve prognoza göre sınıflandırılmışlardır. Ekstranodal non-Hodgkin lenfomalar içinde primer gastrointestinal lenfomalardan sonra en sık karşılaşılanlar primer kutanöz lenfomalardır. Primer kutanöz lenfomalar, B ve T lenfositlerden kaynaklanmalarına göre iki grup olarak incelenirler. Bu iki grup klinik, histopatolojik, immünofenotopik ve prognostik açılardan önemli farklılıklar göstermektedir. Kutanöz T hücreli lenfomaların (KTHL) en sık karşılaşılan iki alt tipi MF ve Sezary sendromudur (SS). Fransız dermatolog *Alibert*, ilk kez 1806 yılında mantar şeklinde deri tümörü olan bir hastada MF'yi tanımlamıştır (7).

MF genel olarak kronik, yavaş ilerleyen bir lenfomadır. MF'de tanı öncesinde, çoğunlukla hasta veya hekimler tarafından fark edilemeyen veya önemsenmeyen uzun bir dönem geçmektedir. Bir çok vakada hastalık kronik egzama, parapsoriasis, tinea korporis, atopik dermatit gibi çeşitli inflamatuvar dermatozlara benzeyen özgün olmayan skuamli lezyonlar şeklinde başlar. Erken lezyonlarda tanıyı kesinleştirmek için 3-6 aylık aralıklarla deri biyopsisi yapmak gerekir (8-11).

SINIFLAMA

Lenfomalar hakkında çeşitli sınıflamalar bulunmakta olup, başlıca T ve B hücreli lenfomalar olarak ikiye ayrılır. *Kiel, Rappaport, Lukes Collins* sınıflamaları sistemik lenfomaların morfolojik özelliklerine dayanmaktadır. 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 (12-14) (Tablo 1).

EPİDEMİYOLOJİ

Tanı yöntemlerinin ve klinisyenlerin bu konuda duyarlılığının artmasından dolayı dünyada kutanöz lenfoma insidansı artmaktadır. Primer kutanöz lenfomalar arasında MF sıklığı çeşitli çalışmalarda %33-94.1 oranında bildirilmiştir (15-17). Ortalama MF insidansı yaklaşık 0.3-1.0/100.000 düzeyindedir. MF tipik olarak yaşlıların hastalığıdır ve görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, en sık 30-70 (ortalama 50) yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte 20 yaş altı çocuklarda veya 80 yaş üstü çok yaşlı kişilerde de hastalık gözlenebilir. Erkeklerde kadınlara göre iki-üç kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. En sık siyah ırk, en az Asya'lılarda görülmektedir (16)

Tablo 1. WHO-EORTC primer deri lenfomaları sınıflaması-2005 (12).

T ve NK hücreli deri lenfomaları
<ul style="list-style-type: none">• Mikozis fungoides• MF varyantları ve alt tipleri<ul style="list-style-type: none">Folikülotropik MFPajetoid retikülozisGranülomatöz 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 lenfomaLenfomatoid 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)
B hücreli deri lenfomaları
<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
Prekürsör Hematolojik Neoplazi
<ul style="list-style-type: none">• CD4⁺ / CD56⁺ hematodermik neoplazi (Blastik NK hücreli lenfoması)

ETYOLOJİ

MF etyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Birçok çalışma, viral ajanların ve çeşitli çevresel faktörlerin rol oynayabileceğini desteklemektedir (18). En çok üzerinde durulan teori, 1974 yılında Tan ve arkadaşları (19), tarafından öne

sürülen “kronik antijenik uyarı” teorisidir. Bu teoride kronik antijenik uyarı sonucu oluşan yaygın inflamatuvar cevap sonrasında epidermisdeki T hücrelerinde malign klonal proliferasyon suçlanmaktadır. Bu teori günümüze kadar tam olarak ispatlanmamakla birlikte halen geçerliğini korumaktadır.

MF etyolojisinde rolü olduğu düşünülen faktörler aşağıda sıralanmıştır.

1. Virüsler

Çeşitli virüslerin bazı hematolojik malignensilerde etyolojik rollerinin kesinleşmesi MF etyopatogenezinde de virüslerin rolü olabileceğini düşündürmüş ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. En çok üzerinde durulan virüsler sitomegalovirüs (CMV), İnsan T lenfotropik virus (HTLV) tip 1-3, Epstein-Barr virüsü (EBV), İnsan herpes virüs (HHV) tip 6, herpes simpleks virüs (HSV) tip 1-2 ve insan immün yetmezlik virüsüdür (HIV). Başta HTLV-1 olmak üzere MF gelişiminde pek çok virüsün rolü araştırılmıştır. Ancak, bulgular virüslerin birincil etyolojik faktör olmaktan çok KTHL’de görülen immünsupresyona ikincil olarak viral enfeksiyonların devreye girdiğini ve tümör gelişiminde provokatör bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (18,20).

2. Genetik

MF’de ailesel özellik şimdiye kadar yalnızca sekiz ailede bildirilmiştir. Son zamanlarda HLA (İnsan lökosit antijeni) klas II allelleri DRB1*11 ve DQB1*03’ün sporadik MF olgularında belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu durum malignitenin patogenezinde immünojenetik bir temelin rol oynayabileceğini göstermiştir (21).

3. Mesleki ve çevresel faktörler

Bazı araştırmacılar petrokimya, tekstil, metalürji gibi özellikle iritan ve sensitizan metal ve plastiklerle temas eden işçilerde çevresel kontakt allerjenlerle temasın kronik antijen uyarısına yol açtığını ve KTHL’deki atipik T hücrelerinin buna proliferasyonla yanıt verdiğini iddia etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada özellikle aromatik ve/veya halojenli hidrokarbonlarla temas edenlerin yüksek MF riski taşıdığı gösterilmiştir (22).

4. Ultraviyole

Güneş ışınlarını erken deri yaşlanmasına ve deri kanseri oluşumuna etkisi çok iyi bilinmektedir. Morales-Suarez-Varela ve arkadaşlarının (23), yapmış oldukları bir çalışmada güneş ışığı ile uzun süre temas eden işçilerde MF riskinin arttığı ortaya konmuştur.

5. Bakteriyel süperantijenler

KTHL etyolojisinde süperantijenler de suçlanmıştır. Süperantijenler bakteriyel veya retroviral mikrobik ürünler olup T lenfositlerini uyarırlar. İnsanlarda retroviral ve bakteriyel süperantijenlerin meme kanseri ve özellikle kutanöz T hücreli lenfoma gibi çeşitli kanserlerin patogeneğinde rol aldığı öne sürülmüştür.

Süperantijenlerin malign dönüşümde kesin etkili faktörler mi yoksa sadece hastalık progresyonunda yardımcı etkenler mi oldukları henüz açıklığa kavuşmamıştır (24).

6. Onkogenler ve apoptozis

Tümör baskılayıcı gen olan p53'ün nokta mutasyonu ve hücrede birikmesi yüksek evreli KTHL'de belirginken, düşük evreli KTHL'de değişiklik göstermemektedir. Bu durum, KTHL patogeneğinde genetik/moleküler düzeydeki tümör baskılayıcı işlevin hasara uğramasının KTHL gelişimine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuar deri lezyonlarında da hücre yüzeylerinde bulunabilen, antiapoptotik etkiye sahip bcl-2'nin artmış ekspresyonu sonucu apoptozun baskılanmasıyla hücrelerin ölümsüzleşmesi, lenfomalardaki patogenetik mekanizmalardan biri olabilir. Bu noktadaki apoptozisin KTHL'deki genetik/moleküler regülasyonuna yönelik daha ileri çalışmalar önem kazanmaktadır (25,26).

PATOGENEZ

Çeşitli nedenlerle (bakteriyel, viral, kimyasal irritanlar v.s) sürekli uyarılan T hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve apoptozis sürecinin bozulması hastalığın temelini oluşturmaktadır. Muhtemel antijeni saptamaya yönelik yoğun çabalara rağmen halen kesin sonuç elde edilememiştir (2,3).

Deri T lenfositleri için birincil bir yönelim organı olmamakla birlikte timik epitelyum ile keratinosit arasındaki benzerlikler, T lenfositlerinin deriye göçünde önemli rol oynamaktadır. Derinin hücrel hasara veya strese birincil yanıtlarından biri; keratinositlerden sitokin salınımı ve böylece lökosit birikimine ve kutanöz inflamasyonun başlatılıp sürdürülmesine yol açılmasıdır. Antijenik uyarı sonucunda keratinositlerden interlökin (IL) 1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), *transforming growth factor* (TGF), vasküler endotelial permeabilite faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi çeşitli sitokin ve adezyon molekülleri salınmaktadır. Bu sitokinlerden IL-1 ve TNF- α , T hücre proliferasyonunu ve adezyon moleküllerinin salınımını uyarır. Ayrıca IL-1 doğrudan ve IL-8 üretimini artırarak T hücre kemotaksisinde ve IL-2 salınımını artırarak lenfosit proliferasyonunda önemli rol oynar (20).

Kutanöz T hücreli lenfomada deriye yuvalanan T hücreleri, diğer T hücrelerinden kutanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA) diye isimlendirilen kendine özgü bir hücre yüzeyi reseptörü ile ayırt edilirler. CLA; vasküler endotelial hücreler tarafından sunulan E-selektin ile bağlanarak deriye yuvalanma kapasitesine sahip hafıza T hücrelerinden sunulur. Kutanöz inflamasyon durumunda E-selektin ekspresyonu indüklenir (2). T lenfosit yüzeyinde bulunan CLA, integrin alfa E beta 2, kemokin reseptörleri (CCR-4, CXCR-4) ve lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 1 (LFA-1) gibi moleküller, T lenfositlerin endotel hücresi, bazal keratinosit, keratinosit ve Langerhans hücreleri ile ilişkisinde önemli rol oynarlar. T hücreleri endotelial venüller içerisinde dolaşırken epidermisten gelen henüz bilinmeyen sinyallere yanıt olarak P-selektin ve E-selektin'e yaklaşır ve bağlanırlar. Sonuç olarak inflame deriye ekstravaze olurlar. T lenfositler epidermise geçerek (epidermotropizm) Langerhans hücreleri etrafında toplanır. Burada T lenfositleri yüzeylerinde bulunan integrin alfa E beta 2, CCR-4, T hücre reseptörü (TCR), *Cluster of differentiation* (CD) 4 ile Langerhans hücresi yüzeyinde bulunan E-kaderin, CCL-22, *Major histocompatibility complex* (MHC) klas II ile iletişime girer ve epidermis içine doğru göç eder. İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar histopatolojik olarak Pautrier mikroapselerinde malign T hücrelerin Langerhans hücreleri etrafında toplanmış ve temasta olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler MF patogenezinde Langerhans hücrelerinin potansiyel rollerini göstermektedir. Epidermal Langerhans

hücreleri T hücrelerinde sürekli antijenik uyarıya neden olarak T hücrelerinin aktivasyonuna ve sonrasında T hücrelerinin klonal çoğalmasına yol açarlar (27,28).

Malign klonal infiltratın malign olmayan komponentlerine oranla yüzeye daha yakın olduğu ve kutanöz T hücreli lenfoma lezyonlarında saptanan epidermal lenfositlerin tümünün malign klona aitken dermal infiltrat içerisinde kısmen az sayıda oldukları gösterilmiştir (28). Ancak zamanla MF'deki malign hücreler çevreye olan bağımlılıklarını kaybedip yüzey ekspresyonlarını değiştirerek dermis içerisine, periferel kana ve lenf nodlarına yayılabilirler (1).

Deriye yuvalanma kapasitelerine ek olarak aktif T hücreleri sinyal molekülleri ve çeşitli sitokinlerin üretimini başlatma yeteneğine sahiptirler. Bu şekilde enfeksiyon eliminasyonu gibi özgün faydalı etkiler yerine getirilebileceği gibi inflamatuvar hastalıklar da oluşturulabilir. Deri biyopsi preparatlarında ve lösemik tutulumlu hastaların periferel kan örneklerinde klonal hücrelerin incelenmesi ile CD45RO, proliferasyon hücre nükleer antijeni ve IL-2 alfa reseptörünü (CD25) içeren aktivasyon belirteçlerinin klonal hücreler tarafından çoğunlukla eksprese edildikleri gösterilmiştir. IL-2 reseptörünün uyarılmasından sonra aktif T hücreleri, JAK/STAT (*Janus Family Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription*) ailesinden birçok intraselüler sinyal proteinlerinin fosforilasyonuna yol açarlar. MF'de bu tür moleküllerin aktivasyonu malign T hücrelerinin daimi olarak aktif halde kalmalarına katkıda bulunur (1).

Fizyolojik şartlarda antijenik uyarı sonrası aktif T lenfositlerinin çoğu apoptoz ile yok olur, bu durum T hücre aracılı aşırı doku hasarını önlemek için gereklidir. MF'de apoptoz mekanizmasında bozukluk olduğu, bunun sonucunda T lenfositlerinin deride biriktiği düşünülmektedir. MF'de apoptozis direncine yol açan faktörlerden birisi CD4⁺, CD45RO⁺ T hücrelerinin genetik olarak apoptoza dirençli olması ve özellikle ileri dönemlerde Fas salınımının önemli ölçüde azalması sonucu MF hücrelerinin Fas aracılı apoptozisten korunmasıdır. Apoptoz direnci MF hücrelerinin sürekli çoğalmasına, antitümör cevabın inhibisyonuna ve tedaviye yanıtın azalmasına yol açar (20).

KLİNİK

Klinik olarak yama, plak, tümör ve eritrodermi evreleri olmak üzere 4 evrede izlenen klasik Alibert-Bazin tipi veya atipik deri belirtileri gösteren farklı klinik

formlarda görülebilmektedir. MF'nin subtipleri ise klinikopatolojik olarak farklı özelliklere sahiptir, bu nedenle ayrı değerlendirilmesi gerekir sonucuna varılmıştır (29,30).

Klasik Alibert-Bazin tipi Mikozis Fungoides

A-Yama evresi

Klinik olarak fark edilmeden yavaş seyir gösteren, genellikle keskin sınırlı, düzensiz, 2-3 cm ile 10-15 cm veya daha geniş çaplarda tek veya çok sayıda eritematöz ve hafif skuamli lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonun yüzeyinin sigara kağıdı benzeri atrofi gösterebilmesi önemli bir özelliğidir. Lezyonlar güneş almayan bölgelerde daha sık olmak üzere, vücudun herhangi bir bölgesinde yerleşebilir. Kalça, bacakların üst kısımları, alt karın, koltuk atları ve göğüs lezyonların sık görüldüğü bölgeler arasındadır. Hastalarda yama evresi asemptomatik olabileceği gibi şiddetli kaşıntıya da yol açabilir. Yama evresinde lezyonlarda güneşte kalma sonucunda veya kendiliğinden skar bırakmaksızın iyileşme olabilir. Ancak olguların çoğunda yavaş yavaş lezyonların yaygınlığı artar veya plak tipi lezyonlar ortaya çıkar (2, 29).

B-Plak evresi

Plak tipi lezyonlar, yama evresi lezyonlarının zaman içinde daha derine infiltrasyon olması ile veya doğrudan etkilenmemiş deri üzerinden de novo olarak ortaya çıkabilirler (7,29).

Lezyonlar genellikle kırmızı-kahverengi, keskin sınırlı ve artmış neoplastik infiltrasyon nedeni ile deriden kabarıktır. Plakların yüzeyi skuamli olabilir. Bazen atrofi ve hipopigmentasyona da rastlanır. Lezyonlar zaman içinde birbirleri ile birleşerek anüler, kavisli veya serpijinöz şekiller alabilirler. Lezyonlar oldukça inatçıdır ve bazen de kendiliğinden gerileme görülebilir. Lezyonun periferinde aktivasyon varken, merkezinde iyileşme görülebilir. Büyük infiltrasyon plakların belirli bölgelerinde keskin sınırlı sağlam doku adacıklarının bulunması MF'yi akla getiren klinik bulgular arasında yer alır (7,29).

Ayrıca hastalarda avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve fissürler, tırnaklarda distrofi ve deride poikiloderma oluşabilir. Hastalarda tipik olarak ciddi kaşıntı mevcuttur (31).

C-Tümör evresi

Tümöral evre geniş, mantar şeklinde tanımlanan viyolose ekzofitik nodüler lezyonlarla karakterizedir. Tümöral lezyonlar plaklar üzerinden gelişebileceği gibi doğrudan tümör olarak da başlayabilir. Doğrudan başlayan tipinde erken evre belirtilerinden herhangi biri olmaksızın hızla gelişen büyük tümöral oluşumlar vardır ve “tumor demblee” olarak isimlendirilir. Ancak son yıllarda böyle vakaların primer kutanöz lenfomaların diğer varyantları (pleomorfik, orta ve büyük hücreli, CD30⁺ veya CD30⁻ T hücreli lenfoma) olduğu kabul edilmektedir (30).

Özellikle yüz ve vücut kıvrımları daha sık olarak tutulur. Yüz tutulumu sonucu aslan yüzü görünümü ortaya çıkabilir. Kaşıntı tümöral lezyonlarda daha azdır ve bazen ağrı görülebilir. Tümörler sıklıkla nekroz ve ülserasyona uğrar ve şekil bozukluğuna neden olurlar (7, 29).

Tümörler ayrıca %8-56.6 gibi değişen oranlarda daha agresif davranışlı bir CD30⁺ anaplastik büyük hücreli lenfomaya dönüşüm gösterebilir. Burada ilginç olarak primer CD30⁺ anaplastik büyük hücreli lenfoma genel olarak iyi prognozlu olmasına rağmen, kutanöz T hücreli lenfomalardan gelişmiş sekonder CD30⁺ anaplastik büyük hücreli lenfoma oldukça kötü prognoza sahiptir. Tümöral deri lezyonu olanlarda sistemik yayılım riski artar. Sonuç olarak tümörler hastalığın deri bulguları içinde ileri evre göstergesi olup, kötü prognozun ve tedavi direncinin habercisi olarak kabul edilir (29).

D-Eritrodermi evresi

Doğrudan başlayabileceği gibi MF'nin diğer lezyonlarından da gelişebilir. Nadir görülür. Vücudun % 80'inden fazlası parlak kırmızı eritem , skuam ile kaplıdır, karakteristik olarak simetrik sağlam deri adacıkları gözlenir. Bu sağlam görünen deri adacıkları karın, antekübital ve aksiller bölgeler gibi sıklıkla deri katlantıları ve kıvrım yerlerindedir. Yüz tutulumu aslan yüzü görünümüne neden olur. Ateş, titreme, iştahsızlık, kilo kaybı ve çok şiddetli kaşıntı vardır. El içi ve ayak tabanında da eritem, skuam ve fissürler bulunabilir. (30,32).

Eritrodermik MF hastalarında SS için tipik olan hematolojik bulgular yoktur, dolaşımdaki atipik hücrelerin oranı %5'den azdır. Lenfoadenopati SS'de olduğu kadar belirgin değildir. Nadiren klasik MF kliniği olan hastalarda SS için tipik hematolojik bulgularda olabilir. Uluslararası Kutanoz Lenfoma Topluluğu bu tür

olguların 'lösemik tutulumlu mikozis fungoides' olarak tanımlamasını önermektedir (9,33).

Sezary sendromu

SS, KTHL'nin eritrodermik veya lösemik bir varyantıdır. Tipik olarak vücut yüzeyinin %80'inden fazlasını tutan infiltratif veya ekfoliyatif eritrodermi, büyümüş periferik lenf nodları ve periferik kandaki lenfositlerin %5'inden fazlasının atipik lenfositlerden oluşması ile karakterizedir. Ayrıca SS tanısı için; total lenfosit sayısının % 20' den fazlasının veya mm³'te yaklaşık 1000 Sezary hücresinin bulunması, CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranının 10' dan fazla olması ve/veya pan T hücre antijenlerinden (CD2, CD3, CD4, CD5) biri veya hepsinin kaybının flow sitometri ile gösterilmesi, moleküler ve sitogenetik metotlar ile periferik kanda T hücre klonunun gösterilmesi ve kromozomal olarak anormal T hücre klonu gibi kriterlerinden bir veya daha fazlasının bulunması gereklidir (30,32)

Deri ödemlidir ve kalınlaşmıştır. Hastalarda kontrol altına alınamayan şiddetli bir kaşıntı eşlik eder. Eritrodermi zemininde melanin ve hemosiderin birikimi sonucu diffüz hiperpigmentasyon oluşabilir. Palmoplantar hiperhidroz, hepatosplenomegali, alopesi, ektropiyon ve tırnak distrofisi sıklıkla gözlenir. Prognoz kötüdür. SS'de 5 yıllık toplam sağkalım oranı %11-20'dir. Klasik MF' de olduğu gibi SS'de büyük hücreli lenfomaya dönüşüm oluşabilir. Bazı SS olgularında tedavi ile deri lezyonları gerilerken lenf nodlarında dönüşüm oluşabilir (9).

MF' nin farklı klinik varyantları

MF klasik Alibert-Bazin tipi dışında atipik deri belirtileri gösteren farklı klinik formlarda görülebilmektedir. Bu farklı klinik tipler; primer kutanöz T hücreli lenfomaların 2005 yılında yapılan WHO-EORTC Sınıflaması'na göre; MF'nin klinik varyantlarının davranışları klasik MF'ye benzediği için farklı olarak kabul edilmemektedir. Hastalığın bu varyantlarına sahip hastalarda sıklıkla vücutlarının diğer alanlarında aynı zamanda klasik MF özelliklerini taşıyan lezyonlar bulunur (12,30).

MF' nin en sık gözlenen farklı klinik varyantları;

1. Siringotropik/Adneksotropik (34)
2. Büllöz/Veziküler (35)
3. Hipopigmente (36)
4. Hiperpigmente (37)
5. Poikilodermik (38)
6. Pigmente purpura benzeri (39)
7. Palmoplantar (9)
8. Vejetatif/Papillomatöz (30)
9. Püstüler (9)
10. Hiperkeratotik/Verrüköz (9)
11. İktiyoziform (40)

Yapılan bir literatür taramasında 2000 yılına kadar MF tarafından taklit edilebilen 25 farklı deri hastalığı olduğu bildirilmiştir (30). Son zamanlarda deri lezyonları olmaksızın sadece kaşıntı ile birlikte histopatolojik olarak tipik MF paterni gösteren MF'nin nadir bir varyantı tanımlanmıştır (Görünmez MF). Bu hastalarda kaşıntı sürekli olup, antihistaminik tedavisine yanıt vermezler (41).

MF' nin subtipleri

Klinikopatolojik olarak farklı özelliklere sahiptir, bu nedenle ayrı değerlendirilmesi gerekir sonucuna varılmıştır (30). Bunlar;

1. Foliküler MF (42)
2. Pajetoid retikülozis (Woringer-Kolopp hastalığı) (43)
3. Granülamatöz MF ve granülamatöz gevşek deri sendromu (44, 45)

HİSTOPATOLOJİ

Erken dönem MF tanısı dermatopatolojide en zor tanılardan biridir. Histopatolojik tanıda % 40 yanlış negatiflik ve % 44 yanlış pozitifliğe neden olurlar. Buna sebep olarak da bu dönemdeki bulguların genellikle özgün olmaması veya birkaç inflamatuvar deri hastalığına benzer histolojik özelliklere sahip olması gösterilmektedir (4).

Çok erken evre lezyonlarda histopatolojik bulgular özgün olmayıp, üst dermiste atipik lenfositleri içermeyen hafif bir perivasküler infiltrat ile karakterizedir.

Bu dönemde epidermotropizm yoktur. Histopatolojik olarak tanısal bulgular geç yama evresinde başlar. Epidermiste bazal tabaka üstünde tesbih tanesi gibi diziler yada küçük hücre grupları şeklinde sıralanmış sınırlı lenfositler vardır ve tek hücre epidermotropizmi gözlenir. Hücrelerin çoğu küçük, iyi diferansiye, yuvarlak veya sadece hafif serebriform nükleuslu lenfositlerdir. Erken dönem MF olgularında atipi minimaldir. Pautrier mikroapseleri (epidermiste keskin sınırlı, birbirine yakın yerleşmiş lenfosit grupları) bu dönemde sık görülmez. Ayrıca epidermiste hafif akantoz, hiperkeratoz ve pigment inkontinansı bulunur (46). Papiller dermiste ödem veya fibrozis ve postkapiller venüllerin hafif proliferasyonu görülebilir. Papiller ve yüzeysel retiküler dermiste epidermise fokal yayılım gösteren yüzeysel perivasküler ve diffüz lenfositik infiltrat mevcuttur. İnfiltrat eozinofil, plazma hücreleri, makrofajlar ve dermal dendritik hücreleri içerebilir (9).

Plak döneminde infiltrat daha yoğundur ve atipik lenfositlere daha sık rastlanılır. Tipik olarak çok sayıda serebriform hücreleri içeren yoğun, subepidermal genellikle bant şeklinde bir infiltrat bulunur. Bu infiltrasyona eozinofiller ve plazma hücreleri eşlik eder (9). Epidermotropizm daha belirgindir ve lenfositlerin oluşturduğu küçük intraepidermal kümeler bulunur. Bu dönemde hastaların %17-37.5' inde Pautrier mikroapseleri görülür.

Tümör evresinde hücreler karakteristik morfolojilerini kaybederler ve özellikle integrin alfa E β 7 olmak üzere bazı integrinlerin ekspresyonlarının kaybı sonucu epidermotropizm hafif veya yoktur. Ayrıca Pautrier mikroapseleri bu evrede daha az görülür (47). İnfiltrasyon, nodüler veya diffüzdür. Mitoz sıktır. Bazal membran ile infiltrat arasında papiller dermiste infiltrasyonun gözlenmediği alan (Grenz zonu) mevcuttur. Baskın olan küçük serebriform hücrelere ek olarak immünoblastlar, lenfoblastlar ve hiperkromatik nükleuslu pleomorfik hücreler de görülebilir (7).

İMMÜNOFENOTİP

İmmünofenotiplendirme, monoklonal antikorlar kullanılarak doku kesitlerinde veya hücre süspansiyonlarında lenfoid antijen ekspresyonunun belirlenmesidir. Küçük serebriform hücrelerin tipik fenotipi CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD45RO⁺, CD8⁻, CD25⁻ (nadiren CD25⁺), TCRP⁺, CD30⁻ 'dur. Hastalık ilerledikçe T hücre antijenlerinin (CD2, CD3, CD5) kaybı görülür. Nadiren neoplastik lenfositlerde

CD45RA, CD8 ve TCR delta ekspresyonu görülür. MF'de erken T hücre göstergesi olan CD7 silinmiş olabilir, ancak hastaların 1/3'ünde pozitifdir. Dermal infiltratda S-100⁺, CD1a⁺ dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri görülür. Erken evrelerde neoplastik hücrelerde belirgin immünofenotipik değişiklik görülmediği için MF tanısında immünohistokimyasal çalışmalarının yeri azdır (9,48).

TANI

MF'nin klasik klinik özellikleri olmasına rağmen, klinik ve histopatolojik olarak pek çok dermatozu taklit edebilmesi ve MF lezyonlarını tanımlayan tek bir histopatolojik paternin olmamasından dolayı tanı koymada zorluklar yaşanabilir (49).

Hastaların öncelikle ayrıntılı anamnezleri alınmalıdır. Daha sonrasında tam bir dermatolojik ve lenf nodu muayenesi dahil ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır.

Tanı için halen altın standart histopatolojik değerlendirmedir. Özellikle erken evrelerde tanı koydurucu bulguların biyopsinin her alanında görülmemesi nedeniyle, biyopsi alırken epidermis yüzeyini artırmak amaçlı punch biyopsiler yerine insizyonel biyopsiler tercih edilmelidir. Histopatolojinin kesin tanı vermediği ve klinik olarak şüphenin devam ettiği durumlarda hastayı 3 veya 6 aylık aralarla deri biyopsileri ile takip etmek genellikle uygulanan yöntemdir (9,11).

İmmünohistokimya yönteminden MF tanısını kolaylaştırmak amacı ile yararlanabilir. Deride infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin immünofenotipinin belirlenmesi düşünülen klinik veya histopatolojik tanıyı destekleyici veya uzaklaştırıcı özellikler taşıyabilir.

Deri biyopsisi dışında diğer laboratuvar testleri; tam kan sayımı, Sezary hücreleri için periferik kan yayması, serum laktat dehidrogenaz (LDH), karaciğer ve böbrek fonksiyonları, lenfosit alt tipleri, eozinofil düzeyi, HTLV-1 serolojisi ve T hücre reseptör gen rearanjmanları ile tanı desteklenmelidir. Bu yöntemin en değerli kullanım yeri histopatolojik olarak kesin tanı verilmeyen olgulardır. Derideki infiltrasyonun monoklonal veya poliklonal olup olmadığını belirlemede yararlıdır. Genel olarak yama evresinde %50, plak evresinde %66-73, eritrodermide %83, tümör evresine ise %100 güvenilirliğe sahiptir (50).

Ayrıca ileri evre MF hastalarında kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması uygundur (47).

EVRELEME

MF'li hastalarda prognozu tayin etmek, uygun tedavi yöntemini seçmek ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacı ile değişik sınıflandırmalar yapılmıştır. En yaygın olarak kullanılan sistem Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflamasıdır (Tablo 2-3). *Bunn ve Lamberg* (51) tarafından ilk kez tanımlanan bu sistemde evrelendirme tutulan vücut yüzeyi oranı, deri lezyonunun görünümü, lenf nodu (LN) ve iç organ tutulumlarına göre yapılır. Günümüzde moleküler biyoloji, immünohistokimya ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte prognoz ile ilgili yeni bilgilerin oluşması ile MF ve SS'de yeni bir evreleme sistemine gerek duyulmuş; bu amaçla Eylül 2007 yılında ISCL/EORTC tarafından 1979 yılından itibaren bugüne kadar MF ve SS ile ilgili olarak tümör hücre biyolojisi ve tanı teknikleri ile ilgili yeni bilgiler ışığı altında mevcut 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 olduğu için bunlar ayrı olarak değerlendirilmiştir (52) (Tablo 4-6).

Tablo 2. MF için TNMB sınıflaması

T (Deri)	
T ₀	Klinik ve histopatolojik olarak şüpheli lezyon
T ₁	Sınırlı yama/plak (Tüm deri yüzeyinin <%10)
T ₂	Yaygın yama/plak (Tüm deri yüzeyinin ≥%10)
T ₃	Tümör
T ₄	Eritrodermi
N (Lenf nodu)	
N ₀	Lenf nodu klinik olarak tutulmamış
N ₁	Lenf nodu büyümüş (reaktif/dermatopatik), histolojik tutulum yok
N ₂	Lenf nodu klinik olarak palpabl değil, histolojik tutulum var
N ₃	Lenf nodu büyümüş, histolojik tutulum var
M (İç organ)	
M ₀	İç organ tutulumu yok
M ₁	İç organ tutulumu var
B(Periferik kan)	
B ₀	Periferik kanda kayda değer atipik hücre (Sezary) yok (< %5)
B ₁	Periferik kanda atipik hücre (Sezary) var (> %5)

Tablo 3. MF için klinik evreleme

	T	N	M
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T ₂	N ₀	M ₀
IIA	T ₁₋₂	N ₁	M ₀
IIB	T ₃	N ₀₋₁	M ₀
III	T ₄	N ₀₋₁	M ₀
IVA	T ₁₋₄	N ₂₋₃	M ₀
IVB	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁

Tablo 4. MF ve SS’de güncel ISCL/EORTC sınıflaması

DERİ	
T _{1a}	Sınırlı yama (Tüm deri yüzeyinin < %10)
T _{1b}	Sınırlı plak±yama (Tüm deri yüzeyinin < %10)
T _{2a}	Yaygın yama (Tüm deri yüzeyinin ≥ %10)
T _{2b}	Yaygın plak±yama (Tüm deri yüzeyinin ≥ %10)
T ₃	Bir veya daha çok sayıda tümör ≥1 cm)
T ₄	Eritrodermi (vücut tutulum oranı ≥ %80)
LENF NODU	
N ₀	Lenf nodu klinik olarak tutulmamış, biyopsiye gerek yok
N ₁	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş*; histopatoloji Dutch grade¶ 1 veya NCI§LN ₀₋₂
N _{1a}	Klon negatif#
N _{1b}	Klon pozitif#
N ₂	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histopatoloji Dutch grade¶ 2 veya NCI§LN ₃
N _{2a}	Klon negatif#
N _{2b}	Klon pozitif#
N ₃	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histopatoloji Dutch grade¶ 3-4 veya NCI§LN ₄
N _X	Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histolojik olarak doğrulanmamış
İÇ ORGAN	
M ₀	İç organ tutulumu yok
M ₁	İç organ tutulumu var
PERİFERİK KAN	
B ₀	Periferik kanda kayda değer atipik hücre (Sezary) yok (≤%5)
B _{0a}	Klon negatif#
B _{0b}	Klon pozitif#
B ₁	Düşük kan tümör yükü: periferik kanda atipik (Sezary) hücre oranı >%5
B _{1a}	Klon negatif#
B _{1b}	Klon pozitif#
B ₂	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

Güncellenmiş ISCL/EORTC sınıflaması	Dutch sistem	National Cancer Institute (NCI) sınıflaması
N ₁	Grade 1: Dermatopatik lenfadenit (DL)	LN ₀ : Atipik lenfosit yok LN ₁ : Nadir ve izole atipik lenfositler LN ₂ : Çok sayıda atipik lenfosit veya 3-6 hücre kümesi
N ₂	Grade 2: DL; MF erken tutulum (serebriform nükleuslar bulunur)	LN ₃ : Atipik lenfosit kümeleri; nodal yapı korunmuş
N ₃	Grade 3: Lenf nodu yapısında kısmi silinme; çok sayıda serebriform hücre Grade 4: Tam silinme	LN ₄ : Nodal yapı kısmi veya tam silinmiş

Tablo 6. MF ve SS’de güncellenmiş ISCL/EORTC evrelemesi

	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
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

PROGNOZ

MF yavaş seyirli ve göreceli olarak iyi prognozlu KTHL tipi olarak kabul edilir. Değişik evrelerden 489 hastayı kapsayan kontrollü bir çalışmada hastalığa bağlı örüm oranı %18.8 olarak bildirilmiştir (53). Çok merkezli bir çalışmada prognostik açıdan üç alt grup olarak hastaları tasnif etmenin yararı gösterilmiştir. Düşük risk grubu; sadece sınırlı deri tutulumu olan hastalarda (evre IA, IB, IIA) prognoz en iyi olup ortalama yaşam süresi 10-12 yılın üzerindedir. Orta derecedeki risk grubu; plak, tümör ve eritrodermiyle birlikte lenf nodu ve/veya kan tutulumu olanlardır (evre IIB ve III), bu grupta ortalama yaşam süresi 5 yıldır. Yüksek risk grubu; organ metastazı

veya komple lenf nodu tutulumu olanlarda (evre IVA ve IVB) prognoz en kötü olup ortalama yaşam süresi 2-2.5 yıldan azdır (54).

MF'de deri tutulumun tipi ve yaygınlığı, kan ve iç organ tutulumları ile birlikte prognozu etkileyen en önemli faktördür. T1 evresinde prognoz en iyi iken T4'te en kötüdür. Lenf nodu tutulumu kötü prognoz gösterirken iç organ ve kan tutulumu son derece kısa bir yaşam süresiyle birlikte. Ayrıca ileri yaş, periferik kanda T hücre klonlarının varlığı, büyük hücreli lenfomaya dönüşüm, CD8⁺ fenotip, bcl-2 ekspresyonunun fazlalığı, deri infiltrasyonun kalınlığı, serum LDH ve beta-2 mikrogobulin (β -2 MG) yüksekliği ve eozinofili kötü prognoz göstergesi iken cinsiyetler arasında prognoz açısından farklılık bulunmamıştır. (47,55,56).

TEDAVİ

Tedavinin planlanmasında; hastalığın evresi, klinik bulgular, hastanın yaşı ve genel durumu önemlidir. Tedavide amaç, tümör yükünün azaltılması, semptomlarda gerileme sağlanması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. MF ideal tedavisinin düzenlenmesi için dermatolog, hematolog/onkolog ve radyasyon onkoloğu arasında yakın iletişim gerekmektedir (57).

I. ERKEN EVRE MF TEDAVİSİ (EVRE IA, IB ve IIA):

Erken evrede malign T hücreleri sadece deriyi invaze etmiş ve sistemik immün yanıt bozulmamış olduğundan deriyi hedef alan tedaviler seçilmelidir. Sistemik kemoterapinin bu aşamada yeri yoktur. Erken evrede sistemik tedavi topikal tedaviden üstün değildir ve üstelik toksiktir (3).

Erken evre tedavileri topikal potent kortikosteroidler, topikal kemoterapi, topikal retinoidler, foto(kemo)terapi veya yüzeysel radyoterapi (electron-beam) gibi direkt olarak malign T hücrelerinin apoptozunu indükleyerek derideki tümör yükünün büyük çoğunluğunu hedefleyen deriye yönelik tedaviler, hastalıkta tam gerileme sağlanabilmesi için yeterlidir. Bu yöntemle özellikle T1 hastalarında çok iyi yanıt alınır. Sistemik ve lenf nodu tutulumu olmamasına rağmen yaygın infiltrate plakları olan hastalarda bu tedaviler yeterli olmayabilir O zaman rekombinan interferon alfa (IFN- α) veya beksaroten tedaviye eklenebilir (27).

A- Topikal tedaviler

1- Topikal kortikosteroidler

Erken evrede (özellikle yama dönemi) birinci basamak tedavidir. Yüzde 0.005 klobetazol propionat, % 0.005 diflorazon diasetat ve % 0.005 halobetazol propionat gibi potent kortikosteroidler MF lezyonlarında objektif bir gerileme sağlamaktadır. Tek başına evre IA olgularında tam iyileşme oranı % 60'ın üstünde bulunmuştur (27,58,59).

2- Topikal kemoterapi

a-Topikal nitrojen mustard: Alkilleyici bir ajandır. Sınırlı yama ve plak evresinde tercih edilir. Erken evre MF'de tedaviye cevap oranı % 51-83 arasındadır. En önemli yan etkisi hipersensitivite ve ikincil malignensi gelişimidir (47).

b- Topikal karmustin (BCNU): MF'de alternatif bir topikal kemoterapotiktir. Nitrojen mustarda benzer klinik etkinliğe sahiptir. MF T1 evresinde % 86, T2 evresinde ise % 47 tam klinik cevap oranı bildirilmiştir (47).

3- Topikal retinoidler

a-Topikal beksaroten: Sentetik bir retinoid. In vitro apopitozu indüklediği gösterilmiştir. Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından %1 beksaroten jel diğer topikal tedavilere dirençli erken evre MF'de onay almıştır (47).

b- Tazoraten: Sentetik bir retinoik asit reseptörüdür. Tedaviye dirençli erken evre MF hastalarında adjuvan topikal tedavi olarak uygulanır. Henüz araştırma aşamasındadır (60).

4- Topikal imikuiomod

İmikiuomod bir immün yanıt düzenleyicisidir. Monosit/makrofaj ve dendritik hücreleri interferon ve diğer sitokinleri üretmeleri yönünde aktif eder. Deeths ve arkadaşları (61), evre IA ile IIB arasında değişen altı MF'li hastada 12 hafta %5 imikiuomod tedavisi ile % 50 oranında klinik ve histopatolojik cevap sağlandığını bildirmişlerdir.

B-Foto(kemo)terapi

1. UVB fototerapi

Etkinliğini T hücre apoptozunu indükleyerek gösterdiği sanılmaktadır. Yama evreli hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda evre I hastalarda geniş bant UVB (290-320 nm) ile % 74 oranında remisyona sağlandığı görülmüş. Dar bant UVB ile bu oran biraz daha yüksek bulunmuştur (59).

Geniş bant UVB ile kıyaslandığında dar bant UVB daha az irritasyon ve eritem meydana getirir. Karsinojen etkisi daha azdır. Dar bant UVB geniş bant UVB'ye göre daha etkili olup hastalarda remisyona süresi daha kısadır (57).

2. PUVA

Erken dönemlerde kesin klinik cevap ve uzun süreli remisyona sağlayan bir yöntemdir. PUVA, topikal tedaviye yanıtız evre IA ve IIA olgularında kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt, evre IA'da %79-88, evre IB'de %52-59 bulunmuş ve remisyona süresi ortalama 44 ay olarak rapor edilmiştir. Fotokemoterapiler diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilebilmektedir. IFN alfa, beksaroten veya asitretin ile kombine edildiğinde PUVA'dan alınan tedavi yanıtından çok daha tatminkar sonuçlar alınabilir (47,57).

C-Fotodinamik tedavi

Topikal kortikosteroidlere veya fototerapiye dirençli sınırlı yama/plak evreli hastalarda tercih edilir. Yöntem topikal olarak 5-aminolevulinik asit uygulaması sonrası uygulanan alana 630 nm dalga boyunda kırmızı ışık verilmesi temeline dayanır (47,57).

D-Radyoterapi (Total elektron beam terapi)

Kutanöz lenfomalar genellikle yüksek radyosensitiviteye sahiptirler. MF tedavisinde tek başına en etkili yöntemlerden biridir. Yaygın plak ve/veya tümör evresindeki MF hastalarında tedavi seçeneğidir. Remisyon süresini uzatır ama yaşam süresine etkisi azdır. Elektronlar sadece üst dermise penetre oldukları için sistemik etkisi yoktur. Yaygın ve dirençli MF olgularında radyoterapi diğer tedavi seçenekleri (PUVA, UVB, retinoidler ekstrakorporal fotoferezis, topikal nitrojen mustard ve kemoterapi) ile birlikte kombine kullanılabilir. Total elektron beam tedavisini takiben yapılan adjuvan PUVA remisyonunda belirgin yarar sağlar (57).

II. İLERİ EVRE MF TEDAVİSİ (EVRE IIB-IV)

İleri evre MF olgularının tedavisi zordur ve multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

A-İnterferonlar

Antiviral, antitümöral ve immünomodülatuar etki gösterirler. Antitümöral etkinliğini direkt yolda ornitin dekarboksilaz enzimini inhibe ederek, indirekt olarak makrofajları, sitotoksik T hücre aktivitesini ve doğal öldürücü hücrelerini aktive ederek antitümör cevaba neden olurlar. MF ve SS son derece etkili biyolojik ajanlardır. KTHL’de en çok alfa, daha az beta ve gama IFN kullanılmıştır. Tedaviye haftada 3 kez 3 milyon ünite ile başlanır. Hastanın tolere edebildiği maksimum doza çıkarılır. Maksimum tolere edilen doz haftada 3 kez 50 milyon ünite/m²’ dir. Evre IB/IIA MF’de % 88, evre III/IV MF’de % 63 olumlu yanıt alınmıştır. Genellikle sistemik retinoidler, PUVA, ekstrakorporal fotokemoterapi ve pentostatin gibi ajanlara adjuvan olarak kullanılır (47,57).

Tüm interferonların benzer yan etkileri vardır. İlk hafta içinde grip benzeri yakınmalar (ateş, miyalji, halsizlik), sonrasında kronik yorgunluk görülür. Uzun dönemde, depresyon, nöropati, demans, miyelopati, proteinüri, trombositopeni ve anemi meydana gelebilir (57).

B-Retinoidler

Vitamin A analogları, isotretinoin, etretinat, acitretin uzun yıllardır KTHL tedavisinde kullanılmaktadır. En çok acitretin kullanılmıştır. 1 mg/kg monoterapi INF alfa ile benzer etkinliktedir. Retinoid+PUVA sonuçları PUVA monoterapisinden

farklı değildir. Aynı sonuçlar retinoid+sistemik kemoterapi için geçerlidir (57,59). Beksaroten sentetik bir retinoiddir, oral formu geç evre MF tedavisinde FDA onaylıdır. Apoptotik ve antiproliferatif etkilidir. Ellisekiz olguluk faz II ve III çalışmalarda tedaviye yanıt oranı %20-67 saptanmıştır, birkaç ayda relaps ortaya çıkabilir. Monoterapiye yanıt vermeyen dirençli KTHL' li hastaların tedavisinde beksaroten ve PUVA ile kombinasyon tedavisi düşünülebilir (62).

C-Denilökin Diftitoks

Rekombinant füzyon proteinidir. CD25⁺ hücelere yüksek affinite ile bağlanır ve hücre ölümünü sağlar. Tedaviye dirençli KTHL tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Tedaviye dirençli farklı evrelerdeki 73 hastasının dahil edildiği bir çalışmada denilökin diftitoks tedavisi ile hastaların %30' un da tedaviye yanıt alınmış, %10' un da ise tam remisyona sağlanmış (59).

D-Ekstrakorporeal fotoferez (EKF)

Periferik kanda %5' in üzerinde atipik hücre saptanan ve T4 deri tutulumu ile başvuran hastalar için en iyi yöntemdir. Bu tedavi SS için FDA tarafından onay almıştır. EKF' de hastadan alınan periferik kan hücreleri 8-metoksipsoralenle işleminden geçirilir daha sonra fotoferez cihazında UVA ışınlamasına tabi tutulduktan sonra hastaya geri verilir. EKF 3-4 hafta aralıklarla ardışık 2 gün uygulanır. Yapılan bir çalışmada evre IIA-IIB' li 14 MF hastasına 6 ay süresince EKF+IFN alfa kombinasyon tedavisi uygulanmış, 4 olguda tam remisyona, 3 olguda kısmi remisyona görülmüş, 7 olgunun ise lezyonları sabit kalmıştır (3).

E-Sistemik kemoterapi

Tekli veya multiajan kemoterapi rejimleri yan etkilerine ve hastalığın özelliklerine göre seçilir. Yavaş ilerleyen ancak sistemik bulguları olan, topikal tedavilere veya retinoidlere dirençli olgularda düşük doz oral metotreksat (15-25 mg/m²/hafta), klorambusil, siklofosfamid veya etoposid gibi tek ajan tedavileri uygulanabilir. Daha agresif hastalıkta multiajan kemoterapileri düşünülmelidir. Rejimler genellikle siklofosfamid, vinkristin, vinblastin, prednisolon, metotreksat veya meklorothamini içerir. Diğer etkili ajanlar lipozomal doksorubisin, 2-klordeoksiadenozin, deoksikofomisin, fludarabin ve gemsitabindir (63)

F-Monoklonal antikorlar

Zanolimumab (Anti-CD4) ve alemtuzumab (Anti-CD52) ile yapılan çalışmalarda oldukça iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (64,65)

G-Gelecek tedaviler:

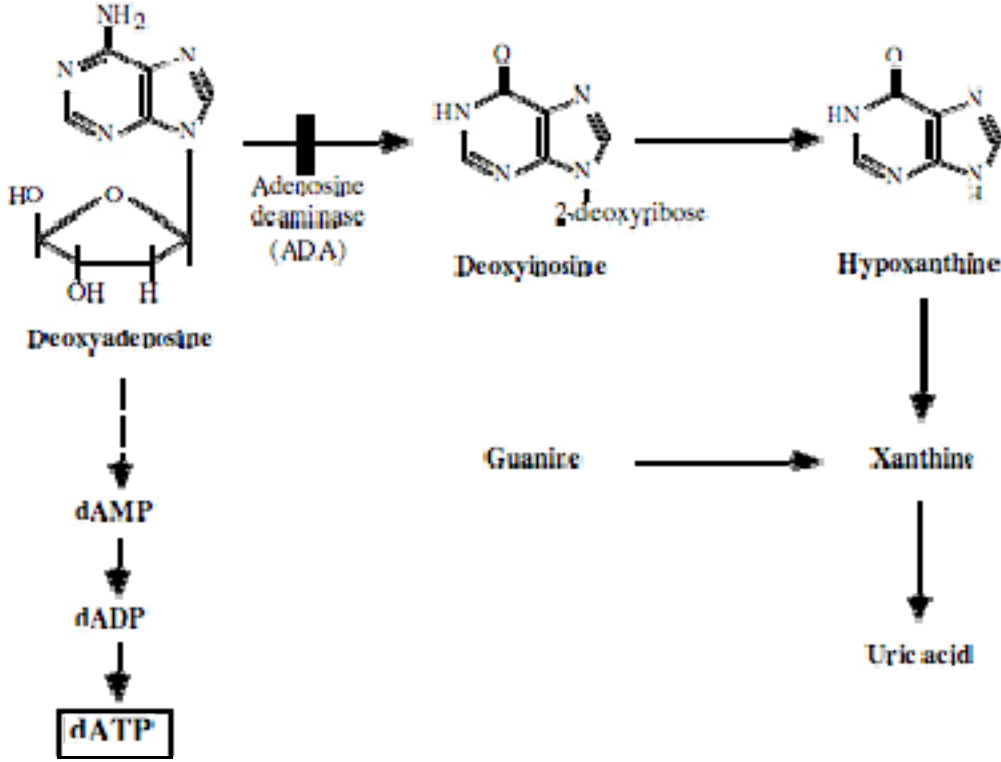
Dentritik hücre aşılı, IL-2, IL-12 ve IL-15, GM-CSF ve allojenik kemik iliği transplantasyonu gibi tedaviler henüz deneysel aşamadır (3).

ADENOZİN DEAMİNAZ

Adenozin deaminaz (ADA), pürin nükleotidlerinin katabolizmasında rol oynayan, adenozin ve deoksiadenozini geri dönüşümsüz olarak inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir (6) (Şekil 1). Bu reaksiyonlar özellikle adenozinin hücre içi konsantrasyonun kontrol edilmesinde önemlidir. ADA'nın katalizlediği bu reaksiyon geriye dönüşümsüz olduğu için, bu enzim reaksiyonu adenozinin yıkılmasında kontrol basamağını oluşturur. Adenozin ve deoksi adenozin moleküllerinin yüksek konsantrasyonları hücre için toksik olduğundan bu nükleozidlerin hücre içi seviyelerinin düzenlenmesinde önemlidir (66-68).

ADA'nın majör fizyolojik rolü lenf nodları, dalak ve timus gibi lenfoid sistemin farklılaşması ve olgunlaşması ile ilgilidir. Bu enzim, lenfositlerin, özellikle T-lenfositlerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. ADA aktivitesi lenfositlerin antijenik uyarıya cevap vermeleri sırasında artmaktadır. Özellikle T lenfositlerin çoğalması ile beraber ADA aktivitesinin de arttığı bilinmektedir (6, 69).

ADA düzeyleri, T hücre aktivasyonunun ve hücrel immünitinin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir (6).



Şekil 1. Pürin yıkım yolu

Doku dağılımı

Çeşitli insan ve hayvan dokularının hemen hepsinde bulunur. Özellikle ADA aktivitesi ölçümleri enzimin lenfoid dokularda diğer dokulardan daha fazla olduğunu göstermiştir. İnsanda timus, dalak, lenf nodu, kemik iliği ve periferik kan lenfositlerinde daha fazla ADA aktivitesi görülmektedir. Periferik lenfoid dokuda ADA aktivitesi timusa göre daha düşük bulunmuş ve bu dokudaki T lenfositlerin oranı ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda ADA aktivitesinin T hücrelerinde ve makrofajlarda en yüksek, B hücrelerinde ise en düşük enzim aktivitesi saptanmıştır. T hücrelerinde B hücresine göre 5-20 kat daha fazla ADA aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca T₄ lenfositlerinde, T₈ lenfositlere göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (6,70,71).

İnsanda lenfoid olmayan dokular arasında özellikle duodenal epitelyal hücre villuslarında, daha az olarak gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde, santral sinir sisteminin tüm hücre tiplerinde, kas, akciğer, pankreas ve böbrek gibi organlarda çeşitli miktarlarda ADA aktivitesi bulunur (71).

ADA aktivitesi epidermiste de saptanmıştır. ADA'nın epidermis nükleik asit metabolizmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Epidermis içindeki

adenozin ve deoksiadenozin metabolizmasının hücre proliferasyonu ve maturasyonu için önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Normal epidermiste ADA aktivitesi göreceli olarak düşüktür, ancak deri hastalıklarındaki enzim aktivitesinin varlığı tam olarak bilinmemekle birlikte skuamöz hücreli karsinom, psoriasis, skleroderma ve MF gibi deri hastalıklarında enzim aktivitesinin yüksek olarak bulunmuştur (67,72-74)

ADA' nın klinik tanıdaki yeri

ADA, lenfoid hücrelerin özellikle T lenfositlerinin farklılaşması için gereklidir. Normal lenfoid dokular incelendiğinde, intrasellüler ADA aktivitesinin hücre topluluğunun B veya T orijinli olduğunu ve bunların maturasyonun derecesini yansıttığını göstermektedir. ADA seviyesi, timositlerde ve mitojenle uyarılmış periferik T hücrelerinde, periferik B hücrelerinden daha fazla aktiviteye sahip olup uyarılmamış T hücrelerine göre daha fazladır.

ADA ile immün yetmezlik arasındaki ilişki, ağır kombine immün yetmezliği olan hastaların lenfositlerinde ADA enzimi gösterilemediği zaman ortaya konmuştur. İmmün yetmezliği olan hastalarda lenfosit kültürüne dışardan ADA ilave edildiği zaman bunlarda önceden var olmayan mitojene karşı cevap oluşturabilmekte bu da ADA' nın lenfosit proliferasyonundaki rolünü ortaya koymaktadır (71,75).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, lösemik kan hücrelerindeki ADA aktivitesinin elde edildiği hücrelerin tipiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. B hücreli akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, multipl miyelom, hairy-cell lösemi, Epstein-Barr virusu tarafından dönüşüme uğramış normal lenfositlerden elde edilen bazı lenfoblastoid hücreler gibi B hücresi orijinli tümörlerde normal veya düşük ADA aktivitesi saptanmıştır. Buna karşılık, nispeten yüksek ADA enzim aktiviteleri, non-T, non-B akut lenfoblastik lösemide, blast krizindeki kronik miyeloid lösemili hastaların bazı malign hücrelerinde, Sezary sendromlu bir olguda ve T hücreli akut lenfositik lösemilerde saptanmıştır (66,68,70)

Ho ve Pincus'un (76) çalışmalarında, lösemik hücre ADA enzim aktivitesi, kronik lenfositik löseminin blastik krizi, akut lenfositik lösemi ve akut myeloblastik lösemilerde yüksek bulunmuş, diğer lösemi türlerinde nispeten düşük aktiviteler elde edilmiştir.

Plazma ADA aktivitesi T hücrelerinin aktif olarak yer aldığı diğer pek çok hastalıkta yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda akut hepatit, alkolik hepatik fibrozis, hepatoma ve karaciğer sirozunda serum ADA aktivitesi yüksek olarak bulunmuş ve bunun periferik kanda ve karaciğer dokusunda aktive olmuş lenfositlerin artmış ADA'nın kaynağı olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgular serum ADA aktivitesinin karaciğer hastalıklarında yeni bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür (77).

Tüberküloz plrezisinde ADA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik tüberkülozlu hastaların plevral sıvısında artan CD4 T lenfositlerine bağlanmaktadır. Bu sonuçlar ADA'nın plevral efüzyonlar tanısında yol gösterici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (69).

Serum ADA düzeyi tifoda, sıtma, viral ve bakteriyel pnömonilerde de yüksek bulunmuştur. Bu durum farklı enfeksiyon ajanlarının hücresel immün cevaptaki farklılıklarını yansıtır (78-80)

Ayrıca Behçet hastalığı, romatoid artrit, SLE ve idiopatik nefrotik sendrom ve rektum kanseri gibi hastalıklarda artmış serum aktivitesi görülmüştür (81-84).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2003 ile Eylül 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarında gerçekleştirildi.

ÇALIŞMA PLANI

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na kabul edildi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (proje numarası TT.03-47, Etik Kurul Onay numarası 03/138). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim dalına başvuran ve/veya takip ve tedavileri yapılmakta olan çeşitli evrelerdeki mikozis fungoidesli hastalar çalışma grubunu oluşturdu.

HASTALAR VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Klinik ve histopatolojik olarak MF tanısı alan tüberküloz, tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidoz, bruselloz, psoriasis, Behçet hastalığı, romatoid artrit, kronik karaciğer hastalığı gibi daha önceden bilinen ve serum ADA düzeylerini etkileyen başka bir hastalığı olmayan 19'u erkek, 21'i kadın 40 hasta çalışmaya alındı. Takipler sonucunda remisyon kriterlerini tamamlayan 17 hastanın bu dönemde değerlendirmeleri yapıldı.

Kontrol grubu ise Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniği'nde akut travma nedeniyle ekstremitte amputasyonu yapılan ve 16'sı erkek, 17'si kadın 33 hastadan oluşturuldu. Hasta grubu için tanımlanmış çalışmaya alınmama kriterlerine sahip olan ve yumuşak doku veya kemik tümörü nedeniyle amputasyon yapılan, ödem ve egzama gibi deride ikincil değişikliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara uygulanacak tetkiklerin, girişimlerin, tedavilerin etkileri ve yan etkileri hakkında bilgi verildi ve yazılı onayları alındı. Kontrol grubuna çalışmanın amacı belirtildi. Bu kişilerden gerekli numuneleri almak için yazılı onayları alındı.

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, hastalık süresi, aile hikayesi ve 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 yüzdelik 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), LDH, β -2 MG, periferik yayma ve flow 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. İç organ tutulumunun değerlendirilmesi için göğüs, karın, pelvik BT istenildi (Evre II' den itibaren). 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.

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın başlangıçta bir kez ve bunlar içinden remisyona girenlerden ise remisyonda ikinci kez, kontrol grubundan ise bir kez tek kullanımlık enjektör ile 10 ml EDTA'lı venöz kan örneği alındı. Kanlar 5000 devir/dakika hızında 10 dakika santrifüj edilerek plazma süspansiyonları elde edildi. Plazma eppendorf tüplerine aktarılarak çalışma gününe kadar -70°C ' de saklandı.

Doku örnekleri hastalardan tedavi öncesi lezyonlu bölgeden, remisyon döneminde ilk biyopsi alanına yakın bölgeden olmak üzere insizyonel biyopsi olarak alındı. Bu amaçla lidocain + epinefrin (Jetocain. EDACA) ile lokal aneztesi uygulandıktan sonra iğ biyopsi yöntemiyle 2x1 cm'lik doku parçası alındı. Alınan biyopsi örnekleri serum fizyolojik ile üç kez yıkandı, tartıldı ve eppendorf tüpler içerisinde çalışma gününe kadar -70°C ' de saklandı. Kontrol grubundaki hastalardan operasyon sırasında ampüte yara dudaklarından 2x1 cm'lik sağlam doku örnekleri alındı ve hasta grubunun örneklerine benzer şekilde saklandı.

TEDAVİ

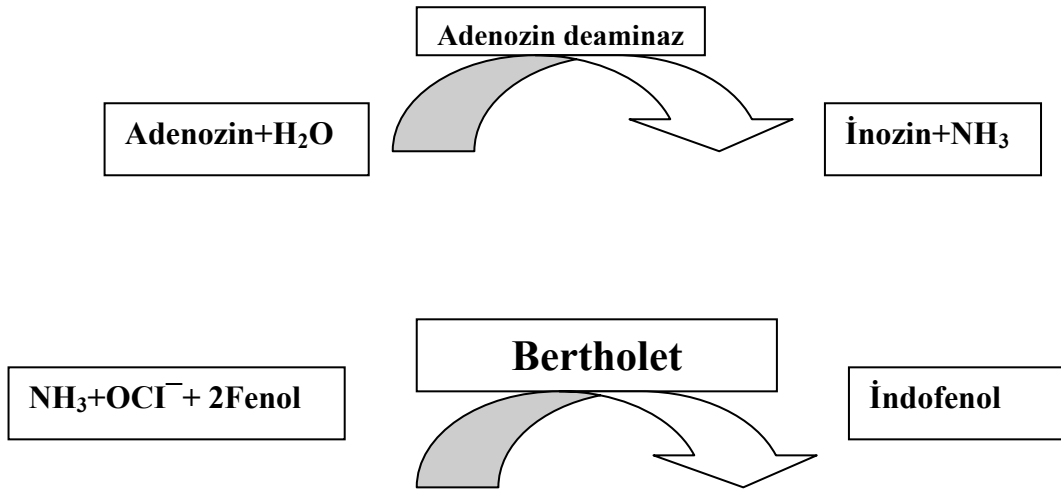
Hastalığın evresi, klinik bulgular, hastanın yaşı ve genel durumuna göre hastalara uygun tedavi başlandı. Erken evre hastalarda 1. basamak tedavi olarak öncelikle; yama dönemi ve vücut tutulum oranı %10'dan daha az olan hastalara topikal potent kortikosteroidler tek başına veya birlikte geniş band UVB veya dar band UVB tedavisi, vücut tutulum oran %10 dan fazla olan yama evresinde olanlar için öncelikle UVB (Dar veya geniş band) veya plak aşamasında PUVA tedavisi uygulandı. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda 2. basamak olarak IFN alfa tek başına veya PUVA/UVB tedavisine sistemik interferon veya retinoidler eklendi.

PUVA uygulanan hastalara 0.6 mg/kg dozunda 8-metoksipsoralen verildikten iki saat sonra 0.5 joule/cm² dozunda UVA (Dr. Hönle Dermalight 6000, Munchen, Germany) tedavisine başlandı ve doz her üç seansta bir 0.5 joule/cm² artırıldı. Geniş band UVB uygulanan hastalara 0.5 joule/cm² dozunda UVB (Waldman UVA 8001 K, Medizintechnik, Germany) tedavisi başlandı ve doz her üç seansta bir 0.5 joule/cm² artırıldı. Dar band UVB başlanan hastalara 0.015 joule/cm² dozunda 311 nm dalga boyunda UVB (Cosmedico GP-42, Medizintechnik, Germany) başlandı ve doz her üç seansta bir 0.015 joule/cm² artırıldı. Foto(kemo)terapi hastalara haftada dört seans olacak şekilde uygulandı.

METOD

Hasta ve kontrol gruplarına ait doku örneklerine, yaş ağırlığının 10 katı kadar potasyum fosfat tamponu [0.1 molar (M) pH 7.0] eklendi. Bu numuneler 2800 devir/dakika hızında dönen teflon bir uç yardımıyla, buz banyosu içinde homojenize edildi. Gruplara ait plazma ve homojenize doku örneklerine ait ADA düzeyleri Giusti ve Galanti (85) tarafından tanımlanan yöntemle göre belirlendi.

Alkali pH'da, adenozinin ADA aktivitesiyle, inozin ve amonyağa dönüşümü sağlandı. Oluşan amonyak Bertholet reaksiyonu ile spektrofotometrik olarak kantite edildi. Örnekler 37 °C'de 21 milimolar (mM) 0.5 ml adenozin ile karıştırıldı ve inkübe edildi. İnkübasyon sonucunda deaminasyonla oluşan amonyak, sırasıyla 1.5 ml sodyum hipoklorit ve 1.5 ml fenol nitroprusid ilavesiyle renklendirilerek ölçüldü.



İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.00 Windows istatistik paket programı (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. İki

grup karşılaştırılmalarında veriler normal dağılım gösteriyorsa iki örnek t testi, veriler normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmalarında veriler normal dağılım gösteriyorsa Bağımlı iki örnek t testi, veriler normal dağılım göstermiyorsa Wilcoxon t testi kullanıldı. Üç grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. İki nicel değişkenin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım gösteriyorsa Pearson Korelasyon Analizi, veriler normal dağılım göstermiyorsa Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Parametrik yöntemlerin uygulandığı değişkenler için ortalama±standart değerleri, parametrik olmayan yöntemlerin uygulandığı değişkenler için medyan, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan MF' li hastaların yaşları 11-75 yıl, kontrol grubunun yaşları ise 17-79 yıl arasında idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 7 ve grafik1).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun yaşlarının karşılaştırılması

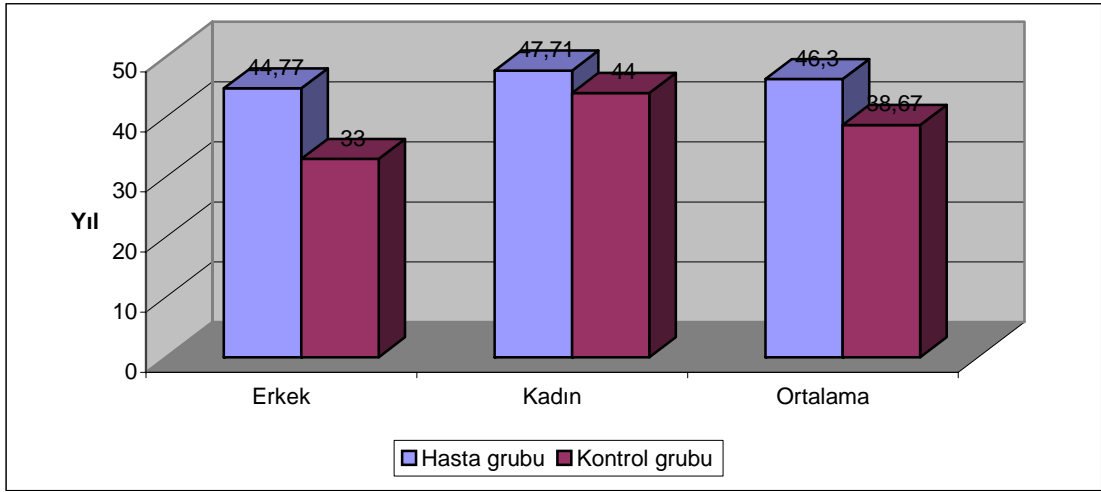
	Hasta grubu	Kontrol grubu	<i>p</i>
Yaş (ort±SS*), yıl	46.30±13.91	38.67±20.20	> 0.05
*SS: Standart sapma			

Çalışmaya alınan hastaların 19 (% 47.5)' u erkek, 21 (% 52.5)'i kadındı. Kontrol grubunun ise 16 (% 48.5)' sı erkek, 17 (% 51.5)' si kadındı. Çalışma grubu ve kontrol grubunun cinsiyetleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerinin karşılaştırılması

	Erkek (n)	%	Kadın (n)	%	Toplam	%
Hasta grubu	19	47.5	21	52.5	40	100
Kontrol grubu	16	48.5	17	51.5	33	100
$\chi^2=0.007, p>0.05$						

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun yaşlarının cinsiyete göre karşılaştırılması



Hastalık süreleri erkeklerde 65 ± 70.14 ay, kadınlarda 99.19 ± 112.47 ay olup, ortalama 82.95 ± 95.17 ay idi.

Çalışmaya dahil edilen 40 MF olgusunun 21' i evre IA, 12' si evre IB ve 7' si evre IIA olup daha ileri evreli hastamız bulunmamakta idi (Tablo 9).

Tablo 9. Mikozis fungoidesli hastaların evrelere göre dağılımı

	Cinsiyet		Toplam (n,%)
	Erkek (n)	Kadın (n)	
Evre IA	11	10	21 (%52.5)
Evre IB	6	6	12 (%30)
Evre IIA	2	5	7 (%17.5)

Deri tutulum oranları karşılaştırıldığında 21 (%52.5) hasta T1, 19 (%47.5) hasta T2 evresindeydi. T3 ve T4 evreli hastamız bulunmamaktaydı. Ayrıca hastalarımızın 27 (%67,5)' sin de yama, 13 (%32,5)' ün de plak lezyonları mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların deri tutulum oranlarının ve lezyon tipinin cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet		Toplam (n)
	Erkek (n)	Kadın (n)	
T1*	11	10	21
T2**	8	11	19
Yama	12	15	27
Plak	7	6	13

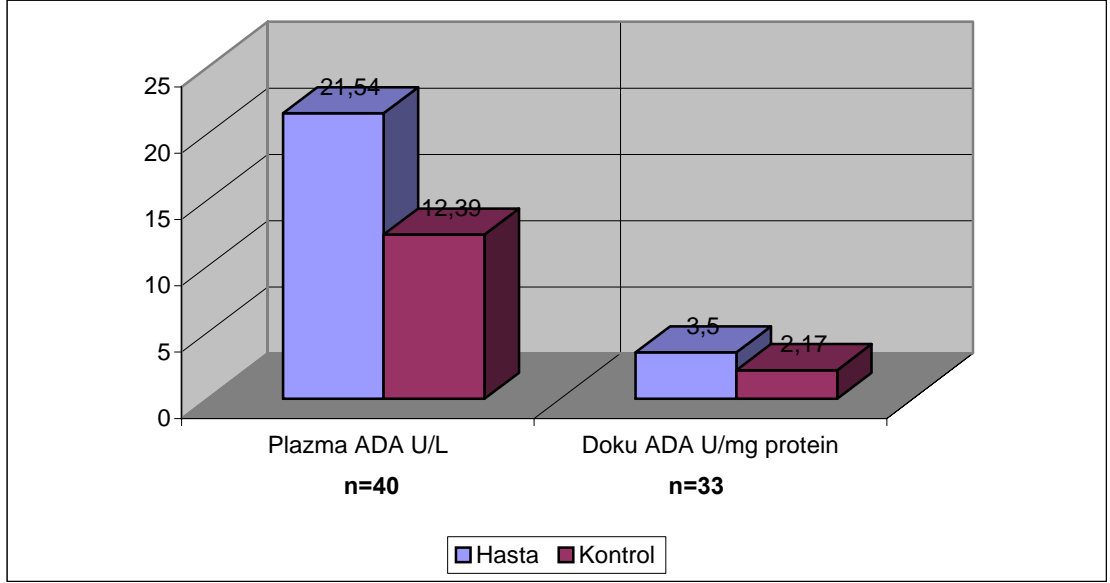
*T1: Deri tutulum oranı %10' dan az
**T2: Deri tutulum oranı %10' dan fazla

Çalışmaya alınan 40 MF' li hastanın tümünden başlangıçta ve takiplerde remisyon olarak kabul edilen 17 hastanın da remisyon döneminde plazma ve doku ADA düzeyleri ölçülüp, kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeyleri ile karşılaştırıldı. Aktif hastalığı bulunan 40 MF hastasının plazma ADA düzeyi 21.54 ± 2.36 U/L, doku ADA düzeyi ise 3.50 ± 0.83 U/mg protein ve kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeyleri sırasıyla 12.39 ± 3.02 U/L ve 2.17 ± 0.82 U/mg protein bulundu. 40 hastanın başlangıç plazma ve doku ADA düzeyleri kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeylerinden yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (sırasıyla, $p=0.0001$ ve $p=0.0001$) (Tablo 11 ve grafik 2).

Tablo 11. Başlangıçta hasta ve kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=40) Ort±SD (minimum-maksimum)	Kontrol grubu (n=33) Ort±SD (minimum-maksimum)	p
Plazma ADA U/L	21.54 ± 2.36 (17.87-28.21)	12.39 ± 3.02 (8.09-19.78)	0.0001
Doku ADA U/mg protein	3.50 ± 0.83 (2.15-5.77)	2.17 ± 0.82 (1.05-3.79)	0.0001

Grafik 2. Başlangıçta hasta ve kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeylerinin karşılaştırılması



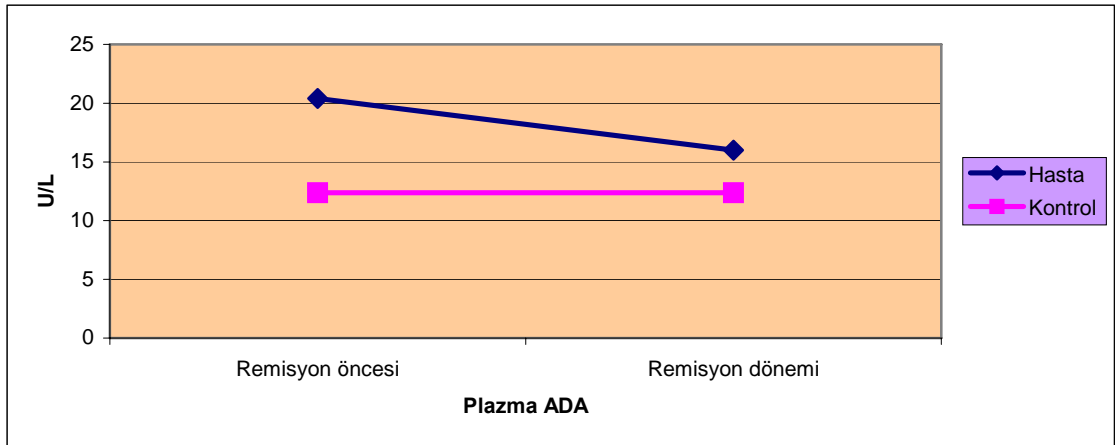
Takipler sonucu remisyona giren 17 hastanın remisyondaki değerleri remisyon öncesiyle ve kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı (Grafik 3 ve 4). Hastaların remisyon öncesi plazma ve doku ADA düzeyleri remisyon dönemindeki plazma ve doku ADA düzeylerine göre yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Hastaların remisyon öncesi ve remisyon döneminde plazma ADA düzeyleri kontrol grubunun plazma ADA düzeylerinden yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Remisyon öncesi hastaların doku ADA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.001$), remisyon döneminde doku ADA düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 12). Hastalardaki ortalama remisyon süresi 4.65 (4-35) ay olup, remisyon dönemi plazma ve doku ADA düzeylerindeki azalma ile remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Remisyondaki hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması

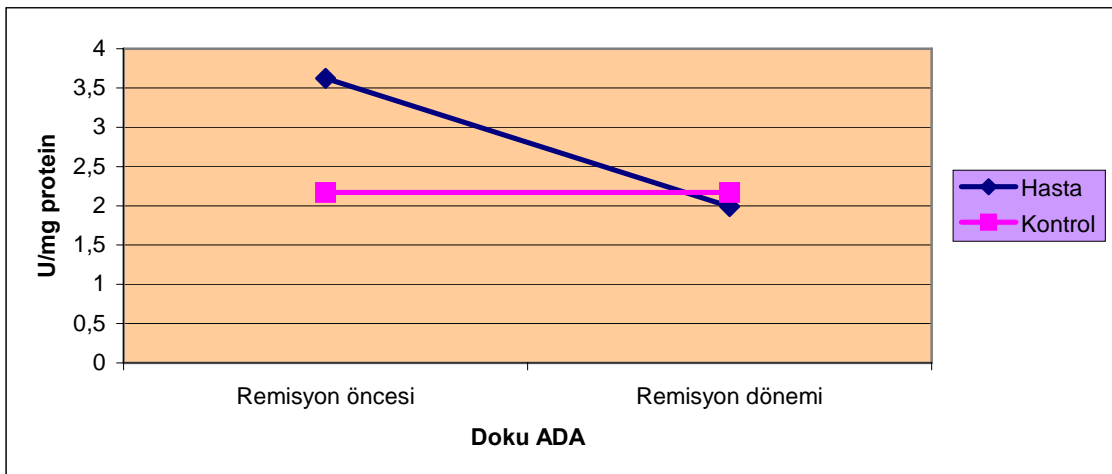
	n=17		Kontrol grubu	p		
	Remisyon öncesi	Remisyon dönemi		RÖ-RD	RÖ-K	RD-K
Plazma ADA U/L	20.39±1.76	17.99±1.32	12.39±3.02	<0.001	<0.001	<0.001
Doku ADA U/mg protein	3.62±0.72	1.99±0.25	2.17±0.82	<0.001	<0.001	>0.05

RÖ: Remisyon öncesi, RD: Remisyon dönemi, K: Kontrol grubu

Grafik 3. Hastaların remisyon öncesi ve remisyonunda plazma ADA düzeyinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması



Grafik 4. Hastaların remisyon öncesi ve remisyonunda doku ADA düzeyinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması

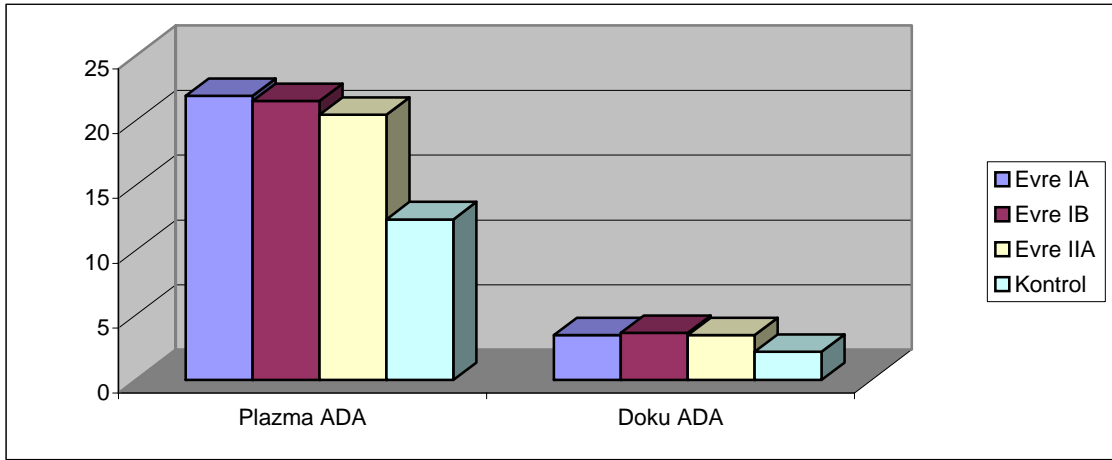


Hastaların başlangıç evrelerine göre plazma ve doku ADA düzeyleri incelendiğinde tüm evreler arasında plazma ve doku ADA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 13). Grafik 5' te evrelere göre plazma ve doku ADA düzeyleri arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 13. Hastaların evrelere göre plazma ve doku ADA düzeyleri

Evre	n	Plazma ADA U/L (Ort±SD)	Doku ADA U/mg protein (Ort±SD)
IA	21	21.91±2.34	3.46±0.84
IB	12	21.52±2.58	3.63±0.89
IIA	7	20.45±2.37	3.45±0.85
		$p>0.05$	$p>0.05$

Grafik 5. Evrelere göre plazma ve doku ADA düzeyleri

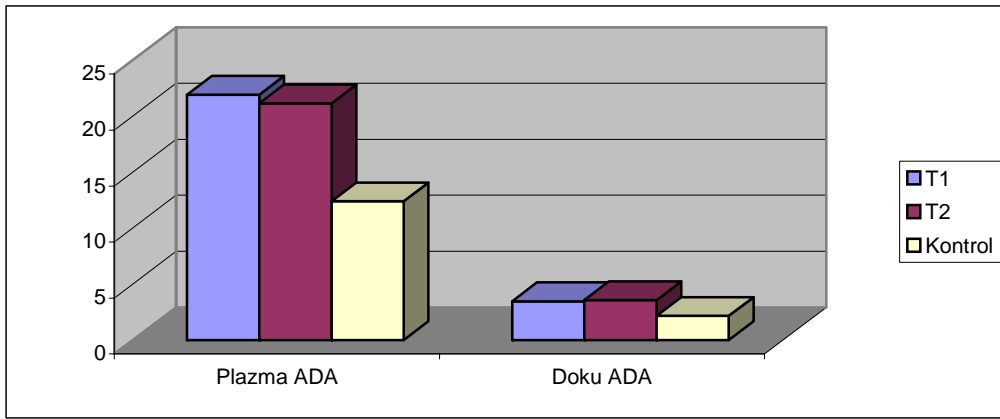


Hastaların vücut tutulum oranına göre plazma ve doku ADA düzeyleri değerlendirildiğinde (Tablo 14); T1' de plazma ve doku ADA düzeyleri sırasıyla 21.91±2.34 U/L ve 3.46±0.84 U/mg protein, T2' de plazma ve doku ADA düzeyleri sırasıyla 21.13±2.34 U/L ve 3.56±0.85 U/mg protein bulundu . T1 ve T2 evreler arasında doku ve plazma ADA düzeyleri açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$) (Grafik 6).

Tablo 14. Vücut tutulum oranına göre plazma ve doku ADA düzeyleri

Evre	Plazma ADA U/L (Ort±SD)	Doku ADA U/mg protein (Ort±SD)
T1	21.91±2.34	3.46±0.84
T2	21.13±2.34	3.56±0.85
	$p>0.05$	$p>0.05$

Grafik 6. Vücut tutulum oranına göre plazma ve doku ADA düzeyleri



Hastaların deri lezyonunun kalınlığına göre plazma ve doku ADA düzeyleri değerlendirildiğinde (Tablo 15); yama evresinde plazma ve doku ADA düzeyleri sırasıyla 21.48±2.23 U/L ve 3.41±0.73 U/mg protein, plak evresinde plazma ve doku ADA düzeyleri sırasıyla 21.66±2.72 U/L ve 3.71±1.02 U/mg protein bulundu. Yama ve plak evreleri arasında doku ve plazma ADA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 15. Deri lezyonlarının kalınlığına göre plazma ve doku ADA düzeyleri

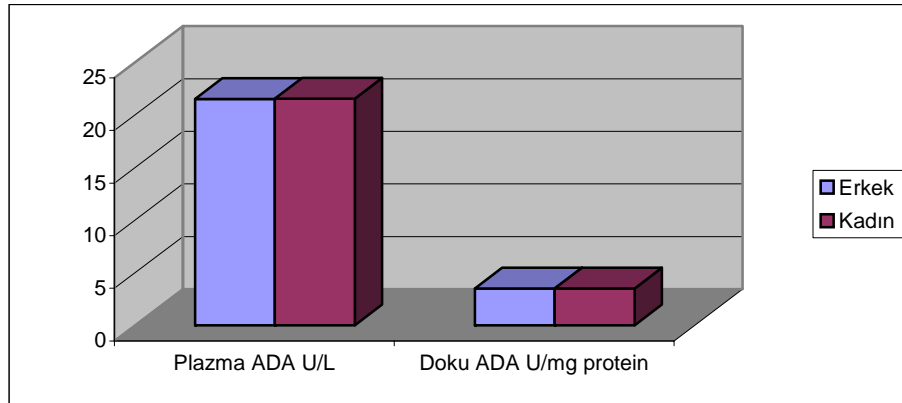
Evre	Plazma ADA U/L (Ort±SD)	Doku ADA U/mg protein (Ort±SD)
Yama	21.48±2.23	3.41±0.73
Plak	21.66±2.72	3.71±1.02
	$p>0.05$	$p>0.05$

Ayrıca hastalık süreleri ile plazma ve doku ADA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Cinsiyetler arası plazma ve doku ADA düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 16 ve Grafik 7)

Tablo 16. Cinsiyetlere göre plazma ve doku ADA düzeyleri

Cinsiyet	Plazma ADA U/L (Ort±SD)	Doku ADA U/mg protein (Ort±SD)
Erkek	21.52±2.21	3.51±0.81
Kadın	21.55±2.55	3.50±0.88
	$p>0.05$	$p>0.05$

Grafik 7. Cinsiyetlere göre plazma ve doku ADA düzeyleri



Çalışmada hastaların prognostik ve takipte kullanılabilecek diğer laboratuvar bulguları da değerlendirildi. Hastaların başlangıç serum LDH, β -2 MG, eozinofil hücre oranı, eritrosit sedimentasyon hızı ölçüldü (Tablo 17). Hastaların ortalama β -2 MG, eozinofil hücre oranı, eritrosit sedimentasyon hızı normal sınırlar içerisinde iken ortalama LDH düzeyi normal sınırların üstünde idi.

Tablo 17. Hastaların başlangıç serum LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH oranları

n=40	Hasta grubu ortalama (minimum-maksimum)	Normal değerleri
LDH	322.58 (98-652)	100-190 U/L
β-2 MG	2.68 (0.11-9.18)	1.16-3.21 mg/dl
ESH	10.3 (1-31)	3-20 mm/saat
Eozinofil	2.64 (0.1-7.1)	% 0.9-2.9

Remisyondaki 17 hastanın ESH ve eozinofil oranı ile remisyon öncesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yok iken, remisyonda serum LDH ve β -2 MG düzeylerinin düştüğü görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunun remisyon öncesi ve remisyonda LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerlerinin karşılaştırılması.

n=17	Remisyon öncesi	Remisyon dönemi	<i>p</i>
LDH	309.41 \pm 124.26	272.65 \pm 249.61	<0.05
β-2 MG	2.75 \pm 1.81	2.43 \pm 1.61	<0.05
ESH	9.41 \pm 8.01	10.65 \pm 8.57	>0.05
Eozinofil	2.61 \pm 1.95	2.01 \pm 1.61	>0.05

Başlangıç 40 MF hastasının plazma ve doku ADA düzeyleri ile LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH arasındaki ilişki araştırıldığında tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hastaların evrelere göre LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 19, 20 ve Grafik 8-12)

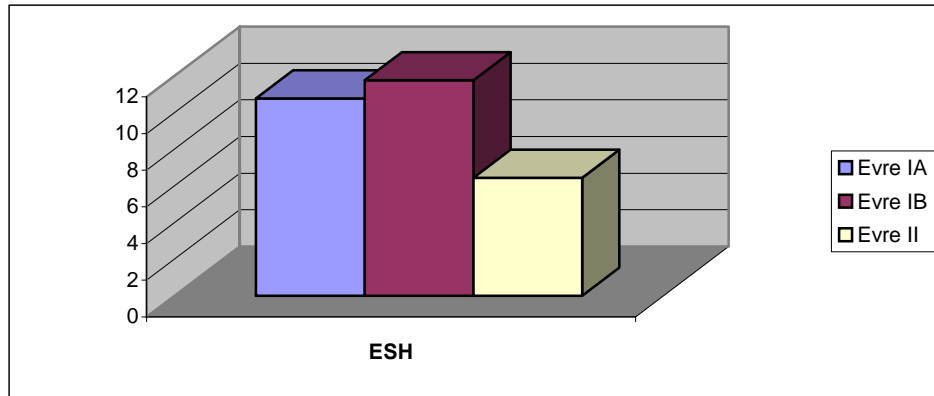
Tablo 19. Hastaların evrelere göre LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerlerinin karşılaştırılması

	ESH	Eozinofil	LDH	β-2 MG
Evre IA	10.76 \pm 8.01	2.36 \pm 1.79	312.62 \pm 132.86	2.63 \pm 1.75
Evre IB	11.75 \pm 9.12	2.45 \pm 1.33	301.42 \pm 91.22	2.76 \pm 1.32
Evre IIA	6.43 \pm 4.08	3.78 \pm 1.93	388.71 \pm 98.61	2.69 \pm 0.79
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

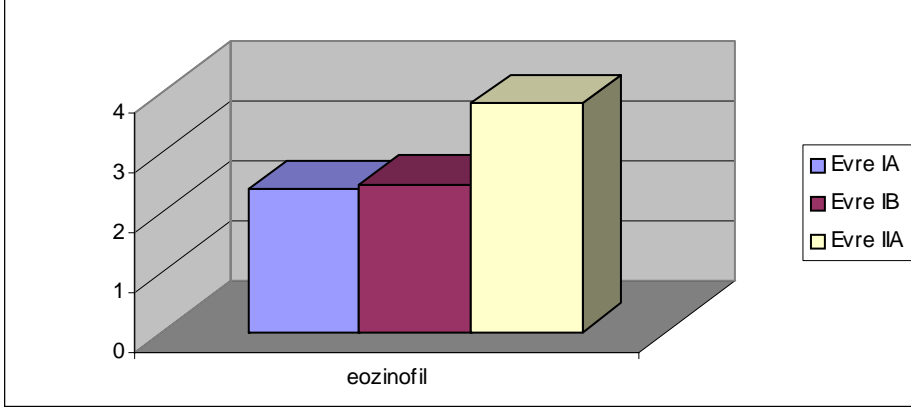
Tablo 20. Hastaların deri tutulum oranlarına göre LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerlerinin karşılaştırılması

	ESH	Eozinofil	LDH	β-2 MG
T1	10.76 \pm 8.01	2.36 \pm 1.79	312.62 \pm 132.86	2.63 \pm 1.75
T2	9.79 \pm 7.96	2.94 \pm 1.66	333.58 \pm 100.99	2.73 \pm 1.13
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

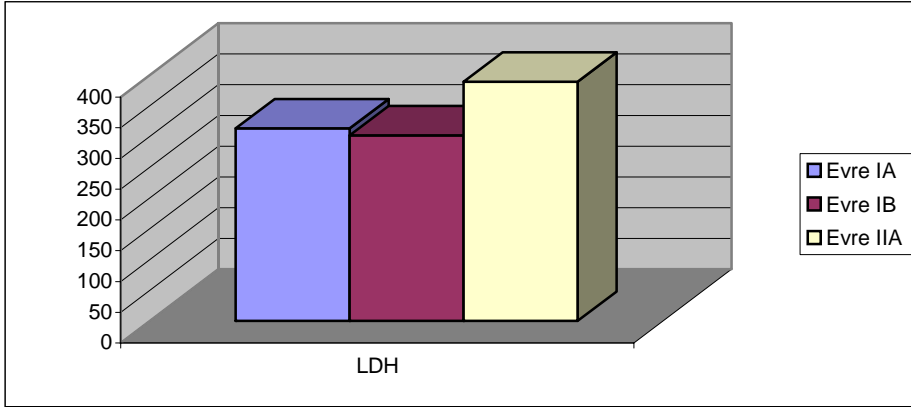
Grafik 8. Evrelere göre eritrosit sedimentasyon hızının karşılaştırılması



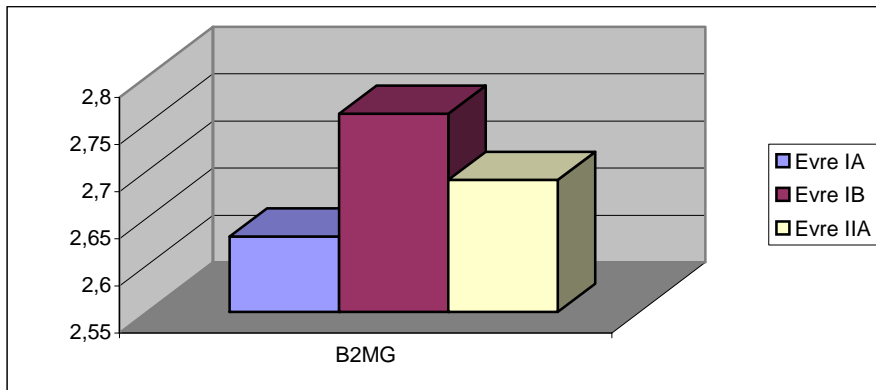
Grafik 9. Evrelere göre eozinofil düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 10. Evrelere göre serum LDH düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 11. Evrelere göre serum β -2 MG düzeylerinin karşılaştırılması



TARTIŞMA

MF olgularında ADA aktivitesi ile ilgili literatürde çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Daha önceden yapılan çalışmalarda MF’de sadece serumda ADA aktivitesi çalışılmıştır. Normal epidermiste ADA aktivitesi göreceli olarak düşüktür ancak deri hastalıklarındaki enzim aktivitesinin varlığı tam olarak bilinmemektedir. Daha önceden yapılan çalışmalarda psoriaziste ve skuamöz hücreli karsinomda epidermiste ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiş ve yüksek ADA aktivitesi belirgin DNA sentezinin artışı gösteren epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ile uyumlu olduğu düşünülmüştür (67,72,73).

ADA, lenfositlerin, özellikle T lenfositlerin maturasyonunda ve diferasyonunda önemli bir rol oynar. Özellikle T lenfositlerin çoğalması ile beraber ADA aktivitesinin de arttığı bilinmektedir (6,69). ADA bir çok insan dokusunda bulunan ve en yüksek aktivitesini lenfoid hücrelerde gösteren bir enzimdir. Birçok araştırmacı ADA'nın hücrel immünitenin bir belirteci olduğunu ve buna bağlı olarak farklı hastalıklarda serum seviyelerinin artışı göstermişlerdir. Sonuç olarak ADA düzeyleri, T hücre aktivasyonunun ve hücrel immünitenin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir (6).

Ağır kombine immün yetmezliği olan hastaların lenfositlerinde ADA enziminin gösterilememesinden bu yana ADA aktivitesi ve immün cevap arasındaki olası ilişkiden şüphe edilmiş ve bu konuda araştırmalar yürütülmüştür. Ağır kombine immün yetmezliği olan hastaların lenfosit kültürlerine dışardan ADA ilave

edildiğinde bunlarda önceden varolmayan mitogene karşı cevap oluşturabildiği, bunun da ADA'nın lenfosit proliferasyonunu sağladığı düşünülmektedir (71,75).

Malign ve benign pek çok hastalıkta ADA aktivitesini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. T hücrelerinin aktif olarak yer aldığı bir çok hastalıkta ADA düzeyleri artmaktadır. Tüberküloz, tifoid ateş, enfeksiyöz mononükleoz, karaciğer hastalıkları, sarkoidoz, malignensi, akut lösemi, brusella, ailevi akdeniz ateşi, pnömoni, romatoid artrit, konjestif kalp yetmezliği, sistemik lupus eritematozus, psoriasis, Behçet hastalığı, layşmanya ve sıtma gibi serum ADA düzeyini yüksek olarak rapor eden çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (6,69,70,73,76-84,86). Bizim çalışmamızda olguları seçerken plazma ve doku ADA düzeyini etkileyebilecek başka bir hastalığın olmamasına dikkat edildi.

Etyopatogenezinde T hücre aktivasyonunun rol oynadığı düşünülen bir çok dermatolojik ve sistemik hastalıkta ADA'nın önemini göstermeye yönelik bir çok çalışma vardır. Stancíková ve arkadaşları (87), yaptığı çalışmada SLE'li hastalarda serum ADA aktivitesinin, SLE hastalık aktivitesine eşlik ettiğini ve SLE için yeni bir hastalık aktivite parametresi olarak olabileceğini göstermişlerdir.

Hitoglou ve arkadaşları (81), yaptığı çalışmada 24 juvenil romatoid artrit ve 10 SLE hastasında ADA aktivitesini araştırmışlar. Sonuçta, ADA ve izoenzimlerinin hastalık patofizyolojisinde rol oynadığını ve hastalık aktivitesini gösteren alternatif parametreler olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Yıldız ve arkadaşları (88), 32 psoriazisli hastada başlangıç plazma ve doku ADA düzeylerini yüksek bulmuşlar ve foto(kemo)terapi ile ADA düzeyinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Sonuç olarak ADA'nın T lenfosit aktivasyonunu göstermesi nedeniyle psöriazisin aktivasyonunda ve tedavinin izlenmesinde kullanılabilir bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir. Köse ve arkadaşları (73) da psoriazisli hastalarda plazma ve dokuda ADA aktivitesinin yükseldiğini, eritrositlerde ADA aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir. Hastalara verilen propiltiourasil tedavisi sonrası plazma ve doku ADA aktivitesi düşerken eritrositlerde ADA aktivitesinin arttığını saptamışlardır.

ADA ayrıca bir çok lenfoproliferatif hastalıkta da çalışılmıştır. Özellikle T hücre kaynaklı tümörlerde yüksek ADA aktivitesi bildirilmiştir. Lenfoblastik lösemi hücrelerinde yüksek konsantrasyonda ADA aktivitesi gösterilmiştir. Üstelik ADA için substrat olan adenozinin düşük konsantrasyonunda memeli hücreleri, özellikle lenfoid sistemin hücreleri için toksik olduğu gösterilmiştir. İnsan lösemi hücrelerinde ölçülen yükselmiş ADA düzeyleri malign hücrelerde artan metabolik aktivite sonucu oluşan adenozinin ve adenozin nükleotidlerinin potansiyel olarak toksik birikimini önlemeye yönelik bir detoksifikasyon mekanizması olduğu öne sürülmektedir. Alternatif olarak, hızlanmış metabolizmaya sahip malign lenfosit hücrelerinin yeni DNA sentezi için ihtiyaçları olan pürin nükleotidlerini en kısa zamanda ve en az enerji harcayarak tekrar elde edebilmek için bir çok enzimin rol oynadığı nükleotid yapım yollarını (de novo, salvage) aktive ettikleri bilinmektedir. ADA'nın da bir pürin kurtarma (salvage) yolu enzimi olduğuna inanılmaktadır. ADA aktivitesinin, pürin kurtarma yolu ile gerekli nükleotid ihtiyacını karşılamak için artmış olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak bu iki görüş aktive lenfositlerde artmış olan ADA düzeyinin nedenleri olabilir (68,89,90).

Morisaki ve arkadaşları (89), akut ve kronik lösemili 18 hastanın plazma ADA aktivitelerini tedavi edilmemiş veya relaps durumlarında yüksek iken, remisyondaki hastalarda normal veya düşük olarak bulmuşlar ve seri plazma ADA ölçümlerinin kemik iliğindeki lösemik hücrelerin total yükünü gösteren güçlü bir belirteç olduğunu savunmuşlardır.

Lenfoproliferatif hastalıklarla ADA arasındaki bir diğer ilişkide ADA'yı hedef alan tedavilerdir. Kanser tedavisinde amaç; kanser hücrelerindeki hızlı büyüme ve çoğalmayı önlemek ve kanser hücrelerini yok etmektir. Bu amaçla kullanılan kemoterapötikler, pürin ve primidin nükleotidlerinin sentez yollarını çeşitli basamaklarda engelleyerek DNA sentezini durdurmaya çalışırlar. İşte bu mantıktan yola çıkılarak değişik tip kanser türlerinde bu enzimlerin aktiviteleri incelenmiş ve kanser tedavisinde bilgiler artırılmaya çalışılmıştır. ADA bu enzimlerden biridir (90). Lökositlerde artan ADA aktivitesi ile ilişkili olan lenfoproliferatif hastalıkların kemoterapisinde ADA enzimi hedef enzimi olarak kullanılır. Pentostatin deoksikoformisin yapısında olup pürin nükleozidlerini metabolize eden temel enzim olan ADA'yı inhibe eder. Enzim inhibisyonu sonucu, tümör hücrelerinde dATP

(Deoksiadenozin trifosfat) birikir. dATP ise DNA sentezinde rol alan ribonükleotid redüktazın kuvvetli inhibitörüdür. Bunun sonucu tümör hücresinin proliferasyonu durur. Yapılan çeşitli çalışmalarda kutanöz T hücreli lenfomaların tedavisinde pentostatinin ADA' yı inhibe ederek etkili olduğu gösterilmiştir (91).

Koizumi ve arkadaşları (67), 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada psoriasisli, MF'li ve T hücre lösemili hasta grubunda serum ADA aktivitesini ölçmüşler, MF ve T hücre lösemili hasta grubunda yüksek bulurken, psoriasisli hasta grubunda normal bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada kontrol grubu olmadığı için sonuçların güvenilirliği azalmıştır. Bu çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubundaki plazma ADA yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıdır.

Koizumi ve arkadaşları (68), 1993 yılında yayınladıkları ikinci bir çalışmada ise, farklı evrelerdeki (IB, IIB, III ve IVB) 15 MF'li hastanın serum ADA aktivitelerini araştırmışlardır. Hastaların serum ADA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlar, ayrıca tümör evresinde organ tutulumu olan iki hastanın son derece yüksek ADA aktivitesine sahip olduğunu tespit etmişler ve serumda ADA aktivitesinin evrenin ilerlemesi ile daha yüksek hale geldiğini belirtmişlerdir. Çalışmada serum ADA aktivitesi ölçümünün MF progresyonunun güvenilir bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

Ülkemizde Yalçın ve arkadaşları (92), yapmış olduğu bir çalışmada farklı evrelerdeki MF'li hastalar ile kontrol grubunun serum ADA düzeyleri arasında fark olmadığı ve serum ADA aktivitesinin ölçümünün hastalığın takibinde diagnostik veya prognostik bir belirteç olarak kullanılmayacağı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda ise başlangıçta aktif hastalığı bulunan 40 MF'li hastayla kontrol olarak alınan ve MF olmayan 33 olgu karşılaştırıldı. Hastalarımızın başlangıç plazma ADA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Bu bulgu daha önceki literatür bilgileri ile uyumlu bulundu (67,68). Bu çalışmanın diğer çalışmalardan farkı remisyona giren hastaların değerlendirilmesi idi. MF' li 40 hastamızdan 17' si ortalama 14.65 ay sonra remisyon olarak kabul

edildi. Hastaların remisyon döneminde plazma ve doku ADA düzeyleri remisyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Remisyon dönemindeki değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise doku ADA düzeyi anlamlı olarak azaldı ve kontrol grubu doku ADA düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktu. Fakat remisyonda plazma ADA düzeyi remisyon öncesi döneme göre anlamlı derecede düşmesine rağmen, kontrol grubunun plazma ADA düzeylerine göre hala yüksekti. Remisyon döneminde devam eden plazma ADA düzeyi yüksekliğin nedeni olarak, klinik ve laboratuvar olarak deri, lenf nodu ve periferik kanda gösteremediğimiz malign T lenfositlerinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Bu amaçla daha önceki literatürler incelendiğinde yapılan çeşitli çalışmalarda MF tanılı hastaların normal görünüşlü, lezyonsuz deri bölgelerinden yapılan histopatolojik incelemede malign T lenfositlerin varlığı gösterilmiştir. İlk defa 1987 yılında Braverman ve arkadaşları (93), tedavi sonrası klinik olarak lezyonları kaybolmuş dokuz MF hastasının normal görünüşlü deri bölgelerinden alınan biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemesinde; epidermiste birkaç ‘MF hücresi’ tespit etmişlerdir. Ayrıca araştırmacı bu bulgunun sağlıklı kişilerin normal görünüşlü derilerinde gözlemlenmediğini bildirmiştir. Yakın bir zamanda El-Darouti ve arkadaşları (94), yapmış olduğu bir çalışmada ise; yama ve/veya plak lezyonları bulunan 30 erken evre MF hastasının normal görünüşlü, lezyonsuz deri bölgelerinin histopatolojik incelemesinde hastaların % 70’in de MF’nin klasik histopatolojik bulgularını gösteren dermal infiltrat ve epidermotropizm bulmuşlardır. Aynı çalışmada sağlıklı kontrollerin deri biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde ise hiçbirinde epidermotropizme rastlanılmamıştır. Ayrıca son yıllarda PCR ile yapılan çalışmalarda erken evre MF hastalarının ortalama % 50’sinde periferik kanlarında deride neoplastik T lenfositlerle uyumlu olan T hücre klonları saptanmıştır (95,96). Erken dönemde periferik kanda tespit edilen bu hücrelerin derideki neoplastik lenfositlerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu çalışmalar ışığında remisyondaki hastaların remisyon öncesi doğrudan deriye yönelik uygulanan (topikal kortikosteroidler, fototerapi gibi) tedaviler ile doku ADA düzeyi beklenen seviyeye düşmesine rağmen, bu tedavilerin periferik kana etki etmemesinden dolayı plazma ADA düzeylerinde istenilen düşüşün görülememiş olabileceği sonucuna varıldı. Ayrıca remisyon öncesine göre remisyondaki hastaların plazma ADA düzeyindeki azalma ise derideki neoplastik lenfositlerin tedavi ile gerilemesi sonucu periferik kana geçen lenfositlerin azalmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Bu nedenlerle, uygulanan tedaviler ile klinik, histopatolojik ve laboratuvar olarak hastanın tüm deri lezyonlarında kaybolma, gösterilebilir lenf nodu ve visseral organ tutulumu olmadığı kanıtlanırsa dahi lezyonsuz normal deride ve periferik kandaki olması muhtemel neoplastik lenfositlerin varlığı dolaşımdaki ADA'nın kaynağı olabilir. Bu yönden plazma ADA ölçümünün hastalık takibinde, remisyona karar vermede ve kalan tümör yükünü göstermede değerli olabileceği ve böylece bunun sonucunda ADA'nın remisyonu gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda evreler arası plazma ve doku ADA düzeyleri araştırıldı. Evreler arasında ADA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunun tüm hastaların erken evrede ve lezyonların deriye sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünüldü. İleri evreli hasta olmadığından hastaların tümünde yama ve/veya plak lezyonları mevcuttu. Deri lezyonlarının kalınlığına göre plazma ve doku ADA düzeyi değerlendirildiğinde yama ve plak lezyonları arasında ADA düzeyleri arasında fark bulunamadı. Ayrıca hastaların vücut tutulum oranına göre plazma ve doku ADA düzeyi değerlendirildiğinde; lezyonların yaygınlığı ile ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilemedi.

Bu çalışmada hastaların yaşları, cinsiyetleri ve hastalık süreleriyle ADA düzeyleri arasında ilişki değerlendirildi ancak bir korelasyon saptanamadı. Bu sonuç MF'li hastalardaki ADA düzeylerinin hastaların yaşlarından, cinsiyetlerinden ve hastalık sürelerinden etkilenmediğini göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca MF tanı ve takibinde bir belirteç olarak kullanmayı planladığımız ADA tayini ile birlikte MF'de negatif prognostik belirteçler olan ve takipte de kullanılan serum β -2 MG, LDH, eritrosit sedimentasyon hızı ve eozinofil düzeyleri ölçüldü ve bunların plazma ADA düzeyleri ile ilişkileri incelendi. Bunlardan özellikle β -2 MG ve LDH çeşitli lenfoma tiplerinde tümör yükü veya tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. β -2 MG, HLA ailesinden düşük molekül ağırlıklı (11.8 kDA) bir proteindir. Yapısı IgG'nin CH₃ bölgesine benzer. Multipl miyeloma, Hodgkin lenfoma gibi malignansilerde tümör belirteci olarak kullanılır. Ayrıca kronik inflamatuvar hastalıklar, viral hepatitler,

enfeksiyöz mononükleozis diğer yükselme sebepleridir. Lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklarda serum β -2 MG düzeylerindeki yükseklik kötü prognozla birlikte görülmektedir. Lenfoproliferatif hastalıklarda, özellikle multiple myelomada, serum konsantrasyonu ile tümör yükü arasında bir korelasyon olduğu bilinmekte ve prognoz takibinde kullanılmaktadır. Larussa ve arkadaşlar (97), MF' li 15 hastanın serum β -2 MG düzeylerinin sağlıklı kontrol ve 10 yüzeysel dermatitli hasta ile karşılaştırdıklarında bunlar arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlar ve tedavi ile serum β -2 MG düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. Sonuç olarak serum β -2 MG düzeylerinin MF ile benign dermatozların ayırımında ve tedavi cevabının izlenmesinde önemli bir belirteç olduğunu savunmuşlardır.

Çalışmamızda MF'li hastalarda β -2 MG normal sınırlar içerisinde olmasına ve tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı görülmesine rağmen, plazma ADA ile serum β -2 MG düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.

Serum LDH düzeyi benign ve malign hastalıkta yükselmektedir. Kanserli hastalarda değişik enzimlerin serum düzeylerinde kantitatif değişiklikler olabilmektedir. Malignitelerin hızlı hücre değişim karakteri intrasellüler enzimlerin ekstrasellüler sıvıya ve dolaşıma bırakılmasıyla birlikte olabilmektedir. LDH'nın Hodgkin hastalığında ve abdominal kanserlerde arttığı iyi bilinmektedir. Tedavi öncesi total LDH seviyelerinin melanoma, küçük hücreli akciğer kanseri, malign lenfoma ve baş boyun non-Hodgkin lenfomalarında tümör yükünü gösteren önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde, LDH'nın aralıklı ölçümlerinin T ve B hücreli tümörleri izlemede yararlı olduğuna dair sınırlı sayıda çalışma vardır (98). Firoz ve arkadaşları (99), artmış serum LDH düzeylerinin MF'de ekstrakutanöz tutulumun özgün olmayan belirteci olduğunu bildirmiştir.

Çalışmada hasta grubunda ortalama serum LDH düzeyleri yüksek olarak bulundu. Ayrıca takipler sonucunda remisyona giren hastalarda serum LDH düzeyinin istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi. Fakat aynı şekilde plazma ADA ile LDH düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.

Eozinofilinin birçok nedeni vardır, en sık iki nedeni ise paraziter enfeksiyonlar ve allerjik hastalıklardır. Eozinofili, hematolojik malignitelerde,

özellikle Hodgkin hastalığı, mikozis fungoidesde sık olarak görülmektedir. Yapılan bir çok çalışmada MF etyopatogenezinde artmış Th2 hücrelerinden salgılanan IL-5 gibi sitokinlerin eozinofiliye neden olduğu ve hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada eozinofil oranı hasta grubunda normal sınırlar içerisindeydi ve plazma ADA düzeyi arasında bir korelasyon yoktu. Bunun nedeni olarakta hastalarımızın erken evrede olmaları düşünülebilir.

Sonuçta LDH ve ADA düzeylerinin hasta grubunda yüksek bulunması ve remisyon döneminde düzeylerinin azalması nedeniyle MF takibinde daha güvenli oldukları sonucuna varıldı.

Hastalarda serum β -2 MG, LDH, sedimentasyon hızı ve eozinofili düzeyleri ile evreler arası ve vücut tulum oranı arasındaki ilişki araştırıldığında ADA ölçümüne benzer şekilde istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Sonuç olarak plazma ve doku ADA düzeyi ölçümünün, uygulanması kolay, maliyeti az, sensitivitesi ve spesifisitesi yüksek, ayırıcı tanıdaki katkısının yanı sıra MF'den kuşku edilen olgularda tanıyı desteklemesi yönünden değerli bir yöntem olabileceği kanısına varılmıştır.

Çalışmanın sonucunda MF hastalarının plazma ve doku ADA değerleri kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu, uygulanan tedaviler ile ADA değerlerinin düştüğü saptandı. Remisyona giren hastalarda özellikle doku ADA aktiviteleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Bu sonuçlar ile ADA düzeylerinin MF'nin aktivitesinin değerlendirilmesinde oldukça önemli bir parametre olabileceği ve hastalığın takibinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi sonucuna varıldı.

SONUÇLAR

- Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Başlangıç hasta grubunun plazma ve doku ADA düzeyleri kontrol grubunun plazma ve doku düzeylerinden yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$).
- Remisyon öncesi hastaların plazma ve doku ADA düzeyleri remisyon döneminde plazma ve doku ADA düzeylerine göre yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$).
- Remisyonda plazma ADA düzeyi remisyon öncesi döneme göre anlamlı derecede düşmesine rağmen, kontrol grubunun plazma ADA düzeylerine göre hala yüksekti ($p<0.001$).
- Remisyonda doku ADA düzeyi anlamlı olarak azaldı ve kontrol grubu doku ADA düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

- Hastaların başlangıç evrelerine göre plazma ve doku ADA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$)
- Hastaların vücut tutulum oranlarıyla plazma ve doku ADA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).
- Hastaların deri lezyonunun kalınlığına göre plazma ve doku ADA düzeyleri değerlendirildiğinde; yama ve plak evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).
- Hastalık süreleri ile plazma ve doku ADA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).
- Cinsiyetler arası plazma ve doku ADA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).
- Başlangıç 40 MF hastasının ortalama β -2 MG, eozinofil hücre oranı, ESH normal sınırlar içerisinde iken ortalama LDH düzeyi normal sınırların üstünde idi.
- Hastaların plazma ve doku ADA düzeyleri ile LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0.05$)
- Remisyon döneminde ESH ve eozinofil oranı ile remisyon öncesi düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yok iken ($p>0.05$), remisyonunda serum LDH ve β -2 MG düzeylerinin düştüğü görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
- Hastaların evrelere göre LDH, β -2 MG, eozinofil ve ESH değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1978-88.
2. Latkowsi JA, Heald PW. Cutaneous T cell lymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (6nd ed) McGraw-Hill press, New York 2003, pp. 1537-58.
3. Onsun N. Kutanöz T hücreli lenfomalarda tedavi ve takip. *Türkderm* 2006; 40: 8-10.
4. Seçkin S, Eruyar AT. Mikozis fungoides tanısında histopatolojik kriterlerin değeri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2007; 17: 73-8.
5. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol* 2007 ;156:1-10.
6. Ateş Y, Ergün H, Tüzün A ve ark. Ailesel akdeniz ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adenozin deaminaz düzeyleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4: 112-6.
7. Kim-James HY, Heffernan MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Probl Dermatol* 2001; 13: 301-40.
8. 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* (9nd ed). WB Saunders, Philadelphia 2000, pp. 918-42.
9. Kazakov DV, Burg G Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 397-415.
10. Dalton JA, Yag-Howard C, Messina JL, Glass LF. Cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1997; 36: 801-9.
11. Erkin G. Mikozis fungoides tanısı. *T klin J dermatol* 2004; 14: 39-40.

12. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-85.
13. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Consensus report of the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-71.
14. Büyükbabani N, Demirkesen C. Deri lenfomalarında güncel sınıflama. *T Klin J Dermatol* 2005; 36: 29-43.
15. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 793-96.
16. Ferahbaş A, Ulaş Y, Utaş S ve ark. Primer kutanöz lenfoma: retrospektif değerlendirme. *Eriyes Tıp Dergisi* 2006; 28: 77-81.
17. Nagasawa T, Miwa H, Nakatsuka S, Itami S, Yoshikawa K, Aozasa K. Characteristics of cutaneous lymphomas in Osaka, Japan (1988-1999) based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer classification. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22: 510-4.
18. Schmidt AN, Robbins JB, Greer JP, Zic JA. Conjugal transformed mycosis fungoides: the unknown role of viral infection and environmental exposures in the development of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 202-5.
19. Tan RS, Butterworth CM, McLaughlin H, Malka S, Samman PD. Mycosis fungoides--a disease of antigen persistence. *Br J Dermatol* 1974; 91: 607-16.
20. Akkaya VB. Mikozis fungoides etyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 14: 24-27.
21. 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.
22. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1253-59.

23. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P et al. Occupational sun exposure and mycosis fungoides: European multicenter case-control study. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 390-93.
24. Linnemann T, Gellrich S, Lukowsky A et al. Polyclonal expansion of T cells with the TCR 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.
25. Lauritzen AF, Vejlsgaard GL, Hou-Jensen K, Ralfkiaer E. P53 protein expression in cutaneous T cell lymphomas. *Br J Dermatol* 1995; 133:32-36.
26. 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.* 1995; 22: 11-7.
27. Kim EJ, Hess S, Richardson SK et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005; 115: 798-812
28. 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.
29. Baykal C. Derinin lenfoproliferatif hastalıkları. *Dermatoloji Atlası* (2. baskı). Argos, İstanbul 2004, Sy. 630-53.
30. Ferahbaş A. Mikozis fungoides, klinik varyantları ve subtipleri. *T Klin J Dermatol* 2007; 17: 242-51.
31. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996; 88: 2385-409.
32. Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni L. Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 65: 172-82.
33. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G et al. ISCL. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 95-106.
34. Venturini A, Zane C, Rodella R et al. Syringotropic cutaneous T cell lymphoma treated with PUVA therapy. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 262-4.
35. Bowman PH, Hogan JH, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: Report of a case and review of the literature. *J AM Acad Dermatol* 2001; 45: 934-9.

36. Doğan G, Karadağ N, Hazneci E. Hipopigmente mikozis fungoides. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13:189-91.
37. Lee JS, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. A case of hyperpigmented mycosis fungoides: a rare variant. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 983-5.
38. Mataix J, Bañuls J, Lucas A, Belinchón I, Betlloch. Poikilodermatous mycosis fungoides. Int J Dermatol 2007; 46: 950-1.
39. Tamer E, Polat MÜ, Toy GG, Lenk N, Allı N, Han Ö. Pigmente purpurik erüpsiyon benzeri mikozis fungoides: olgu sunumu. Türkderm 2004; 38: 211-4.
40. Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, Aviram A, David M. Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004; 50:368-74.
41. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 168-71
42. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. J Cutan Pathol 2001; 28: 525-30.
43. Erdoğan AG, Balaban D, Derviş E, Karaoğlu A, Demirkesen C. Pagetoid Retikulozis (Woringer Kolopp): Seyrek Rastlanan Primer Kutanöz T-hücreli Lenfoma Olgusu. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005; 15: 42-4.
44. Telle H, Koeppel MC, Jreissati M, Andrac L, Horschowski N, Sayag J. Granulomatous mycosis fungoides. Eur J Dermatol 1998; 8 :506-10.
45. Pai K, Rao R, Devadiga R, Shenoi S, Pai S. Granulomatous slack skin. Int J Dermatol 2000; 39: 374-6.
46. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. J Cutan Pathol 2001; 28: 174-183.
47. Panda S. Mycosis fungoides: Current trends in diagnosis and management. Indian J Dermatol 2007; 52: 5-20.
48. Fiero MT, Novelli M, Savoia P. CD45RA+ immunphenotype in mycosis fungoides: clinical, histological and immunophenotypical features in 22 patients. J Cutan Pathol 2001; 28; 356-62.

49. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14: 102-11.
50. Bergman R, Faclieru D, Sahar D et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 554-9.
51. Bunn PA, Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 725-8.
52. 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; 110:1713-22.
53. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 418-25.
54. Erbağcı Z. Kutanöz T hücreli lenfomalar: İmmünopatogenez, evrelendirme ve prognostik faktörler. *Türkderm* 2000; 34: 85-92
55. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 914-24.
56. Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 569-77.
57. Alper S. Mikozis fungoides tedavisinde algoritmik yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004; 14: 86-91.
58. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 949-54.
59. Huber MA, Staib G, Pehamberger H, Scharffetter-Kochanek K. Management of refractory early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 155-69.

60. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 600-7.
61. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 275-80.
62. Duvic M, Martin AG, Kim Y. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001 137: 581-93.
63. Prince HM, McCormack C, Ryan G, O'Keefe R, Seymour JF, Baker C. Management of the primary cutaneous lymphomas. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 227-40.
64. Kim YH, Duvic M, Obitz E et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4655-62.
65. Lundin J, Hagberg H, Repp R et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101: 4267-72.
66. Bloom GE. Leukocyte adenosine deaminase phenotypes in acute leukemia. *Cancer* 1972; 29: 1357-60.
67. Koizumi H, Ohkawara A. Adenosine deaminase activity in sera of patients with psoriasis, mycosis fungoides and adult T cell leukemia. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 410-2.
68. Koizumi H, Tomizawa K, Tanaka H, Kumakiri M, Ohkawara A. Clinical significance of serum adenosine deaminase activity in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol* 1993; 20: 394-9
69. Alataş F, Uslu S, Moral M, ve ark. Akciğer tüberkülozunda serum adenzin deaminaz aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 277-81.
70. Ungerer JP, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJ. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem* 1992; 38:1322-6.
71. Dolezal T. Adenosine deaminase review of physiological roles 2001. Available from: URL: <http://www.entu.cas.cz/fyziol/seminars/ada.htm>

72. Koizumi H, Iizuka H, Aoyagi T, Miura Y. Characterization of adenosine deaminase from normal human epidermis and squamous cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 199-202.
73. Köse K, Utaş S, Yazici C, Akdaş A, Keleştimur F. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and thyroid function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1121-6.
74. Koizumi H, Iizuka H, Aoyagi T, Miura Y. Adenosine deaminase in human epidermis from healthy and psoriatic subjects. *Arch Dermatol Res.* 1983; 275: 310-4.
75. Carson DA, Seegmiller JE. Effect of adenosine deaminase inhibition upon human lymphocyte blastogenesis. *J Clin Invest* 1976;57:274-282
76. Ho DH, Pincus C, Carter CJ, Benjamin RS, Freireich EJ, Bodey GP. Distribution and inhibition of adenosine deaminase in tissues of man, rat, and mouse. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 629-633
77. Kobayashi F, Ikeda T, Marumo F, Sato C. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 266-271
78. Aktepe N, Erel Ö, Avcı Ş, Koçyiğit A. Sıtma hastalarında serum adenozin deaminaz, guanaz aktiviteleri ve ürik asit düzeylerinin incelenmesi. *Biyokimya Dergisi* 1999; 1: 26-29
79. Khosla SN, Kumar D, Singh V. Lymphocytic adenosine deaminase activity in typhoid fevers. *Postgrad Med J* 1992;68: 268-271
80. Klockars M, Kleemola M, Leinonen M, Koskela M. Serum adenosine deaminase in viral and bacterial pneumonia. *Chest* 1991; 99: 623-626.
81. Hitoglou S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, Athanassiadou F, Kotsis A, Catriu D. Adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 411-6.
82. Canpolat F, Unver M, Eskioğlu F, Kösebalaban S, Durmazlar SP. Serum and erythrocyte adenosine deaminase activities in patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1053-1056
83. Mishra OP, Ghosh J, Ali Z, Sen M, Prasad R. Lymphocyte adenosine deaminase activity in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1426-1429

84. Özgen G, Yaşa H, Bektaş A, Beyler AR, Büyükkoçak S, Canpolat O. Rektum kanserinde adenzin deaminaz aktiviteleeri. T Klin J Med Sci 1998; 18: 369-71.
85. Giusti G, Galanti B. Colorimetric method. In: Methods of Enzymatic Analysis (Bergmeyer HU, ed). Weinheim : Verlag Chemie , 1984; 315-23.
86. Baral N, Mehta KD, Chandra L, Lamsal M, Rijal S, Koirala S. Adenosine deaminase activity in sera of patients with visceral leishmaniasis in Nepal. Trop Doct 2005; 35: 86-8.
87. Stancíková M, Lukác J, Istok R, Cristalli G, Rovensky J. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1998;16:583-6.
88. Yıldız S. Psoriasisli hastalarda PUVA ve dar band UVB öncesi ve sonrası plazma ve dokuda adenzin deaminaz düzeyleer. Kayseri 2004. Uzmanlık tezi.
89. Morisaki T, Fujii H, Miwa S. Adenosine deaminase (ADA) in leukemia: Clinical value of plasma ADA activity and characterization of leukemic cell ADA. Am J Hematol 1985; 19: 37-45.
90. Saraçoğlu U, Güven O, Durak İ. Ağız kanserli hastaların tükürükleerindeki adenzin deaminaz (ADA) aktiviteleeri. T Klin Diş Hek Bil 2003; 9: 42-6.
91. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. J Clin Oncol 1999;17: 3117-3121
92. Yalcin B, Sahin S, Ciliv G. Normal serum adenosine deaminase activity in mycosis fungoides. Acta Derm Venereol 1997; 77: 403-4.
93. Braverman IM, Klein S, Grant A. Electron microscopic and immunolabeling studies of the lesional and normal skin of patients with mycosis fungoides treated by total body electron beam irradiation J Am Acad Dermatol 1987; 16: 61-74.
94. El-Darouti MA, Marzouk SA, Bosseila M. Et al. Microscopic study of normal skin in cases of mycosis fungoides. Int J Dermatol 2006 ;45:1043-6
95. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. J Invest Dermatol 2000 ;1 14: 117-21
96. Muche JM, Lukowsky A, Asadullah K, Gellrich S, Sterry W. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 1997 15; 9: 1636-42.

97. Larussa FM, Larocca LM, Rusciani L et al. OKT4/OKT8 ratio and serum beta 2-microglobulin in mycosis fungoides and chronic benign dermatitis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 663-669
98. Demir C, Dilek İ, Üstün Y. Hodgkin Hastalarında Beta Mikroglobülinin Diğer Prognostik Belirleyicilerle Karşılaştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2005; 12; 7-11
99. Firoz B, I Kovich OI, Latkowski JA. Mycosis fungoides with depigmentation secondary to treatment. *Dermatology Online Journal* 2007; 13: 18

EKLER

EK 1: Hasta grubunun bazı özellikleri

Hasta no	Yaş (yıl)	Cins ¹	Hastalık Süresi ²	Evre	Remisyon süresi ²	Plazma ADA*	Doku ADA**	Plazma ADA ³	Doku ADA ³
1	52	K	7	IA	-	24,88	5,09	-	-
2	66	K	120	IA	-	26,07	4,21	-	-
3	75	E	1	IA	34	23,1	3,35	18,5	1,92
4	23	K	84	IIA	35	23,22	4,99	17,2	2,2
5	70	K	96	IIA	-	20,84	3,04	-	-
6	57	K	300	IA	-	18,35	2,46	-	-
7	50	K	48	IA	-	23,34	2,29	-	-
8	38	K	48	IA	7	18,11	2,64	17,03	2,22
9	33	E	96	IIA	34	17,87	3,56	15,88	2,05
10	32	K	96	IB	22	18,23	4,47	17,86	2,61
11	60	K	216	IB	12	19,54	3,12	16,65	2,06
12	36	E	60	IA	-	23,81	2,69	-	-
13	29	K	24	IA	-	25,12	4,79	-	-
14	11	E	84	IA	11	21,32	4,61	18,42	2,17
15	49	K	12	IB	-	23,93	3,64	-	-
16	43	E	4	IA	-	22,86	3,6	-	-
17	35	K	60	IIA	7	22,74	3,26	19,66	1,91
18	57	E	24	IB	-	20,37	3,19	-	-
19	55	K	360	IB	-	20,72	3,55	-	-
20	47	E	300	IA	14	18,94	3,5	19,22	1,82
21	46	K	12	IIA	-	20,61	4,07	-	-
22	59	K	360	IB	9	19,89	2,64	18,23	1,9
23	73	E	120	IB	-	21,2	5,77	-	-
24	41	E	120	IB	-	22,86	3,72	-	-
25	37	E	36	IA	-	20,61	3,1	-	-
26	41	E	6	IA	-	20,01	2,67	-	-
27	60	E	12	IIA	-	19,66	2,59	-	-
28	48	K	96	IA	14	19,77	4,06	17,63	1,65
29	53	E	36	IA	-	20,13	3,27	-	-
30	41	K	24	IIA	11	18,23	2,67	15,79	2,13
31	46	K	18	IA	-	25,59	2,15	-	-
32	50	E	24	IA	11	21,44	3,01	19,31	1,82
33	45	K	30	IA	-	21,32	3,3	-	-
34	55	K	12	IA	10	20,96	3,45	18,11	1,65
35	25	E	48	IA	4	21,67	4,35	16,66	1,81
36	29	E	120	IA	-	22,74	4,1	-	-
37	33	E	84	IB	-	21,67	2,45	-	-
38	46	K	60	IB	8	21,2	3,76	19,55	2,22
39	48	E	12	IB	6	20,49	4,11	20,13	1,77
40	58	E	48	IB	-	28,21	3,14	-	-

¹ Cins: E: Erkek
K: Kadın

² Hastalık ve remisyon süresi: Ay

³ Remisyon sonrası hastaların plazma ve doku ADA düzeyleri

* Plazma ADA: U/L, **Doku ADA U/mg protein

EK 2: Kontrol grubundaki hastaların bazı özellikleri

Hasta no	Yaş (yıl)	Cins ¹	Plazma ADA ²	Doku ADA ³
1	54	K	15,14	1,60
2	67	K	12,53	1,31
3	72	E	09,32	2,55
4	72	K	12,17	1,94
5	79	K	10,51	2,10
6	63	K	13,12	3,76
7	61	E	11,22	1,14
8	66	K	08,25	1,85
9	36	E	13,00	2,00
10	54	K	15,02	2,50
11	17	E	15,73	2,49
12	17	E	09,21	3,52
13	18	E	18,65	1,43
14	19	E	12,25	1,12
15	19	K	10,78	2,39
16	20	K	14,49	1,05
17	20	E	10,67	1,06
18	21	K	8,09	2,95
19	23	K	10,56	1,27
20	23	E	13,82	1,94
21	23	K	10,56	1,39
22	24	E	14,05	2,07
23	24	E	17,75	3,17
24	25	K	11,12	1,21
25	25	E	9,78	3,26
26	25	K	17,86	3,00
27	33	E	10,78	2,02
28	33	K	12,14	2,92
29	37	K	19,78	2,18
30	38	E	10,22	3,79
31	45	E	11,01	3,11
32	56	E	09,34	1,47
33	67	K	10,22	2,34

¹ Cins: E: Erkek

K: Kadın

² Plazma ADA: U/L

³ Doku ADA: U/mg protein

EK 3: Hasta takip formu

**MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARDA ADENOSİN DEAMİNAZ
DÜZEYLERİ**

Adı Soyadı:

Tarih:

Doğum Tarihi:

Dosya no:

Cinsiyet

Tel:

Aile öyküsü:

Adres:

Meslek:

Hastalık süresi:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

	I. Ölçüm Tarih:	II. Ölçüm Tarih:	III. Ölçüm Tarih:
EVRE			
FİZİK MUAYENE			
DERMATOLOJİK MUAYENE			
TEDAVİ			
HİSTOPATOLOJİ			
SEDİMENTASYON			
PERİFERİK YAYMA			
EOZİNOFİL			
LDH			
BETA 2 MİKROGLOBULİN			
LENFOSİT ALT GRUPLARI			
PLAZMA ADA			
DOKU ADA			

EK 4: KATILIMCI BİLGİLENDİRME ONAM FORMU

Katılımcının

Adı soyadı, Adresi :

Varsa protokol ve Tel. No :

BİLGİLENDİRME: Mikozis Fungoides derinin lenf hücrelerinden köken alan bir lenfoma hastalığıdır. Hastalığın 4 farklı aşaması bulunmaktadır. Bu aşamalarda hastalık sadece deride sınırlı olabileceği gibi lenf bezleri, iç organlar ve kan hücreleride etkilenebilmektedir. Bazı laboratuvar testleri ile hastalığın aşaması belirlenerek, gerekli uygun tedaviler zamanında ve etkili bir şekilde uygulanabilecektir.

Kan ve deriden alınan biyopsi örneğinde adenozin deaminaz (ADA) enziminin miktarının belirlenmesi bu hastalığın hangi aşamada olduğunun tespitine yardımcı olabilecektir.

KATILIMCI ONAMI

Aşağıda imzası bulunan ben, ‘Mikozis fungoides’li hastalarda ADA aktiviteleri’ adlı planlanan, klinik çalışma hakkında,

Dr.’dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu uygulamanın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’ nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. 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 teyit 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 teyit 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 katılarak benden kan ve deri örneği alınmasını kabul ediyorum.

Tarih :
Bilgilendirme yapan
Dr. Adı Soyadı
İmza

Katılımcı
Adı Soyadı :
İmza

Kuruluş Görevlisi Tanık
Adı, Soyadı :
İmza

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

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

.....ait.....
..adlı çalışma, jürimiz
tarafından.....Anabi
lim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza