T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

SON 10 YILDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN MYCOSİS FUNGOİDES VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hülya ALBAYRAK

DERMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cihangir ALİAĞAOĞLU

DÜZCE

2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Kavak ve tezimin hazırlanmasında da katkılarını esirgemeyen tez yöneticim Doç. Dr. Cihangir Aliağaoğlu'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Prof. Dr. Mehmet Faruk Geyik, Doç. Dr. Davut Özdemir, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yıldırım, Yrd. Doç. Dr. Hakan Cinemre, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Aydın'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve benden yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Serdar Cenk Güvenç, Dr. Mehmet Emin Yanık, Dr. Oğuz Küçükçakır ve Dr. Zehra Gürlevik'e çalışma arkadaşlığından öte unutulmaz dostlukları için çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında çalışma stresimi yansıttığım en zor anlarda beni anlayışla karşılayan sevgili eşime, sadece eğitim sürecinde değil tüm hayatım boyunca sevgiyle her daim yanımda olan canım annem, babam ve biricik kardeşime, tezimi yazarken 'ödevin bitti ?' diye soran canım oğlum Mehmet'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hülya Albayrak

İÇİNDEKİLER

1	Giriş ve Amaç	1
2	Genel Bilgiler	3
	2.1.Deri Lenfomaları Tanım	3
	2.2 Sınıflama	4
	2.4.Epidemiyoloji	6
	2.5.Etiyoloji	7
	2.5.1. Virüsler	7
	2.5.2 Genetik	8
	2.5.3. Mesleki ve çevresel faktörler	8
	2.5.4. Ultraviyole	8
	2.5.5. Bakteriyel süperantijenler	9
	2.5.6. Onkogenler ve apopitozis	9
	2.6.Patogenez	9
	2.7.Klinik	10
	2.7.1.Klasik Alibert-Bazin tipi Mikozis Fungoides	10
	2.7.2.MF varyantları	12
	2.7.3.MF olarak kabul edilen tablolar	14
	2.8.Histopatoloji	18
	2.9.Tanı	19
	2.10.Evreleme	20

2.11.Prognoz 24

2.12.Tedavi 24

2.12.1- Topikal tedaviler 25

2.12.2.Foto(kemo)terapi 27

2.12.3.Fotodinamik tedavi 29

2.12.4.Radyoterapi 29

2.12.5. Sistemik tedavi 30

3 Gereç ve Yöntemler 35

4 Bulgular 37

4.1. Çalışma Grubun Tanımlayıcı Özellikleri 37

4.2.Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri 39

4.3 Çalışma Grubunun Tedavilerine İlişkin Özellikleri 42

5 Tartışma 51

5.1.Demografik özellikler 51

5.2.Tedavi yöntemleri 55

6 Sonuç 59

7 Türkçe Özet 61

8 İngilizce Özet 62

9 Kaynaklar 63

10 Özgeçmiş 73

11 Ekler 74

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: WHO-EORTC Primer deri lenfomaları sınıflaması 2005

Tablo 2: MF için TNMB sınıflaması

Tablo 3: MF için klinik evreleme

Tablo 4: MF'de lenf nodu histolojik evrelemesi (National Cancer Institute (NCI) sınıflaması)

Tablo 5: Dutch sistem

Tablo 6: ISCL/EORTC tarafından yapılan MF'nin revize klinik evrelemesi

Tablo 7: EORTC'nin önerdiği MF'de evrelere göre tedavi basamakları

Tablo 8: Tanı anındaki klinik evrelerin lezyon tiplerine göre dağılımı

Tablo 9: Tanı anındaki evrelere göre seçilen tedavi yöntemleri

Tablo10: Klinik evrelere göre uygulanan ayrıntılı tedavi yöntemleri

Tablo 11: Hastalarda seçilen ilk başlangıç tedavilerinin klinik tiplere göre dağılımı

Tablo 12: Hastaların evrelerine göre en son aldıkları tedaviler

Tablo 13: Hastalara uygulanan seans sayıları

Tablo 14: Hastaların evrelerine göre görülen fototerapi yan etkileri

Tablo 15: Hastaların evresine göre tedaviye yanıtları

Tablo 16: Klinik tipe göre tedaviye yanıtlar

Tablo 17: Hastalara başlanan tedavilerle tedaviye yanıtları

Tablo18: Hastaların şu anki durumlarının tanı anındaki evrelerine göre dağılımı

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Grafik 2: Cinsiyet ve yaş gruplarına göre lezyonların başlangıç yaşlarına göre dağılımı

Grafik 3: Lezyonların başlangıç yaşı ile tanı arasındaki süre yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı (ay)

Grafik 4: Hastaların tanı anındaki evrelerine göre dağılımı

Grafik 5: Evre IA ve IB'deki hastaların meslek dağılımları

Grafik 6: Tanıdaki gecikmenin deri hastalığı öyküsüne göre dağılımı

KISALTMALAR DİZİNİ

ANA:	Antinükleer antikor
BCNU:	Bis-kloroetil-nitrözüre
CLA:	Kütanöz lenfosit ilişkili antijen
CMV:	Sitomegalovirüs
dbUVB:	Dar bant Ultraviyole B
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EBV:	Epstein-Barr virüsü
EKF:	Ekstrakorporal fotokemoterapi (fotoferez)
EORTC:	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Enstitüsü
GMCSF:	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HHV:	İnsan herpes virüs
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HSV:	Herpes simpleks virüs
HTLV:	İnsan T lenfotropik virus
PZR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
IFN:	İnterferon
ISCL:	Uluslararası Kutane Lenfoma Topluluğu
KTHL:	Kutanöz T hücreli lenfoma
LFA-1:	Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 1

LDH:	Laktat dehidrogenaz
LN:	Lenf nodu
MHC:	Major histocompatibility complex
MF:	Mikozis fungoides
NCI:	National Cancer Institute
PUVA:	Psöralen+Ultraviyole A
RAR:	Retinoid A reseptörü
RePUVA:	Retinoidler+ PUVA
TGF:	Transforming growth factor
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör alfa
TNMB:	Tümör, Nod, Metastaz.
UVA:	Ultraviyole A
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mikozis fungoides (MF), kutanöz T hücreli lenfomaların en sık rastlanan tipi olup primer deri lenfomalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Yaklaşık 200 yıl önce Alibert tarafından tanımlanmıştır (1). Klasik olarak yama, plak ve tümör tiplerinden oluşan bu kanserler genellikle yavaş seyirli ve agresif olmayan bir seyir izler. Bu tümörler günümüzde derinin T hücreli lenfomaları alt grubunda değerlendirilir. Küçük orta büyüklükteki CD4+ T lenfositlerin çoğalmasıdır. Büyük çoğunlukla deriye sınırlı kalmakla birlikte iç organ tutulumları da olabilir.

MF'in etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik predispozisyondan söz ettirebilecek ailesel MF olgularına rastlansa da henüz yeterli kanıt yoktur (2). Uzun süreli kimyasal temas, çevresel faktörler ve viral ajanlar hastalığın etiyolojisinden sorumlu tutulmuştur (3). MF hastalarında sitomegalovirus seropozitiflğinin yüksek oranda saptanması bu virüsün etiyolojide rol oynayabileceğini düşündürmüştür (4). İleri yaştaki erişkinlerde ve erkeklerde özellikle daha sık olarak saptanır. Ancak genç erişkinlik ve çocukluk yaşlarında da saptanabilir.

MF, lenfomatoid papulozis ve Hodgkin lenfoma gibi diğer hematolojik hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Bazı hastalarda MF ve birlikte görülen lenfomalarda aynı klonun tespit edilmesi hastalığın ortak orjinden kaynaklandığını düşündürmektedir. MF hastalarında ikincil bir kanser görülme riski oldukça yüksektir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Komitesi'nin 2005 yılında yayınladıkları ortak bildiriyle hastalıkta TNMB evrelemesi kullanılmaktadır (6). Tedavi hastalığın evrelemesine göre değişmektedir. Erken evrelerde deriye yönelik fototerapi ve topikal ajanlar kullanılmaktadır. Daha ileri aşamalarda ise retinoidler, interferon ve sistemik tedaviler tedaviye eklenmelidir. Lenf nodu tutulumu veya sistemik tutulum durumunda kemoterapi tedavisi başlanmaktadır. MF bir kanser olmasına karşın özellikle erken evrelerde prognozu oldukça iyidir. Nadiren ve özellikle ileri evre hastalarda ölümcül olabilen sistemik tutulum göstermektedir.

Tüm bu bilinenlere karşın hastalığın epidemiyolojik, klinik, patogenetik özellikleri henüz tam ortaya konulamamıştır. Bu antitelerin özellikle toplumumuzdaki durumu tam olarak net değildir. Hastanemiz Dermatoloji kliniği MF hastalarının tanı takip ve tedavisini başarıyla yapmaktadır. Yapılan bu takip ve tedavi sırasında hastanemizin ilgilendiği populasyona göre hastalığın görülme sıklığı açısından daha sık olarak gözlenmekte olduğu

izlenimi elde edilmişti. Bölgemizin 1986 yılında olan Çernobil faciasından en fazla etkilenebilecek bölgelerden birisi olması, bu hastalığın olası artışının saptanması durumunda incelenmesi gereken yeni bir değerlendirmenin kapısını aralayacaktır. Şubat 1999- Haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimize başvuran MF hastaları değerlendirilecektir. Hastalığın görülme sıklığı, görülme yaşı, cinsiyet dağılımı, tanıdaki gecikmeler, hastalığın tedavisi, tedavi yöntemleri, yan etkiler, hastalığın prognozu ve Türkiye ve dünyadaki diğer epidemiyolojik çalışmalardan farklılıklarının saptanması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri Lenfomaları

Lenfoma, T, B ya da tanımlanmayan lenfositlerin ya da öncü hücrelerinin lenf nodu ve doku infiltrasyonuna yol açan neoplastik proliferasyonudur. İmmünolojik ve histopatolojik farklılıklar nedeniyle Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar şeklinde ikiye ayrılırlar. Hodgkin dışı lenfomalar nodal (karaciğer, dalak, kemik iliği) ya da ekstranodal olarak başlayabilirler. Primer deri lenfomaları ekstranodal lenfomaların farklı klinik ve histopatolojik özellikleri olan alt tipidir (7). Primer deri lenfomaları gastrointestinal kanal tümörlerinden sonra en sık görülen ekstranodal Hodgkin dışı lenfomalardır ve yıllık insidansı 1/100000 olarak bildirilmektedir (8). Primer kutane T hücreli lenfomalar (KTHL) primer olarak deride bulunan ve malign klonal T lenfositlerden oluşan lenfoproliferatif hastalık grubudur (8). KTHL'ler diğer deri lenfomalarına göre daha sık görülürler. KTHL'lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre 6,4/1000000 olgu olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada KTHL'ların epitelyal deri karsinomları dışındaki tüm kanserlerin %0,14'ünü ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların da %3,9'unu oluşturduğu saptanmıştır (9,10). 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.

KTHL'lar içinde en sık görüleni MF'tir. Fransız dermatolog Alibert, ilk kez 1806 yılında mantar şeklinde deri tümörü olan bir hastada MF'i tanımlamıştır (11). MF; kıvrımlı nüveli, küçük-orta büyüklükteki T lenfositlerinin proliferasyonu ile karakterize epidermotropik KTHL tipidir. Criscione ve arkadaşları (9) tarafından yapılan çalışmada MF varyantları ayrıca sınıflandırılmamış ve histolojik olarak MF tanısı alan hastaların görülme sıklığı %72 olarak saptanmıştır. Öte yandan MF varyantlarının ayrı başlık altında değerlendirildiği Willemze ve arkadaşları (6) tarafından yapılan çalışmada MF'in tüm primer deri lenfomalarının %50'sini oluşturduğu bildirilmiştir.

2.2. Sınıflama

Lenfomalar hakkında çeşitli sınıflamalar bulunmakta olup, başlıca T ve B hücreli lenfomalar olarak ikiye ayrılır. Avrupa'da Kiel, Amerika'da Rappaport, Lukes, Collins sınıflamaları sistemik lenfomaların morfolojik özelliklerine dayanmaktadır. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından 1994 yılında yayınlanan yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma (REAL) sınıflaması klinik, histolojik, immünfenotipik ve moleküler genetik bilgilerin dikkate alınarak yapıldığı ilk sınıflamadır (12). Deri lenfomalarının histolojik ve immünfenotipik yönden benzeri olan sistemik lenfomalardan daha farklı klinik özelliklere ve prognoza sahip olduğunun gözlenmesi üzerine, 1997 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından "primer kutane lenfoma" tanımlaması ve bu başlık altında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Primer deri lenfoması, evrelemeye yönelik değerlendirme işlemleri eksiksiz yapılıp lenfoma tanısı konulduğu sırada ve sonrasındaki 6 ay içinde deri dışı tutuluma ilişkin kanıt olmayan, derinin Hodgkin dışı lenfomasıdır (13). 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. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1999 yılında yapılan lenfoid ve hematopoetik doku tümörlerinin sınıflamasında da primer deri lenfomaları ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (14). Bu nedenle WHO ve EORTC arasında Eylül 2003'te Lyon'da ve Ocak 2004'te (6) Zürih'te yapılan konsensüs toplantılarından sonra her iki sınıflamanın birleştirilmesiyle ortak bir sınıflama geliştirilmiş ve WHO-EORTC 2005 sınıflaması olarak sunulmuştur (6, 15). (Tablo 1)

Tablo 1: WHO-EORTC Primer deri Lenfomaları sınıflaması 2005(6)

T ve NK hücreli deri lenfomaları
• Mikozis fungoides
• MF varyantları ve alt tipleri
Folikülotropik MF
Pajetoid retikülozis
Granülomatöz gevşek deri
• Sezary sendromu
• Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
• Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Lenfomatoid papülozis
• Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
• Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
• Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflanamayan
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
• 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
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Prekürsör Hematolojik Neoplazi
• CD4+ / CD56+ hematodermik neoplazi (Blastik NK hücreli lenfoması)

2.3. Tarihçe

Mycosis Fungoides konusunda literatürdeki ilk detaylı bilgiler 18. yüzyılda yayınlamaya başlanmıştır. 1806 yılında Fransız hekim Jean Louis Alibert (1768–1837) sıra dışı olan bu deri hastalığını ‘‘Pian fungoides’’ olarak tanımlanmıştır. MF 1814 ve 1832 ikici baskısı yapılan ‘‘Monographie des Dermatoses’’ adlı kitabının ikinci cildinde bu acayip hastalığı derinin mantara benzeyen tümörü olarak isimlendirmiştir. Bu hastalığı taşıyan hastası vücudunun pek çok yerinde olan tümörler nedeniyle ölmüştü. Bu hastalığı Mycosis fungoides olarak isimlendirdi. Kitabında bu hastalığı veneriyal hastalıklar altında göstermiş ve hastalık onun görüşüne göre tropikal hastalığın Avrupa’daki formuydu (16).

Mycosis Fungoides ile lenfoid sistem arasındaki ilk ilişki 1869 yılında gösterilmiştir. Xavier Gillot and Louis Antoine Ranvier (1835–1922) yaptıkları mikroskopik çalışmalarla hastalığı lenfomanın deri tutulumu olarak belirtmişler ve lymphade´nie cutane´e olarak adlandırmışlardır (16).

2.4. Epidemiyoloji

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 (17). Ortalama MF insidansı yaklaşık 0.3-1.0/100.000 düzeyindedir. KTHL’lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre 6,4/1000000 olgu olarak saptanmıştır. 1973 ile 2002 yılları arasındaki olguların dahil edildiği bu değerlendirmede KTHL’lar keratinosit karsinomları dışındaki tüm kanserlerin %0,14’ünü ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların da %3,9’unu oluşturmaktadır. MF 1973 ile 2002 yılları arasında bildirilen bu KTHL’lar arasında %72 oranla en fazla görülendir (9). Ancak bu sıklık yaş ile de ilişkilidir. MF 30 yaş altında kadınlara oranla erkeklerde 1,1 kat daha fazla görülürken, 60 yaş üzerinde bu oran 2,1 olarak değişmektedir (9). Hastalık 55-60 yaş aralığında daha sık olmakla beraber her yaşta bildirilmektedir (18).

MF tipik olarak yaşlıların hastalığıdır ve görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, en sık 30-70 (ortalama 50) yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Daha çok yaşlı

popülasyonu etkileyen bir hastalık olsa da çocukluk çağında da gözlenebilir. Tsianakas ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmada literatürde bildirilen 254 çocuk (<16 yaş) MF hastasının 22'sinin 2 yaş altında ve bunların 7'sinin ise 1 yaş altında olduğu belirtilmiştir. MF her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir. Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülür (9). En sık siyah ırk, en az Asya'lılarda görülmektedir (20) Hastaların önemli bir bölümü erken evrelededir. Assaf ve arkadaşlarının (21) 998 primer kutane lenfomalı olgu serilerinde MF'lerin %80'nin evre IA ve IIA arasında olduğu, Van Doorn ve arkadaşlarının (22) 309 olgulu serilerinde ise %72,5'nin evre IA ve IB olduğu bildirilmiştir. Ülkemizden (Ankara'dan) Anadolu ve arkadaşları (23) 113 MF'li hastayı içeren çalışmalarında olguların %89,4'ünün erken evre (evre IA-IIA) olduğunu belirtmişlerdir. Sağkalım, hastalığın evresi ile ilişkili olarak birkaç aydan on yıllara kadar değişebilmektedir.

2.5. Etiyoloji

MF etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok çalışma, viral ajanların ve çeşitli çevresel faktörlerin rol oynayabileceğini desteklemektedir (24). En çok üzerinde durulan teori, 1974 yılında Tan ve arkadaşları (25), tarafından öne sürülen ‘‘kronik antijenik uyarı’’ teorisidir. Bu teoride kronik antijenik uyarı sonucu oluşan yaygın inflamatuar 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.

2.5.1. 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 İnsan immün yetmezlik virüsüdür (HIV). Başta HTLV-1 olmak üzere MF gelişiminde pek çok virüsün rolü araştırılmıştır. Fakat polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile virüs tespitine yönelik yapılan geniş serili çalışmalarda, MF'de HTLV-1 rolünü gösteren bir kanıta rastlanmamıştır (26,27). HIV infekte hastalarda MF gelişimi immünsupresyonun MF gelişiminde risk faktörü

oluşturmasıyla ilişkilendirilmiştir (28). Herne ve arkadaşları MF'li hastalarda CMV seropozitifliğinin normal populasyondan fazla olduğunu bildirmişlerdir (29). Ancak, bulgular virüslerin birincil etyolojik faktör olmaktan çok KTHL'da görülen immünsupresyona ikincil olarak viral enfeksiyonların devreye girdiğini ve tümör gelişiminde provokatör bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (30).

2.5.2. Genetik

Ailesel MF olgularının varlığı ve yapılan çalışmalarda bazı insan lökosit antijen (HLA) alellerinin normal populasyona göre daha sık saptanması genetik faktörlerin MF gelişiminde rolü olabileceğini işaret etmiştir (31). Son zamanlarda HLA klas II allelleri DRB1*11 ve DQB1*03'ün sporadik MF olgularında belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. İlk ailesel MF olgusu Cameron tarafından 1933 yılında bir anne ve kızında bildirilmiştir. Literatüre geçen 15 ailesel MF olgusu (30 hasta) bulunmaktadır (31). Bu durum malignitenin patogenezinde immünogenetik bir temelin rol oynayabileceğini göstermiştir (32).

2.5.3. Mesleki ve çevresel faktörler

MF etyolojisine yönelik ilk epidemiyolojik çalışmalarda petrokimya, tekstil, makine ve metal sanayisinde çalışanlarla, herbisid/pestisidlere maruz kalanlarda MF sıklığında artış olduğu ileri sürülmüş. Bazı araştırmacılar irritan ve sensitizan metal ve plastiklerle temas eden işçilerde çevresel kontakt alerjenlerle temasın kronik antijen uyarısına yol açtığını ve KTHL'daki 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 (33). Ancak bu daha sonraki geniş vaka kontrollü çalışmalarda desteklenmemiştir (18.34.35)

2.5.4. Ultraviyole

Güneş ışınlarını erken deri yaşlanmasına ve deri kanseri oluşumuna etkisi çok iyi bilinmektedir. Morales-Suarez-Varela ve arkadaşlarının (36) yapmış oldukları bir çalışmada güneş ışığı ile uzun süre temas eden işçilerde MF riskinin arttığı ortaya konmuştur.

2.5.5. 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 patogenezinde rol aldığı öne sürülmüştür. Süperantijenlerin malign dönüşümde kesin etkili faktörler mi yoksa sadece hastalık progresyonunda yardımcı etkenler mi oldukları henüz açıklığa kavuşmamıştır (37).

2.5.6. Onkogenler ve apopitozis

Tümör baskılayıcı gen olan p53'ün nokta mutasyonu ve hücrede birikmesi yüksek evreli KTHL'da belirginken, düşük evreli KTHL'da değişiklik göstermemektedir. Bu durum, KTHL patogenezinde genetik/moleküler düzeydeki tümör baskılayıcı işlevin hasara uğramasının KTHL gelişimine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuar deri lezyonlarında da hücre yüzeylerinde bulunabilen, antiapopitotik etkiye sahip bcl-2'nin artmış ekspresyonu sonucu apopitozun baskılanmasıyla hücrelerin ölümsüzleşmesi, lenfomalardaki patogenetik mekanizmalardan biri olabilir. Bu noktadaki apopitozisin KTHL'daki genetik/moleküler regülasyonuna yönelik daha ileri çalışmalar önem kazanmaktadır (38,39).

2.6. Patogenez

MF epidermiste inflamatuar bir yanıtın yol açtığı T hücre proliferasyonu ve sonucunda malign bir klonun oluşmasına yol açan kronik antijenik stimülasyona bağlı bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar bu olası antijenleri kesin olarak açıklayamamıştır (35). Derinin hücresel hasara cevabı; keratinositlerden sitokin salınımı ve kutanöz inflamasyonun başlatılmasıdır. 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 (GMCSF), transforming growth factor (TGF), vasküler endotelyal permeabilite faktörü, vasküler endotelyal 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 arttırarak lenfosit proliferasyonunda önemli rol oynar (30).

T lenfositler epidermise geçerek (epidermotropizm) langerhans hücreleri etrafında toplanır. 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 (40,41)

Fizyolojik şartlarda antijenik uyarı sonrası aktif T lenfositlerinin çoğu apopitoz ile yok olur, bu durum T hücre aracılı aşırı doku hasarını önlemek için gereklidir. MF'de apopitoz mekanizmasında bozukluk olduğu, bunun sonucunda T lenfositlerinin deride biriktiği düşünülmektedir. Apopitoz direnci MF hücrelerinin sürekli çoğalmasına, antitümör cevabın inhibisyonuna ve tedaviye yanıtın azalmasına yol açar (43).

2.7. Klinik

MF, yavaş seyirli bir KTHL tipi olarak kabul edilir. MF hastaları kesin tanı konulana kadar yıllarca nonspesifik ekzema veya psöriasiform dermatit tanılarıyla takip edilirler. Çoğu hastada tanı konana kadar geçen süre 4-6 yıl arasında değişir (35). Kutanöz lezyonlar klinik olarak yama, plak, tümör evrelerinin bulunduğu klasik Alibert-Bazin tipi veya atipik deri belirtileri gösteren farklı klinik formlarda görülebilmektedir (43,44). Uzun süre ve hatta çoğu zaman yaşam boyu sadece deriye sınırlı kalmakla birlikte olguların bir bölümünde lenf nodu ve iç organ tutulumu da görülebilir (6).

2.7.1. Klasik Alibert-Bazin tipi MF

Hastalığı tanımlayan hekimlerin (Alibert ve Bazin) adıyla anılır. Yama, plak ve tümör evresi olmak üzere 3 klinik evresi vardır (6). Aynı hastada değişik tipte lezyonlar bir arada bulunabilir. Makül ve plaklar birlikte bulunuyorsa hasta plak evresinde, plak ve tümörler bir arada ise tümör evresinde kabul edilmelidir (7).

A. Yama evresi

Çoğunlukla hastalığın başlangıç evresini oluşturur. Lezyonlar vücudun gluteal alan başta olmak üzere güneş almayan bölgelerinde daha fazla olmakla beraber herhangi bir yerinde yerleşebilirler (6). Kalça, bacakların üst kısımları, alt karın, koltuk altları ve göğüs

lezyonların sık görüldüğü bölgeler arasındadır. Genital bölge ve mukozalar genellikle korunur. Erken dönemlerde "digitate" patern yani parmaksı, ince uzun birbirine paralel lezyonlar tek başına ya da daha büyük dağınık yamalarla birlikte görülebilir. Daha önce "küçük plaklı parapsöriyazis" olarak adlandırılan dermatoz artık MF'in yama evresi olarak kabul edilmektedir. 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 skuamlı lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonun yüzeyinin sigara kağıdı benzeri atrofi gösterebilmesi önemli bir özelliğidir. Poikiloderma vaskülare atrofikans ile uyumlu alacalı hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, atrofi ve telenjiektazi gözlenebilir. Yama evresi asemptomatik olabileceği gibi şiddetli kaşıntıya da yol açabilir. Kaşıntı varsa yerel ve sistemik tedavilere dirençlidir. Bu evrede klinik olarak pitriazis roze, dermatofitozlar, pitriazis versikolor, ekzema ve psöriyazisin atipik formları ayırıcı tanıya girer (7). 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 (43,45)

B. Plak evresi

Plak tipi lezyonlar, de novo oluşabilecekleri gibi daha önceden var olan yama evresi lezyonlarının zaman içinde daha derine infiltre olması ile de gelişebilir (43,46). Yamalar ve tümörlerle aynı zamanda da var olabilir. Lezyonlar eritemli, skuamlı, genellikle kırmızı-kahverengi, keskin sınırlı ve artmış neoplastik infiltrasyon nedeni ile deriden kabarık ve kolaylıkla palpe edilebilen lezyonlardır. Çok büyük plaklarda lezyonun periferinde aktivasyon varken, merkezinde iyileşme (zone reserve) görülebilir. Büyük infiltre plakların belirli bölgelerinde keskin sınırlı sağlam doku adacıklarının bulunması MF'i akla getiren klinik bulgular arasında yer alır (43,46). Ayrıca hastalarda avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve fissürler, tırnaklarda distrofi ve deride poikiloderma oluşabilir. İnfiltre plaklar yüzde yerleştiğinde "aslan yüzü görünümü" ortaya çıkabilir. Kıllı alanlarda plaklara alopesi ve kistler eşlik edebilir (8). Plak lezyonların ayırıcı tanısında psöriyazis vulgaris, numuler ekzema, tinea korporis, sarkoidoz ve pitriyazis likenoides kronika yer alır.

C. Tümör evresi

MF'in tümör evresi yama ve plaklara göre daha nadirdir. Olguların çoğu hiçbir zaman tümör evresine geçmez. Tümöral evre geniş, mantar şeklinde tanımlanan viyolose ekzofitik nodüler lezyonlarla karakterizedir. Genellikle yama ve plak lezyonlarla birlikte görülür. Tümörler multiple olabileceği gibi soliter de olabilir. Tümörler eski bir yama veya plak tipi lezyonun üzerinde ya da doğrudan sağlam deri üzerinde çıkabilir (7). Önceden var olan bir lezyon üzerinde çıkmak yerine, erken evre belirtilerinden herhangi biri olmaksızın klinik olarak normal deride hızla gelişen nodül veya tümörler ‘‘tumor demblee’’ olarak adlandırılır. Böyle vakaların primer kutanöz lenfomaların diğer varyantları (pleomorfik, orta ve büyük hücreli, CD30+ veya CD30- T hücreli lenfoma) olduğu kabul edilmektedir (44). Bu tip lezyonlarda dikkatli bir histolojik ve immünfenotipik inceleme yapılmalıdır. MF tümörlerinin klinik olarak lenfositoma kutis, psödolenfoma, KBHL'lar, kutane lösemi, kutane metastaz, derin mikozlar ve atipik mikobakteri infeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tümörler makül ve plaklardan farklı olarak en sık yüz ve kıvrım yerlerinde görülür, ancak vücudun her yerinde ortaya çıkabilir. Yüz tutulumunda generalize dermal kalınlaşma sonucunda aslan yüzü görünümü ortaya çıkabilir (35). Saçlı deri tutulumu alopesiye yol açabilir. Yama ve plakların aksine mukozal tutulum gösterebilir (1). Kaşıntı tümöral lezyonlarda daha azdır ve bazen ağrı görülebilir. Tümörler sıklıkla nekroz ve ülserasyona uğrar ve şekil bozukluğuna neden olurlar (43,46). Tümör bulunan hastalarda lenf nodu ve iç organ tutulumu oranı önemli ölçüde artmıştır (12). Sekonder bakteriyel infeksiyonlar ve sepsis bu evrenin en önemli komplikasyonlarıdır (8). 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, KTHL'lardan 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 (43).

2.7.2. MF varyantları

Klasik Alibert-Bazin tipi mikozis fungoidesten ayrı olarak çok sayıda klinik ve/veya histolojik varyantları bildirilmiştir. Büllöz, hipopigmente, hiperpigmente MF gibi

varyantlar klasik MF ile benzer klinik davranış sergilemektedir. Buna karşın folliküler MF (MF ile ilişkili folliküler müsinöz), pagetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deri farklı klinikopatolojik özelliklere sahiptir ve bu nedenle EORTC ve WHO sınıflandırmasında farklı antiteler olarak yer almışlardır (35).

A. Folliküler MF

Folliküler MF, follikülotropik infiltrasyon varlığı gösteren, sıklıkla epidermisin korunduğu ve daha çok baş ve boyun bölgesi tutulumu ile karakterize ayrı bir MF varyantıdır (35). Olguların çoğunda kıl folikülünde müsinöz dejenerasyon (foliküler müsinöz) bulunur ve bu olgular klasik olarak 'MF'e eşlik eden folliküler müsinöz' olarak adlandırılırlar. Foliküler müsinözün eşlik etmediği olgular 'follikülosentrik veya pilotropik MF' olarak isimlendirilmiştir (47). Ancak son çalışmalar folliküler müsinözün eşlik ettiği ve etmediği follikülotropik MF arasında klinik görünüm ve seyir yönünden farklılık olmadığını göstermektedir. Bu nedenle kıl follikülü infiltrasyonunun ön planda olduğu MF'lerde müsin birikimi olsun ya da olmasın "folliküler MF" ya da "follikülotropik MF" olarak isimlendirilmesi önerilmektedir (48). WHO-EORTC sınıflamasında en uygun terim olarak "follikülotropik MF" kabul edilmiştir. Olgulardaki en ilginç özellik neoplastik infiltrasyonun derin, folliküler ve perifolliküler yerleşim göstermesidir ve bu nedenle deriye yönelik tedaviler daha başarısızdır (6,35). Folikülotropik MF sıklıkla genç erişkinlerde görülür ancak çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. Erkekler kadınlara oranla daha fazla etkilenir. Grupe folliküler papüller, akneiform lezyonlar, indüre plaklar ve bazen tümörler gözlenir. Deri lezyonlarına sıklıkla alopesi, bazen de lezyondan müsin sızması (müsinore) eşlik eder. Alopesi oldukça karakteristik bir görünümdür. Klasik MF'e göre kaşıntı şiddetlidir ve hastalık progresyonunun önemli bir göstergesidir. Histopatolojik olarak kıl folliküller etrafında yoğun müsin birikimi ve T lenfosit infiltrasyonu görülür. Hastalar az sayıda lezyonları olsa da derin yerleşim nedeni ile tümöral evre hastalarla aynı evrede kabul edilirler, prognozları da tümöral dönem ile aynıdır.

B. Pajetoid retiküloz

Lokalize pajetoid retiküloz özellikle ekstremitelerde lokalize olan, psöriazisi andıran eritemli, squamlı plaklar ve neoplastik T hücrelerinin intraepidermal proliferasyonu ile karakterizedir. Bu aldatıcı görünüm nedeniyle çoğu zaman tanı

atlanabilir (1). Soliter lezyonlar 'Woringer-Kolopp tipi' adını alırken generalize tipi 'Ketron-Goodman tipi' olarak bilinir (1). Pajetoid retiküloz terimi sadece lokalize tip (Woringer-Kolopp tipi) için kullanılmalıdır. Jeneralize tipi (Ketron-Goodman tipi) günümüzde agresif epidermotropik CD8+ KTHL, kutane gama/delta-pozitif T hücreli lenfoma ya da tümör evre MF olarak sınıflandırılabilir (49). Lokalize tip sıklıkla erkeklerde görülür ve iyi prognozludur, dissemine tip ise daha yaşlı kişilerde görülmeye eğilimlidir ve klasik MF gibi davranır. Sıklıkla asemptomatiktir, yavaş büyür ve vücudun başka bir yerinde yeni lezyon çıkışı olmaz. Klasik MF'in aksine deri dışı yayılım ve hastalığa bağlı ölüm hiç bildirilmemiştir (6,35). Histopatolojisinde akantotik epidermiste büyük atipik pagetoid hücrelerden oluşan kümeler halinde infiltrat izlenir.

C. Granülomatöz gevşek deri

Granülomatöz gevşek deri KTHL'ların oldukça nadir bir formudur. Vücudun ana büklüm yerlerinde yavaş gelişen deri gevşekliği ve histolojik olarak klonal T hücrelerinin yoğun granülomatöz dermal infiltrasyonu ile birlikte dermiste elastolizle karakterizedir. Hastalık daha çok genç erişkinlerde gözlenir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Koltuk altı ve kasık bölgesi gibi fleksural bölgelere sınırlanmıştır. Klasik lezyonlar üzerinde oluşabileceği gibi birlikte veya ayrı olarak da görülebilir. Eğer tek başına ortaya çıkarsa MF tanısı akla gelmeyebilir (1). Olguların 1/3'ünde Hodgkin hastalığı ile birliktelik gösterilmiştir. Çoğunda hastalık yavaş seyirlidir (6,50). Karakteristik multinükleer dev hücreler MF'den ayrımında yararlı olabilir (35).

2.7.3. MF olarak kabul edilen tablolar

Eritrodermik MF

Mikozis fungoidesli hastalarda eritrodermi gelişebilir. Eritrodermi, vücut yüzeyinin %80'inden fazlasının eritem ya da skuamla kaplı olmasıdır. MF eritrodermisi doğrudan ya da yama ve plak evresinden progresyon ile gelişebilir. Atrofik ya da likenifiye bir deriye eritem ve deskuamasyon eşlik eder. Karakteristik olarak simetrik sağlam deri adacıkları gözlenir. Hastalar hemen daima yoğun bir kaşıntıdan yakınırlar (51). 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. (44,51).

Daha önce MF'nin bir varyantı kabul edilen Sezary sendromunda eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve deri, lenf nodları ve periferik kanda neoplastik CD4+ T hücreleri (Sezary hücreleri) vardır. 2005 yılında yayınlanan WHO-EORTC kutane lenfoma sınıflamasına göre SS ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (6). Prognozu eritrodermik MF'e göre daha kötüdür. Lenf bezlerinde büyüme, periferik kanda atipik hücreler görülürse tablo SS ile karıştırılabilir. Eritrodermik MF hastalarında SS için tipik olan hematolojik bulgular yoktur, dolaşımdaki atipik hücrelerin oranı %5'den azdır. Lenfadenopati SS'de olduğu kadar belirgin değildir. Histopatolojisinde klasik MF bulguları görülür. Psöriyazis, pitriyazis rubra pilaris, atopik dermatit, ilaç reaksiyonu gibi diğer eritrodermi yapan tablolar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Eritrodermi düzeldikten sonra MF'in bilinen yama, plak ve tümörleri ortaya çıkabilir (1).

Poikilodermik MF

Poikiloderma vasküläre atrofikans, retiküler görünümlü, hipo ve hiperpigmentasyon, telanjiektazi içeren ve sigara kağıdı benzeri atrofi gösteren yamaları tanımlar (51). Poikilodermik lezyonlar yaygın ya da izole olabilir ve MF'nin yama ve plak lezyonlarına eşlik edebilir. Histolojisinde epidermiste atrofi, retelerde silinme ve yüzeysel bant şeklinde lenfosit infiltrasyonu izlenir. Yüzeysel dermiste dilate kapiller gözlenir (1). Poikilodermik MF başlıca, dermatomiyozit ve Civatte'ın poikiloderması gibi edinsel poikiloderma tablolarıyla ayırıcı tanıya girer.

Hipopigmente MF

Hipopigmente yama ve plaklarla ortaya çıkan MF formudur. Koyu renkli kişilerde ve çocuklarda daha sık görülmektedir. Ayırıcı tanı pitriazis versikolor alba, pitriazis simpleks alba, vitiligo, atopik dermatit, pitriazis likenoides kronika, postinflamatuvar hipopigmentasyon ile yapılır. Hipopigmente MF lezyonlarında CD8+ T hücre baskınlığı olabilir. CD8+ olgularda lezyonların vitiligo ile benzer patogenetik mekanizmalarla geliştiği öne sürülmüştür (1).

Hiperpigmente MF

Tek klinik özellik olarak diffüz, maküler hiperpigmentasyon ile karakterizedir. Histolojik olarak bazal tabakada fazla miktarda ve grup olarak, spinöz tabakada da fokal olarak melanin birikimi mevcuttur. Generalize hiperpigmente lezyonlar görüldüğü zaman tabloya 'melanoeritrodermi' adı verilir ve bu durum genellikle SS olanlarda gelişir (1).

Vezikülobüllöz (Dizhidrotik) MF

Yaşlılarda görülür (ort: 66 yas), cinsiyet farkı yoktur. Klasik MF lezyonlarının yanında vezikül ve büller görülebilirken bazen de dizhidrotik lezyonlar MF lezyonları gelişmeden önce tedaviye dirençli öncü lezyonlar olarak ortaya çıkabilir ve ilerleyen zaman içerisinde MF yama ve plakları tabloya eklenebilir (1). Gevşek büllerde Nikolsky fenomeni pozitif olabilir. Eritema multiformeye benzer targetoid lezyonlar da bildirilmistir. İddia edilen görüşlere göre ya mevcut lezyonlar neoplastik hücreler tarafından istila edilmekte ya da sitotoksik etkiyle epidermis dermisten ayrılmakta ve veziküller ortaya çıkmaktadır. Uzun süren spongiyozun da vezikülasyona yol açabileceği de öne sürülmüştür (1). MF'de büllöz lezyonlar kötü prognoz belirtisidir, çünkü hastaların %50'si bir yıl içinde kaybedilmektedir (44).

Palmoplantar MF

MF'in seyri sırasında el içi-ayak tabanı tutulumu vakaların %11.5'inde görülür. Lezyonların el içi-ayak tabanından başlaması veya öncelikle etkilenmesi palmoplantar MF olarak adlandırılır ve %0.6 oranındadır. Klinik çeşitleri anüler, hiperpigmente, yama ve plaklar, hiperkeratotik lezyonlar, veziküler veya dishidrotik lezyonlar, püstüller, verrüköz değişiklikler, psoriasiform plaklar, ülserasyon ve tırnak distrofisi şeklinde olabilir. Histopatolojik bulgular genellikle tipik MF bulguları ile uyumludur. Klinik seyir genellikle iyidir, çoğu vakada başlangıç alanına sınırlı kalır, nadiren ekstremiteler ve gövdeye yayılabilir. Deri dışı tutulum bildirilmemiştir (44).

Pigmente purpura benzeri MF

Uzun süreli pigmente purpurik lezyonlar ile karakterizedir. Bu purpurik görünüm ekstravaze olmuş eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Histopatolojik olarak likenoid purpura ve liken aeriustan ayırmak zor olabileceğinden klinik korelasyon çok önemlidir.

Püstüler MF

Püstüler erüpsiyon palmoplantar alana sınırlı veya jeneralize olabilir (44). Histolojik olarak intraepidermal ayrılma atipik lenfosit, nötrofil ve eozinofillerin karışımı ile doludur.

İktiyoziform MF

Nadir görülen klinik varyant olup %1.8 olarak bildirilmektedir. Yaygın iktiyoziform lezyonlara sıklıkla komedo benzeri lezyonlar ve/veya folliküler keratotik papüller eşlik eder. Şiddetli pruritusa bağlı ekskoriasyonlar yaygındır, klasik MF lezyonları eşlik edebilir (44).

Papüler MF

Tanısı oldukça zor olan bu MF varyantında küçük papüller görülür. Klinik olarak lenfomatoid papülozdan ayırmak oldukça güçtür. MF'in papüler lezyonları lenfomatoid papülozisin aksine spontan gerileme göstermez (1).

Saklı MF (Görünmez MF)

Klinik olarak hiçbir lezyon olmamasına rağmen histopatolojik ve immünofenotipik olarak MF'in varlığı anlamına gelmektedir. Lezyon bulunmayan bölgelerden yapılan biyopsilerde MF histolojik özelliklerinin izlenmesi böyle bir tanımlamanın yapılmasına yol açmıştır (1). Bu hastalarda kaşıntı sürekli olup, antihistaminik tedavisine yanıt vermezler (52).

Çocukluk Çağında MF

Çocukluk çağı ve genç erişkin dönemde rastlanan kutanöz lenfomaların büyük bölümünü MF oluşturur. Genel olarak MF 20 yaşın altında nadir görülür (1). Yirmi yaşından önce başlayanların oranı yaklasık %1.8-7 arasında bildirilmektedir. Bu dönemde erkek hakimiyeti yoktur. Çocuklarda hipopigmente MF daha sık görülmektedir. MF'in lokalize formu pagetoid retiküloza çocuklarda daha sık rastlanır. Ayrıca CD8+ MF ve folliküler müsinozisle birlikte olan MF de çocukluk çağında görülebilmektedir (44). Alsaleh ve ark. (53) tarafından 13 yaşında bir çocuk hastada segmental MF bildirilmiştir. Hastaların çoğunluğu evre IA ve IB'dir (44). Çocukluk çağı MF'in atopik dermatit,

pitriyazis likenoides kronika, vitiligo gibi birçok dermatozu taklit edebilmesi tanıda gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle çocukluk çağı MF'i sanıldığı kadar az olmayabilir (1).

MF'de Oral Mukozal Lezyonlar

Spesifik mukoz membran tutulumu postmortem seriler dışında nadiren tanımlanmıştır. Tek mukoz membran tutulumu en sık oral mukozada görülmektedir ve geniş bir seride %1 olarak bildirilmiştir (54). Literatürde bildirilen intraoral MF'li olgu sayısı 35 olup, bunların kadın erkek oranı eşit, en sık tutulum alanları; dil, palatum, gingiva, bukkal mukoza, dudak ve orofarinksdir. Tedavi olarak radyoterapi ve sistemik kemoterapi kullanılmakta ve başlangıçta iyi yanıt alınmaktadır (55). İntraoral MF klasik olarak hastalığın geç döneminde görülür ve kötü prognozla birliktedir. Vakaların %50'si bir yıl içinde, hemen tamamı da 3 yıl içinde kaybedilmektedir (44).

Yapılan bir literatür taramasında 2000 yılına kadar MF tarafından taklit edilen 25 farklı deri hastalığı olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında alopesi, epidermal kist ve komedonlar, saçlı derinin dissekan selüliti, eritema anulare sentrifigum, gangren, nekrobiyozis, perioral dermatit benzeri, pyoderma gangrenozum, sarkoidoz, sarkoma, psoriazis, iskemik ayak benzeri, pitriyazis alba, porokeratozis bulunmaktadır (44). Daha sonra literatürde pitriyazis likenoides, granüloma anülare, tinea corporis, fasiyal erizipel benzeri, folliküler hiperkeratoz ve kistler, Ofuji'nin papüloeritroderması, lineer verrüköz epidermal nevus benzeri, langerhans hücreli histiyozis benzeri MF formları da tanımlanmıştır (44).

2.8.Histopatoloji

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 inflamatuar deri hastalığına benzer histolojik özelliklere sahip olması gösterilmektedir (56). 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. Erken dönem MF olgularında atipi minimaldir. Pautrier mikroapseleri (epidermiste keskin sınırlı, birbirine

yakın yerleşmiş lenfosit grupları) bu dönemde sık görülmez. (57). Papiller ve yüzeyel retiküler dermiste epidermise fokal yayılım gösteren yüzeyel perivasküler ve diffüz lenfositik infiltrat mevcuttur. (58).

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. (58). Epidermotropizm daha belirgindir.Bu dönemde hastaların %17- 37.5'inde Pautrier mikroapseleri görülür.

Tümör evresinde hücreler karakteristik morfolojilerini kaybederler ve özellikle integrin alfa Eß7 olmak üzere bazı integrinlerin ekspresyonlarının kaybı sonucu epidermotropizm hafif veya yoktur. Ayrıca Pautrier mikroapseleri bu evrede daha az görülür (59). 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 (46).

2.9.Tanı

MF'in 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 (8). 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. 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 (11,60).

İmminohistokimya yönteminden MF tanısını kolaylaştırmak amacı ile yararlanılabilir. İmmünfenotipleme monoklonal antikorlar kullanarak lenfoid antijen ekspresyonunun karakterini belirleme amacıyla uygulanır ve lenfomaların tiplendirilmesi açısından önemlidir (61). MF'in neoplastik hücreleri bellek tipi matür yardımcı (helper) T hücrelerinin fenotipi olan CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- özellik gösterir. Nadiren CD4-, CD8+ matür sitotoksik T hücre fenotipi (CD3+, CD4-, CD5+, CD8+) görülebilir. Hastalık ilerledikçe geç evre lezyonlarda T hücre antijenlerinin (CD2, CD3, CD5) tam ya da kısmi

kaybı görülür. Plak ve tümör lezyonlarda neoplastik T hücreleri CD30 antijen ekspresyonu gösterebilirler. MF'de erken T hücre göstergesi olan CD7 silinmiş olabilir, ancak hastaların 1/3'ünde pozitiftir. Genel olarak yama evresinde %50, plak evresinde %66-73, eritrodermide %83, tümör evresinde ise %100 güvenirliğe sahiptir (62).

Deri biyopsisi dışında diğer laboratuar 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. Ayrıca ileri evre MF hastalarında kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması uygundur (59). Ancak hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur ve tanı açısından değer taşımazlar (7).

2.10. 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 1979 yılında tarafından ilk kez tanımlanan bu sistemde evrelendirme tutulan vücut yüzeyi oranı, deri lezyonunun görünümü, lenf nodu (LN) ve iç organ tutulumlarına göre yapılır. Bu değerlendirmeye daha sonra periferik kan (B) incelemesi de eklenmiştir (tablo 4,5). Ancak bu hastalığın evresine etkili değildir. Bu evreleme sisteminin yayınlanmasından sonra moleküler biyoloji, immünhistokimya ve görüntüleme yöntemlerinde MF ve SS evrelemesinde prognozu etkileyecek önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu nedenlerle Uluslararası Kutane Lenfoma Topluluğu (ISCL) ve EORTC işbirliği ile 2002'den 2006'ya kadar yapılan çalışmalar sonucunda MF ve SS sınıflamasında ve evrelemesinde güncelleme yapılmıştır.

Evrelendirme için öncelikle dikkatli bir öykü alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Histoloji, immünfenotipleme ve moleküler çalışmalarla tanıyı doğrulamak gerekirse çok sayıda deri biyopsisi alınmalıdır. Fizik muayenede deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı değerlendirilir. Lenf nodu ve batın muayenesi yapılmalıdır. Tam kan sayımı, periferik yayma, serum biyokimyası (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH düzeyi) incelenir. İki yönlü (arka-ön) akciğer grafisi çekilmelidir. Evre IIA, IIB, III ve IV için göğüs, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilir. Evre IIB, III ve IV

MF'lerde kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Kemik iliği incelemesi rutin olmayıp sadece tümöral lezyonların varlığında ve eritrodermik hastalarda yapılır. Palpe edilen lenf nodlarından biyopsi yapılmalıdır ancak palpe edilemiyorsa körlemesine biyopsi alınmasına gerek yoktur (8).

Tablo 2. MF için TNMB sınıflaması

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

Tablo 3. MF için klinik evreleme

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

Tablo 4. MF'de lenf nodu histolojik evrelemesi (National Cancer Institute (NCI) sınıflaması)

	LN yapısı	**Parakortikal T zonunda atipik lenfositler**	**Dermatopatik Degisiklikler**
LN0	Korunmus	Yok	±
LN1	Korunmus	Tek, nadir	±
LN2	Korunmus	Küçük kümeler	±
LN3	Korunmus	Büyük kümeler	±
LN4	Atipik lenfositlerin etkisi ile kısmi ya da tam bozulma		

Tablo 5. Dutch sistem

	LN yapısında değişiklikler
Grade 1	Dermatopatik lenfadenopati
Grade 2	Dermatopatik lenfadenopati, erken MF tutulumu (>7,5 μm boyutunda serebriform nüve)
Grade 3	LN yapısında kısmi bozulma, silinme; çok sayıda atipik mononükleer hücreler
Grade 4	LN yapısında tam bozulma

Tablo 6. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF'nin revize klinik evrelemesi (82)

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

2.11.Prognoz

MF'in prognozu hastalığın başlangıç yaşı, deri tutulumunun evresi özellikle lezyonların tipi ve yaygınlığı ile deri dışı tutulumun varlığıyla ilişkilidir (6). 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 birliktedir. Evre IA hastalarda aynı yaş, ırk ve cinsiyetteki kontrol grubu ile sürvi açısından bir fark bulunamamıştır (35,64). Evre IB-IIA hastalarda 5 yıllık sürvi %73-86 iken evre IVA-IVB'de %15-40'a düşmektedir (35). Evre IIB-IV aralığındaki, yüksek LDH düzeyi ve 60 yaş üstü hastalar daha kötü prognozludur (65). Ayrıca lenf nodu ve iç organ tutulumu, periferik kanda T hücre klonlarının varlığı, büyük hücreli lenfomaya dönüşüm, CD8+ fenotip, bcl-2 ekspresyonun fazlalığı, deri infiltrasyonun kalınlığı, beta-2 mikrogobulin (β-2 MG) yüksekliği ve eozinofili kötü prognoz göstergesi iken cinsiyetler arasında prognoz açısından farklılık bulunmamıştır (11,66). Hastalar genellikle sistemik tutulum ya da infeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler (6).

2.12. Tedavi

MF tedavisi hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna göre belirlenir. MF hastalarının önemli bölümü ileri yaşta, ek sistemik problemleri olan insanlar olduğu için tedavi seçiminde yan etkiler ve hastanın yaşam kalitesi göz önünde tutulmalıdır. Tedavide amaç, tümör yükünün azaltılması, semptomlarda gerileme sağlanması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Genel olarak verilen tedaviler hastalığın kontrolünde etkili iken, yaşam süresinin uzatılmasında etkinlikleri gösterilememiştir (35). Sinerjistik etkileri ve tek ajan toksisitesini azaltmak için kombinasyon tedavileri giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde deriyi hedef alan tedaviler kullanılırken, ileri evrelerde sistemik kemoterapi uygulaması tercih edilmektedir (35). MF ideal tedavisinin düzenlenmesi için dermatolog, hematolog ve onkolog arasında yakın iletişim gerekmektedir.

2.12.1. Topikal tedaviler

1- Topikal kortikosteroidler

Erken evrede (özellikle yama dönemi) birinci basamak tedavidir. Potent kortikosteroidler MF lezyonlarında inflamasyon ve kaşıntıyı baskılayarak objektif bir gerileme sağlamaktadır. Kortikosteroidler, lenfositlerin endotele bağlanmasını ve hücreler arası adhezyonunu inhibe ederler. Apopitoz yoluyla neoplastik lenfoid hücre ölümü indüklenir (67). Hastalarda %60'lara varan tam remisyon gözlendiği bildirilmiştir. Evre IA hastalarda tek tedavi olarak kullanılırken ileri evrelerde sıklıkla diğer tedavilere ek olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımda atrofi ve purpura gelişebilir, göz çevresine uygulamalarda absorbsiyon sonucu intraoküler basıncı arttırarak glokoma yol açabilir, geniş yüzeye uzun süreli uygulamalarda nadiren ACTH baskılanabilir. Zackheim (68) tarafından yapılan ve 200 hastayı kapsayan çalışmada topikal potent kortikosteroidlerle haftalık 50gr dozu aşmayacak şekilde günde 2 kez ve sadece lezyon üzerine uygulama önerilmiştir. Uygulama süresi olarak 3 aylık zaman diliminde yanıtsız olan olgularda alternatif bir tedavi yöntemine geçilmiş, yanıt veren olgularda ise klinik iyileşme sonrası tedaviye 1 ay daha devam edilmesi önerilmiştir. Ancak topikal kortikosteroidlerin yanıtı kısa sürelidir (35).

2- Topikal kemoterapi

a-Topikal nitrojen mustard:

Alkilleyici bir ajandır. DNA replikasyonunu inhibe eder. Evre IA-IB hastalarda topikal kullanımı yaklaşık %60-80'inde tam remisyon sağlamıştır (35). Su ya da yağ bazlı olarak hazırlanabilir. Başlangıç konsantrasyonu olarak 10-20 mg/100 ml (%0,1-0,2) ve tüm deriye günde bir kez uygulama önerilir (12). Lezyon küçük bir deri alanıyla sınırlı olmadıkça ilaç her gece yüz ve genital bölge hariç tüm vücuda uygulanabilir (69). Ortalama 6 ay içerisinde yanıt alınır (69). Her yaşta kullanılabilen ilacın sistemik emilime bağlı yan etkisi bulunmamaktadır (70), ancak %30-80 arasında allerjik reaksiyon bildirilmiştir (12). En sık yan etkileri irritan kontakt dermatit ve başta SCC olmak üzere uzun süreli kullanımda non-melanom deri kanseri riskini arttırmaktadır (69). Gebelerde kullanılmamasına dikkat edilmelidir.

b- Topikal karmustin (bis-kloroetil-nitrözüre = BCNU):

Nitrojen mustarda benzer klinik etkinliğe sahiptir. BCNU solüsyonu yama ve plak MF lezyonlarında etkili bir tedavidir. MF T1 evresinde % 86, T2 evresinde ise % 47 tam klinik cevap oranı bildirilmiştir (9,66). Gün aşırı ya da günlük uygulama şeklinde kullanılan karmustinin alkol ya da yağ bazlı kullanımı mümkündür. Deriye uygulama esnasında plastik eldiven takılmalı ve alkolik solüsyon gazlı ped ile sürülmelidir (71). Uygulama sonrası eritem ve telanjiektazi gelişebilir. İrritan ya da alerjik reaksiyon potansiyeli vardır. Sistemik yan etki olarak miyelosupresyon yapabilir. Karmustin kullanımı 2-4 hafta ile sınırlandırılmalı ve miyelosüpresyon açısından düzenli kan sayımı takibi yapılmalıdır (35). Zackheim (71) tarafından bildirilen çalışmada BCNU uygulanan 188 MF hastasının %3,7'sinde hafif lökopeni saptanmıştır.

3- Topikal retinoidler

a-Topikal beksaroten:

Sentetik bir retinoidtir. Mekanizması tam olarak net değildir. Anormal T hücre proliferasyonunu regüle ettiği ve apopitozu indüklediği gösterilmiştir. KTHL tedavisinde Beksaroten %1 retinoid jel (Targretin), (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi) FDA tarafından 1999 yılında diğer topikal tedavilere dirençli evre IA-IIA MF hastalarında kullanımı onay almış tek topikal tedavidir (59,69). Breneman ve arkadaşları (72) tarafından yapılan çalışmada evre IA-IIA aralığındaki 67 MF hastasında uygulanan beksaroten jel ile %21 tam yanıt, %42 kısmi yanıt oranı saptanmıştır. Gebelerde kullanımı kontrendikedir. Deride kızarıklık ve erozyona yol açabilir, aşırı irritatif olduğundan kullanımı sadece lezyonlu bölgeyle sınırlıdır (69). Tolere edilebilen dozu günde 2 uygulamadır Optimum cevap için minimum kullanım 6-12 aydır (69).

b- Tazoraten:

Sentetik bir retinoik asit reseptörüdür. Tedaviye dirençli erken evre MF hastalarında adjuvan topikal tedavi olarak uygulanır. Henüz araştırma aşamasındadır (73).

4- Topikal imikuimod

İmikiumod bir immün yanıt düzenleyicisidir. INF-alfa salınımını indükler. Deeths ve arkadaşları (74), evre IA ile IIB aralığındaki 6 MF'li hastada haftada üç defa olmak üzere 12 hafta %5 imikuimod tedavisi uygulamış ve 3 hastada klinik ve histolojik olarak tam yanıt, 1 hastada kısmi yanıt elde etmişlerdir.

2.12.2. Foto(kemo)terapi

1- PUVA (Psoralen + Ultraviyole A)

Fotokemoterapi yöntemidir. Psoralen ve uzun dalga boyundaki UVA'nın bir kombinasyonudur. En çok kullanılan psoralenler 8-MOP'dir. Daha nadir olarak 5-MOP ve 4,5,8 TMP (4,5,8-trimetilpsoralen) de kullanılmaktadır. 8-MOP 0,6 mg/kg başına verilir ve alımından 1-3 saat sonra yani plazmada pik yaptığı sırada hasta UVA'ya maruz bırakılır. Psoralenle fotosensitize olan deride UVA ile fotoreaksiyon olur ve deride eritem ve ödem meydana gelir (75). Eritem ve pigmentasyon PUVA tedavisinin aynı zamanda sınırlayıcı etkileridir. Bunları engelleyebilecek uygun tedavi için baslangıç UVA dozları Amerika'da daha çok deri fenotipine göre belirlenirken Avrupa'da daha çok minimal fototoksik doz tespiti yapılmaktadır (76). PUVA tedavisi erken evre mikozis fungoides hastaları için standart tedavi haline gelmiştir. Evre IA-IIA hastalarda tam remisyon %80-90 oranında olduğu bildirilmiştir. Haftada 2-4 seans remisyon sağlanana kadar veya en kabul edilebilir cevap alınana kadar sürdürülür. Remisyon süresini uzatmak için idame tedavi de yapılabilmektedir. Uzamış tedaviler non-melanom deri kanserleri ve malign melanom için risk artışına yol açtığından hastaların tedavisi 200 seans veya total kümülatif doz 1200 j/cm2 olacak şekilde sınırlandırılmalıdır.

Fotokemoterapiler diğer tedavi şeçenekleri ile kombine edilebilmektedir. IFN-alfa, beksaroten veya asitretin ile kombine edildiğinde PUVA'dan alınan tedavi yanıtından çok daha tatminkar sonuçlar alınabilir (59,77).

Akut yan etkiler daha çok UVA'nın yüksek dozları ve psoralen intoleransı ile ilişkilidir. Eritem, kaşıntı, yanık, bül oluşumu, polimorf ışık benzeri döküntüler, bulantı akut yan etkileri oluşturur. Kronik dönem yan etkilerinden ise toplam kümülatif UVA dozu sorumludur. Bunlar başlıca diffüz hiperpigmentasyon, pigmente maküller (lentijinöz), deri

yaşlanması, prekanseröz deri lezyonları, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom olarak sıralanabilir (76, 78).

2. UVB fototerapi (290-320 nm), Dar bant UVB (dbUVB) (311-312 nm)

PUVA'nın aksine birlikte psoralen alımı gerekmez. Karsinojen etkisi daha azdır. Yama evreli hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. DbUVB tedavisi geniş bant UVB'ye göre daha az eritem ve irritasyon oluşturur (79). Dar bant UVB geniş bant UVB'ye göre daha etkili olup hastalarda remisyon süresi daha kısadır (77). Yapılan çalışmalarda evre I hastalarda geniş bant UVB (290-320 nm) ile % 74 oranında remisyon sağlandığı görülmüş. Dar bant UVB ile bu oran biraz daha yüksek bulunmuştur (80). Ayrıca Evre IA ve IB MF hastalarında kullanılan dbUVB tedavisinin kaygı oluşturduğu nokta, penetrasyonu yetersiz olduğundan derin dermisteki atipik hücrelere etkisizdir. Bununla beraber çok yavaş ilerleyen, çok erken evre hastalarda PUVA kullanımı kontrendike ise dbUVB etkin bir tedavi seçeneği olabilir (76).

3. Ekstrakorporal fotokemoterapi (fotoferez) (EKF)

İlk olarak 1978 yılında KTHL tedavisinde kullanılan ekstrakorporal fotoferez, 1988 yılında FDA tarafından kabul edilen ilk immünoterapi yöntemidir. Çok pahalı bir tedavi yöntemi olduğu için ancak sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır. Periferik kanda %5' in üzerinde atipik hücre saptanan ve T4 deri tutulumu ile başvuran hastalar için en iyi yöntemdir. EKF' de hastadan alınan periferik kan hücreleri 8-metoksipsoralenle işlemden 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 remisyon, 3 olguda kısmi remisyon görülmüş, 7 olgunun ise lezyonları sabit kalmıştır (1). Özellikle eritrodermik MF'de kullanılan bu tedavi ile %50-80 arasında değişen yanıt oranları bulunmaktadır (61,64). Suchin ve arkadaşları (81) tarafından yapılmış 47 hastalık bir çalışmada evre III ve IV hastalarında %26 tam yanıt, %79 toplam yanıt oranı elde edilmiştir.

Ekstrakorporal fotoferez tedavisi elektron bombardımanı, sitokin tedavisi ve oral beksaroten ile kombinasyon tedavileri içinde de kullanılabilir (61). Fotoferez iyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir ve yan etkiler nadir olup çoğunlukla kateterin vene giriş

yerinde gelişen hematom ya da rahatsızlık hissi ile ilişkilidir. Nadir yan etkiler olarak kateter ilişkili sepsis, dissemine fungal infeksiyon, herpes infeksiyonu, yüzeyel tromboflebit ve mekanik olarak indüklenen hemoliz bildirilmiştir (80).

2.12.3.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 (59,77).

2.12.4.Radyoterapi

Kutanöz lenfomalar genellikle yüksek radyosensitiviteye sahiptirler. MF tedavisinde tek başına en etkili yöntemlerden biridir. Yaygın plak ve/veya tümör evresindeki MF hastalarında tedavi seçeneğidir. Değişik radyoterapi yöntemleri uygulanabilir.

1- Orta voltaj radyoterapi

Kalın plaklar, erode plaklar ya da tümöral lezyonlarda düşük doz, yüzeyel, orta voltaj radyoterapi ile başarılı şekilde tedavi edilebilir (81).

2- Elektron bombardımanı (Total elektron beam terapi)

Deriye sınırlı MF olgularında tüm vücut elektron beam terapisi oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir. Radyoterapinin özel bir şekli olup tüm vücut derisine iyonize radyasyon verilmesine dayanır. Doğrudan MF hücrelerini yok etmeyi hedefler ve immün yanıt mekanizmalarını harekete geçirerek hastalığın kontrolünü sağlar. 8-10 haftalık bir dönemde toplam doz 36 Gy olacak şekilde tedavi planlanır. Evre IA-IB hastalarında tam remisyon oranları %80'lerin üzerindedir. Tümör dönem hastalarında ise daha az etkili bir tedavi seçeneğidir (%40). Yaygın ve dirençli MF olgularında Sistemik kemoterapi, ekstrakorporal fotoferez, interferon, PUVA, topikal kemoterapi ajanları ve retinoidlerle birlikte kullanılabilir (61).

Deride eritem, el ve ayaklarda ödem, deri infeksiyonları, alopesi, tırnak büyümesinde yavaşlama, erkeklerde infertilite görülebilir (79). Remisyon süresini uzatır ama yaşam süresine etkisi azdır.

2.12.5. Sistemik tedavi

1- İmmünmodülatörler

a- İnterferonlar (IFN):

MF tedavisinde en sık kullanılan biyolojik yanıt düzenleyicilerdir. Ornitin dekarboksilaz enzimini inhibe ederek ve makrofajları, sitotoksik T hücre aktivitesini ve doğal öldürücü hücrelerini aktive ederek antitümör cevaba neden olurlar. KTHL'de en çok alfa, daha az beta ve gama IFN kullanılmıştır. İntramusküler, subkutan ve tümöral lezyonlarda intralezyonel uygulanabilir. MF'in her evresinde kullanılabilir. Tedaviye haftada 3 kez 3 milyon ünite ile başlanır. Hastanın tolere edebildiği maksimum doza (3-9 MÜ/ gün) çıkılır. Dozun 18 MÜ/gün'ü geçmemesi önerilir (61,81). Evre IB-IIA MF'de %88, evre III-IV MF'de %63 olumlu yanıt alınmıştır.

Tedavinin ilk haftasında daha yoğun olmak üzere grip benzeri yakınmalar (ateş, miyalji, artralji, halsizlik) ve sonrasında kronik yorgunluk görülür. Tedavi öncesi parasetamol verilmesi ya da uyku saatinde tedavinin yapılması ile bu yan etkiler azaltılabilir. Uzun dönemde, depresyon, nöropati, demans, miyelopati, proteinüri ve miyelosupresyon meydana gelebilir (77). PUVA, UVB, topikal nitrojen mustard, topikal beksaroten, elektron bombardıman tedavisi, retinoidler, ekstrakorporal fotoferez ve sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanılabilir (61).

b- Denilökin diftitoks (DAB-389 IL-2; ONTAK):

Denilökin diftitoks, insan interlökin-2 (IL-2) ve difteri toksini içeren rekombinan füzyon protenidir. IL-2 reseptör eksprese eden hücrelere bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur. Tedaviye dirençli KTHL tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Tedaviye dirençli farklı evrelerdeki 73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada denilökin diftitoks tedavisi ile hastaların %30'unda tedaviye yanıt alınmış, %10' unda ise tam remisyon sağlanmıştır (63). Yan etki olarak grip benzeri etki, akut infüzyon ilişkili yan etkiler (hipotansiyon, dispne, göğüs ağrısı), kapiller kaçak sendromu (hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem) ve olguların %61'inde karaciğer transaminazlarında geçici yükselme bildirilmiştir.

2- Retinoidler

Etkisini hücre çekirdeğindeki retinoid A reseptörü (RAR) ya da RXR'ye bağlanarak gösterir. Böylece DNA'ya bağlanır ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer. Retinoidlerin en sık bildirilen yan etkileri, deri ve mukozalarda kuruluk, kaşıntı, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, osteoartropati, artralji, miyalji ve saç dökülmesidir. Ayrıca retinoidlerin teratojenik etkileri de iyi bilinmekte olup özellikle erken gebelik döneminde maternal alım sonucu fetal anormalliklere yol açabilirler.

a- Etretinat:

Tek başına kullanıldığında 0,8-1mg/kg/gün dozunda önerilir. Erken evre MF'de %60 toplam yanıt oranı bildirilmiştir. Erken evre MF'de etretinat ve IFN, eritrodermik MF'de etretinat ve fotoferez, ileri evre MF'de etretinat ve kemoterapi kombinasyonları yapılabilir (61). Yapılan bir çalışmada etretinat 1,0-1,5 mg/kg/gün, 2-3 hafta sonra PUVA kombinasyonu yapıldığında %80 toplam yanıt oranı elde edilmiştir, ancak tedavi kesildikten sonra 2,5 ay içinde tüm hastalarda nüks bildirilmiştir (82)

b-Asitretin:

Asitretin, etretinatın aktif metabolitidir. Stadler ve arkadaşlarının (83) yaptığı 98 MF hastasını içeren çalışmada IFN-alfa'nın PUVA kombinasyonu ile %70 tam yanıt elde edilirken, asitretin ile kombinasyonunda %38,1 tam yanıt oranı bildirilmiştir (83). Asitretin tedavisi öncesi mutlaka gebelik testi yapılmalı ve 2 yıl kontrasepsiyon önerilmelidir (61).

c-Beksaroten:

Beksaroten FDA tarafından yeni onaylanmış RXR spesifik bileşiğidir ve özellikle kombinasyon tedavisinde kullanıldığında önemli immünmodülatör etkileri vardır. Beksaroten malign T hücrelerinde apopitozise yol açar, Beksaroten ile denilökin diftitoks, PUVA (84), IFN-alfa, ekstrakorporal fotoferez kombinasyonları bildirilmiştir. Duvic ve arkadaşları (84) tarafından 58 erken evre MF hastasına verilen oral beksaroten ile %48 toplam yanıt oranı bildirilmiştir. Hipertrigliseridemi ve hipotiroidizmin ilaç tedavisi gerektirecek düzeyde olması ve pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır (61).

3- Kemoterapi

MF oldukça kemoterapiye dirençlidir ve alınan cevaplar genellikle kısa sürelidir. Bu durum tümör hücrelerinin proliferasyon hızının düşük olması ve p53 mutasyonunun yaygın olması nedeniyle tümör hücre apoptozuna dirençli olmasıyla açıklanmaktadır. Kemoterapi erken evre MF'de kullanılmamalıdır (12,82). Çünkü tedaviye yanıt elde edilse dahi bu genellikle kısa sürelidir ve sağ kalım üzerine olumlu etkisi kanıtlanmamıştır (79).

a.Tek ilaçlı kemoterapi:

Metotreksatın ileri evre MF'de kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Oral, subkutan, intramuskuler ve intravenöz yolla kullanılabilir. Düşük maliyeti, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin azlığı avantajlarıdır. Haftalık en fazla 50mg dozda ve 2-4 aylık deneme süresi önerilir (12). Siklofosfamid, vinblastin ve sistemik mekloretamin FDA tarafından onaylanmış diğer ilaçlardır. Klorambusil, etoposid, fludarabin de kullanılabilir (12,85). Tekli ajan kemoterapisi ile kür 526 hastanın %33'ünde sağlanabilmiştir (69).

b. Çok ilaçlı kemoterapi:

Daha çok lenf nodu ve iç organ tutulumu olan veya lokal tedavilerle durdurulamayan agresif hastalıkta multiajan kemoterapileri düşünülmelidir. CHOP (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, prednizon) rejimi ile %80'lere varan tam veya kısmi remisyon elde edilmektedir. CAVE (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid), EPOCH (etoposid, vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, prednizon) rejimleri ileri evre MF'de kullanılabilir.Tedavinin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda aylar içinde nüks görülür (12).

4-Monoklonal antikorlar

Alemtuzumab CD52'ye karşı doğrudan etkili humanize immünglobulin G1 monoklonal antikorudur. Etki mekanizması tam anlaşılmamakla beraber antikor bağımlı hücresel sitotoksisite, kompleman aracılı hücre lizisi ve apopitozun sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Evre III ve evre IV olan 22 MF hastasının dahil edildiği Faz 2 çalışmasında bu ilaç ile %55 toplam yanıt, %32 tam yanıt oranları saptanmıştır. Eritrodermi (%69 yanıt oranı) olan hastalarda, plak ve tümör (%40 yanıt oranı) lezyonlulara kıyasla daha iyi yanıt elde edildiği belirtilmiştir (86). Alemtuzumab etkisiyle

gelişen immünsupresyon nedeniyle fırsatçı infeksiyonlar sık görülür Ayrıca tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde kardiyotoksisite gelişebilir (87).

Zanolimumab anti CD4 antikorudur, CD4+ T hücrelerini hedef alır. Faz 2 çalışmasında daha önceki tedavilere dirençli erken evre ve ileri evre 38 MF ve 9 Sezary sendromu hastasında yüksek doz kullanımı ile %56 yanıt oranı bildirilmiş ve ciddi infeksiyon görülme sıklığının nadir olduğu belirtilmiştir (88).

Özellikle ileri evre MF'de kesin etkili bir tedavinin olmaması yeni tedavi seçenekleri üzerindeki araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. Dentritik hücre aşıları, IL-2, IL-12 ve IL-15, GM-CSF ve otolog ya da allojenik kemik iliği transplantasyonu gibi tedaviler henüz deneysel aşamadadır (1).

EORTC tarafından ve 2006 yılında yayınlanan çalışmada MF tedavisinde evrelere göre tedavi önerileri yapılmıştır (Tablo 7) (79).

Tablo 7. EORTC'nin önerdiği MF'de evrelere göre tedavi basamakları (79)

Evre	Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi
IA, IB, IIA	**Evre IA'da tedavisiz takip** ya da **Deriye yönelik tedaviler** PUVA UVB (yalnızca yamalarda) Topikal kortikosteroidler Lokalize RT EBT (3 tedavi) Topikal nitrojen mustard Topikal BCNU	**Sistemik tedaviler** Oral beksaroten IFN-alfa monoterapi IFN-alfa tretinoid Denilökin diftitoks Düsük doz metotreksat **Sistemik tedavi +** **Deriye yönelik tedavi** IFN-_ + PUVA Retinoidler + PUVA Beksaroten + PUVA
IIB	IFN-_+ PUVA Retinoidler + IFN-_ Retinoidler + PUVA EBT ve yüzeyel radyoterapi	Beksaroten Denilökin diftitoks Kemoterapi
III	PUVA ± IFN-_ IFN-_, Metotreksat EBT / radyoterapi PUVA + asitretin/ beksaroten EKF Nitrojen mustard ya da BCNU	Beksaroten Kemoterapi
IVA- IVB	Kemoterapi EBT ve/veya Radyoterapi Beksaroten Denilökin diftitoks IFN-_ Alemtuzumab Metotreksat, düşük doz	

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Polikliniği'nde Şubat 1999-Haziran 2009 tarihleri arasında klinik ve histolojik olarak MF tanısı konulan ya da daha öncesinde MF tanısı konulup bu tarihler arasında kontrole gelen 44 MF hastasının dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamının yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Demografik özellikler dosyada bulunduğu kadarıyla kaydedildi. Tanı tarihi ve hastaların tanıdan önceki hastalık süresi hakkında verdikleri öykü kaydedildi. Tüm hastaların klinik evrelemesi ve TNMB (tablo 2) sınıflaması için tam fizik muayeneleri, tam kan sayımı, periferik kan incelemesi, kan biyokimyası, akciğer grafisi incelemeleri yapılmıştı. Klinik olarak gerekli görüldüğü takdirde ileri inceleme işlemleri olarak iç organ tutulumu yönünden toraks, batın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi yapılmıştı. Evre IA, IB, IIA erken evre hastalık, evre IIB, III, IVA ve IVB geç evre hastalık olarak ayrıca gruplandırıldı.

Hastaların başlangıç tedavisi ve tedaviye yanıt bilgileri kaydedildi. Tedaviye yanıt temelde klinik, bazı olgularda ise klinik ve histolojik bulgularla saptanmıştı. Tam yanıt; tedaviden önce var olan tüm hastalık parametrelerinin kaybolması ve yeni lezyon olmaması, kısmi yanıt; lezyonların tedavi başlangıcına göre kısmen kaybolması, stabil hastalık ise başlangıca göre klinik olarak fark edilir bir değişim olmaması olarak tanımlandı. Progresif hastalık, başlangıç bulgularına göre daha ileri TNMB değeri olması, klinik evrenin ilerlemesi ya da MF'e bağlı ölüm olarak kabul edildi. Tedaviden sonraki takip süresi içinde nüks olmayan hastalar için stabil tam yanıt tanımı kullanıldı. Nüks, başlangıç tedavisi sonrasında tedaviye tam yanıt alındığı halde hastalığın tekrarlaması olarak kabul edildi. Burada TNMB evresindeki değişim bazı dosyalardan tam olarak anlaşılamadığı için dikkate alınmadı.

Çalışmada, hastalığın nüks ettiği durumlarda uygulanan tedavi yöntemleri ve sonuçları değerlendirmeye alınmadı. Tanı ve başlangıç tedavisinden sonraki seyri tanımlamak amacıyla son 1 yıl içinde klinik, gerekli olduğunda histolojik ve diğer incelemeleri yapılan hastaların güncel durumları tanımlandı. Son 1 sene içinde görülmeyen hastaların güncel durumları bilinmiyor olarak kaydedildi.

Tedavi modelleri hastanın yaşına, hastalığın klinik tipine ve evresine göre seçilmiştir. Bunların dışındaki nedenler dosyalarda ayrıntılı olarak belirtilmemişti. Tek başına topikal kortikosteroidler sadece az sayıda lezyonu olan hastalarda kullanılmıştı. Erken evrede en fazla tercih edilen seçenek foto(kemo)terapi idi.

PUVA tedavisinde 0,5 mg/kg 8-metoksipsoralen verildikten 2 saat sonra Fitzpatrick deri tipine uygun (100) UVA dozu ile başlanıp, haftada 3 gün uygulaması yapılmıştı. PUVA dozu her 3 seansta 0,5 joule/cm2 olarak artırılmıştı. Hasta 3 ay haftada 3, 3 ay haftada 2, 3 ay haftada 1 PUVA'ya alınarak 1 yılın sonunda 15 günde 1 seansa gelecek şekilde idame tedavisine geçildi. Bu şemaya göre uygulama aralığı yavaşça uzatılmıştı. Tedavi sonlandırıldıktan sonra kontrol tarihinden daha erken yeni lezyon çıkmazsa 3 ay sonra ilk kontrol muayenesi, sonraki 1 yıl içinde 6 ayda bir ve sonrasında da yılda bir kontrol muayeneleri önerilmişti. Diğer sık kullanılan fototerapi yöntemi olan dbUVB tedavisinde hastanın Fitzpatrick deri tipine uygun dbUVB dozu ile haftada 3 uygulama olacak şekilde başlanarak doz artışı yapılmıştı. 1 yılın sonunda 15 günde 1 idame dozuna geçilecek şekilde klinik iyileşme gösteren hastaların tedavi aralığı uzatılmıştı. Tedavi aralığı 1 hafta ise son UV dozu, 2 hafta ise son UV dozunun %75'i, 3 hafta ise son UV dozunun %50'si ve 4 hafta ise ilk UV dozu uygulanmıştı.

Çalışmamızda MF'li hastaların veri kayıtları tamamlandıktan sonra klinik evrelere göre seçilen başlangıç tedavileri, bu tedaviler ile alınan yanıt oranları, sık kullanılan tedavilerin akut yan etkileri, klinik evrelere göre başlangıç tedavisi sonrası seyir, nüks ortaya çıkma süresi ve sayısı ile progresyon arasındaki ilişkisi araştırıldı. Çalışma grubumuzda ileri evre hasta sayısı az olduğundan istatistiki değerlendirmelerin çoğuna dahil edilemedi. Karşılaştırmalar çoğunlukla erken evre MF hastaları arasında yapıldı. Bu aşamada da evre IA hastaları bir grup olarak kabul edilirken, evre IB ikinci grup kabul edildi.

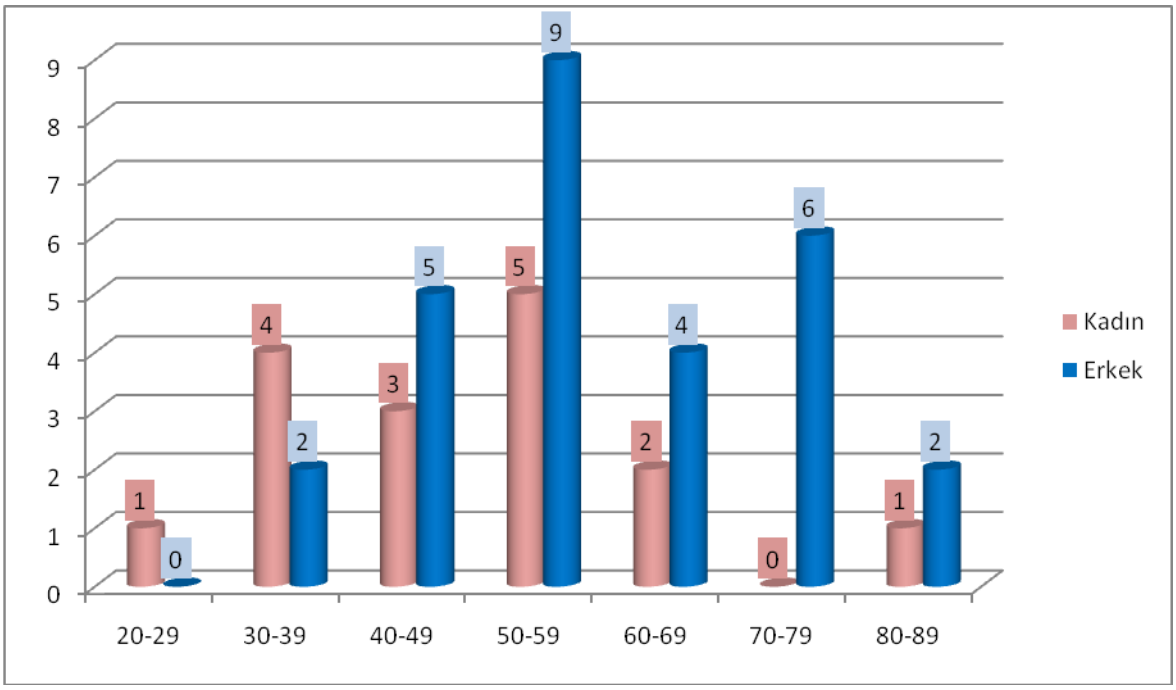
Tüm veriler "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows XP" programında kaydedildi. İstatistiksel analizlerde tüm kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlar nonparametrik testlerden Mann-Whitney U (MWU) testi ile analiz edildi. Değerlendirmeler sonucunda $p<0,05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

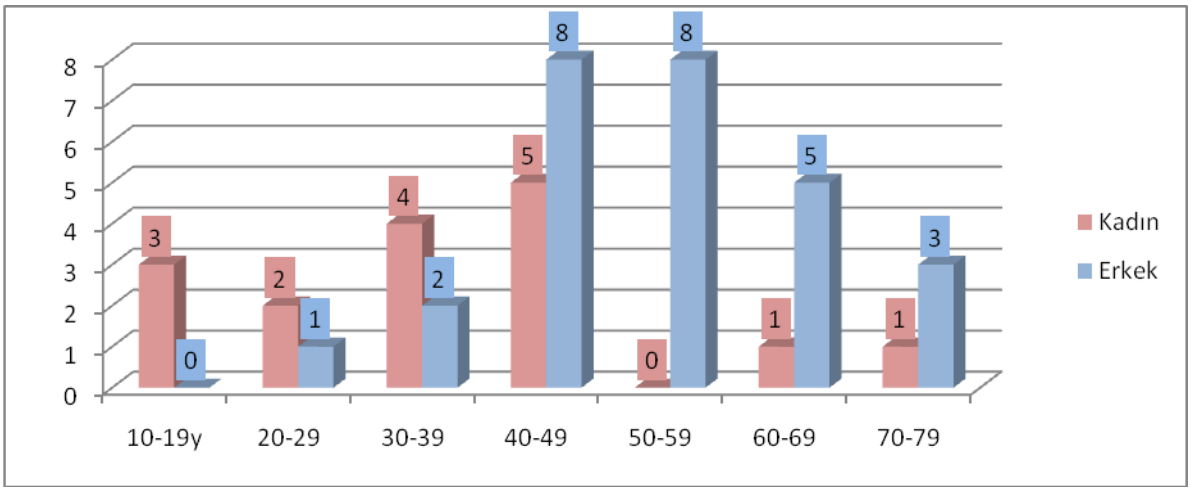
Çalışmaya Düzce Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenen 44 MF hastası dahil edildi. Çalışmaya alınan MF'li hastaların demografik özellikleri grafik 1'de gösterilmiştir. Hastaların 16'sı (%36,4) kadın, 28'i (%63,6) erkek olup erkek/kadın oranı 1,75'ti. Hastaların yaşı 20 ile 89 arasında değişmekte, ortalaması 55,7±15,6 olup ortanca değeri 55 idi.

Grafik 1: Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı



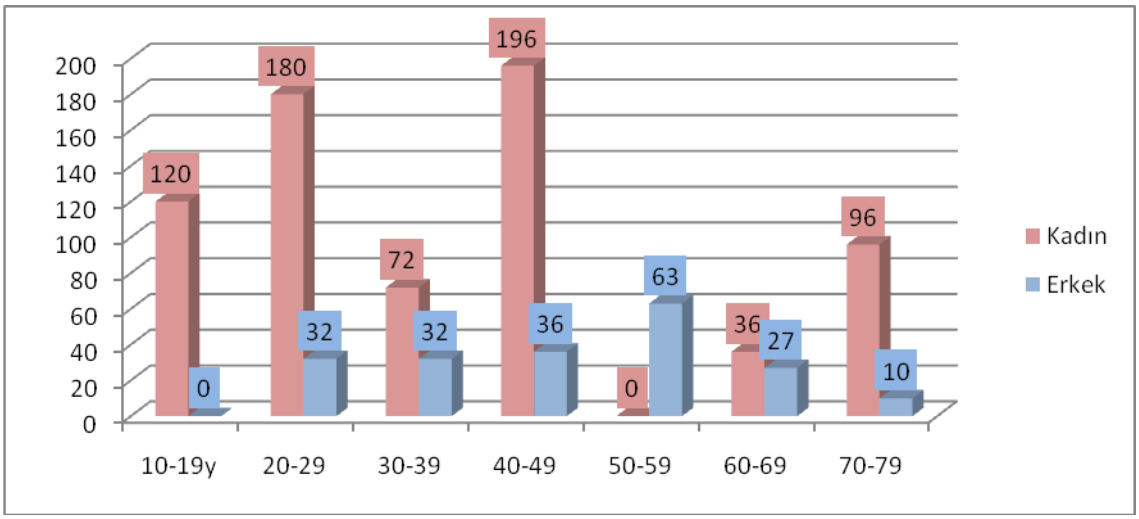
Hastalara lezyonların başlangıç zamanı sorulmuştur. Tanı zamanı başka yerde tanı aldıysa hikâyelerinden, tanı kliniğimizde konulmuşsa hasta muayene dosyalarından çıkarıldı. Hastaların bildirdiklerine göre lezyonlar ile tanı arasında geçen süre ay olarak hesap edildi. Cinsiyete göre yaş dağılımına bakıldığında hastalığın ortalama tanı anındaki yaşları kadınlarda 46,3±16,9 erkeklerde 55,9±13,3 olarak saptandı. Lezyonların başlangıcına göre bakıldığında kadınlarda başlangıç yaşı ortalama 37,5±17,6 erkeklerde ortalama 52,7±13,0 olarak saptandı. Bu değerler lezyonların kadınlarda daha erken oluştuğunun işareti olsa da aradaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,242).

Grafik 2: Cinsiyet ve yaş gruplarına göre lezyonların başlangıç yaşlarına göre dağılımı



Lezyonların başlangıcı ile tanı arasındaki süre değerlendirildiğinde çalışmamızda bu süre en az 1 ay en çok 480 ay olarak bulundu. Ortanca değer 42 ay olarak saptandı. Ayrıca aynı yaş gruplarında lezyonların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre kadınlarda ortalama 132,8±119,1 ay ortanca değer 102 ay, erkeklerde ortalama 39,1±57,0 ay ortanca değer 12 ay olarak saptandı. Kadınlarda lezyonların başlangıcı ile tanı arasındaki süre belirgin olarak daha uzundu. Aradaki bu fark ile yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlılık saptanmadı (P=0,012). Ayrıca lezyonların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre ay başlangıç yaş gruplarına göre grafik olarak gösterildi.

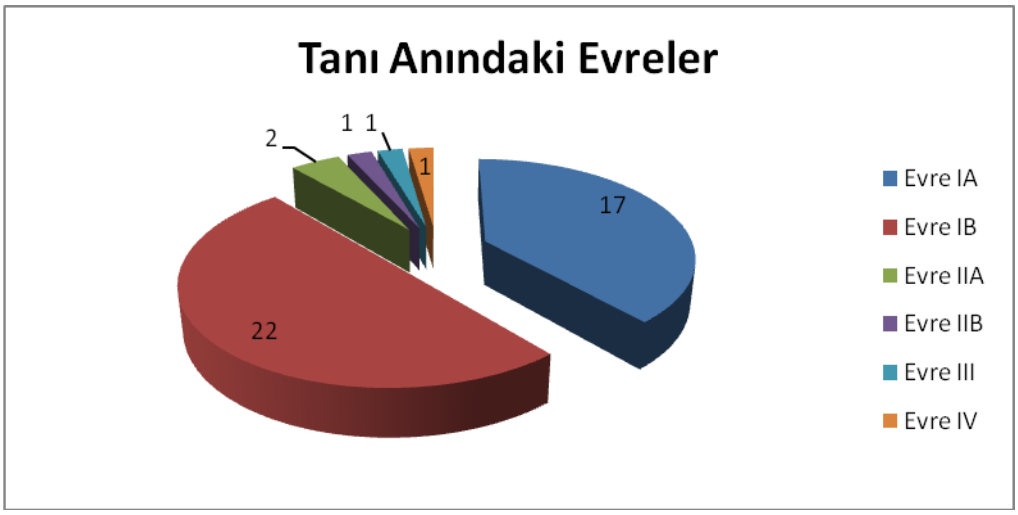
Grafik 3: Lezyonların başlangıç yaşı ile tanı arasındaki süre yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı (ay)



4.2. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta dosyalarından yapılan değerlendirme ile tanı anındaki evrelemeleri yapıldı. TNMB (82) evreleme sistemine göre gruplandırıldığında en fazla hasta (22/44) evre IB'de idi . Evre IA ve IB ikisi birlikte alındığında hastaların büyük çoğunluğu % 88,6 bu iki grupta idi.

Grafik 4: Hastaların tanı anındaki evrelerine göre dağılımı



Hastaların başlangıç anındaki evreleri ve klinik tipleri değerlendirildiğinde Evre IA'da yama tarzında, evre IB'de plak tarzında tutulum en sık olarak görülmekteydi.

Tablo 8: Tanı anındaki klinik evrelerin lezyon tiplerine göre dağılımı

	Tanı anındaki evre						
Klinik Tipleri	IA	1B	2A	2B	3	4A	**Toplam**
Yama	12	6	0	0	0	0	**18**
Plak	2	13	1	0	0	0	**16**
Poikilodermi	2	2	0	0	0	0	**4**
Hiperpigmente	1	1	0	0	0	0	**2**
Folikilotrop	0	0	0	0	0	1	**1**
Tümör	0	0	0	1	0	0	**1**
Eritrodermi	0	0	0	0	1	0	**1**
İktiyoziform	0	0	1	0	0	0	**1**
Toplam	**17**	**22**	**2**	**1**	**1**	**1**	**44**

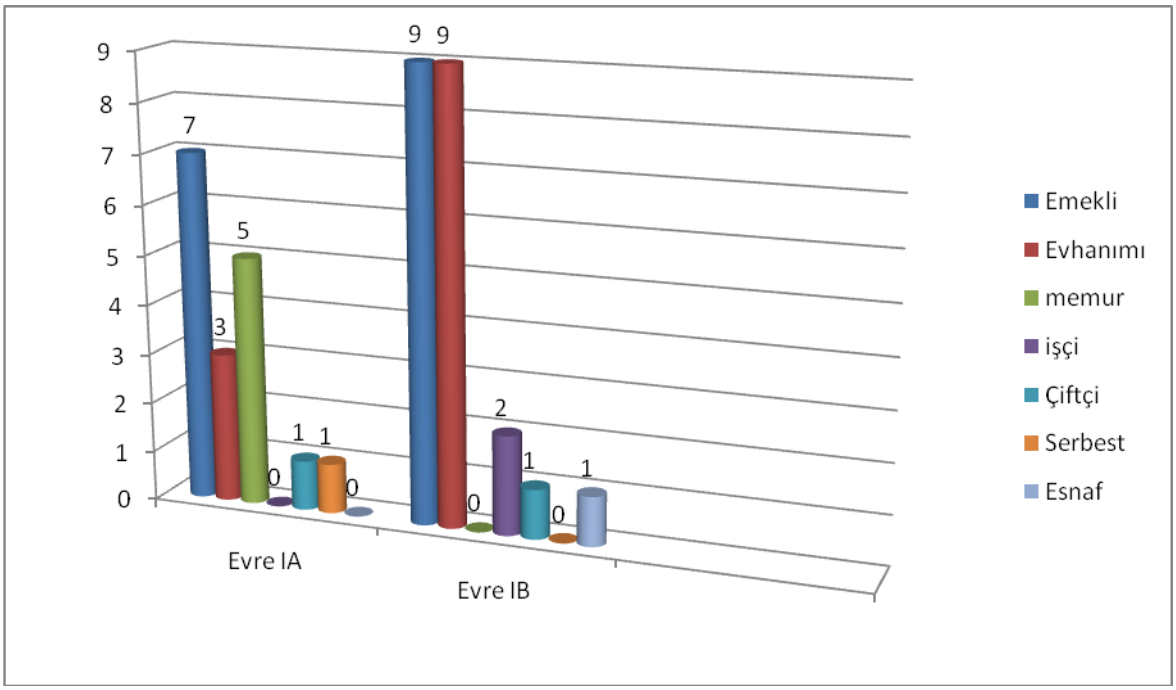
Hastaların tümüne bakıldığında poikilodermi toplam 4 hastada, hiperpigmente lezyon toplam 2 hastada görülmekteydi. Follikülotrop, tümör, eritrodermi ve iktiyoziform gruplarında birer hasta bulunmaktaydı. Tanı anında evre IVB evresinde olan veya hipopigmente lezyonu bulunan hastamız yoktu. Yapılan değerlendirmede Evre IA'da 12 hastada yama tarzında lezyonlar görülürken 2 hastada lezyonlar plak tarzındaydı. Evre IB'de ise 13 hastada plak tarzındaki lezyon görülmüş, 6 hastada ise yama tarzında tutulum saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede evre IA'da görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0,001). Aynı şekilde evre IB'deki farklılıkta istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,001). Yani evre IA'da yama, IB'de plak tarzı lezyonlar daha sık görülüyordu.

Hastaların cinsiyete göre tanı anındaki klinik evrelerinin dağılımı yapıldı. Hasta sayısının fazla olduğu Evre IA ve IB'de her ikisi de erkeklerde daha sık olarak görülmekteydi. Evre IA'da oluşan bu farkta istatistiksel anlamlılık saptanırken (P=0,029 x^2=4,7) Evre IB'de erkekler ve bayanlar arasındaki farkta istatistiksel anlamlılık saptanmadı (P=0,39, x^2=0,727). Diğer geç evrelerde hasta sayıları az olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Eşlik eden sistemik hastalık açısından değerlendirildiğinde Evre IA'da 13 hasta herhangi bir hastalık belirtmezken diyabet, migren, böbrek taşı, astım birer hastada görülmüş, Evre IB' de ise 12 hastada hastalık yokken 6 hasta sistemik hipertansiyon, 2 hasta diyabet, 1 hasta guatr, 1 hasta ise tiroit kanseri öyküsüne sahipti. Evre II ve IV'teki hastalar sistemik hastalık öyküsü belirtmezken Evre III'teki 1 hastanın hipertansiyonu vardı.

Hastalar meslek açısından da değerlendirilip dosyalarına kaydedilmiştir. Kayıtlarda emekli olan hastalar sadece emekli olarak kaydedilip ayrıca hangi meslekten emekli oldukları belirtilmemiştir. Kaydedilen verilere göre yapılan değerlendirmede Evre IA'da en sık belirtilen meslek emekli olurken Evre IB'de emekli ve ev hanımı ikisi de eşit sıklıkta en sık görülen mesleklerdi. Evre IIA'da 2 hastadan biri işçi iken biri serbest meslek sahibiydi. Evre IIB ve evre III'teki hastalar ev hanımı evre IV'teki hasta ise emekli idi. Evre IA ve IB'deki meslek dağılımı grafikte gösterilmiştir.

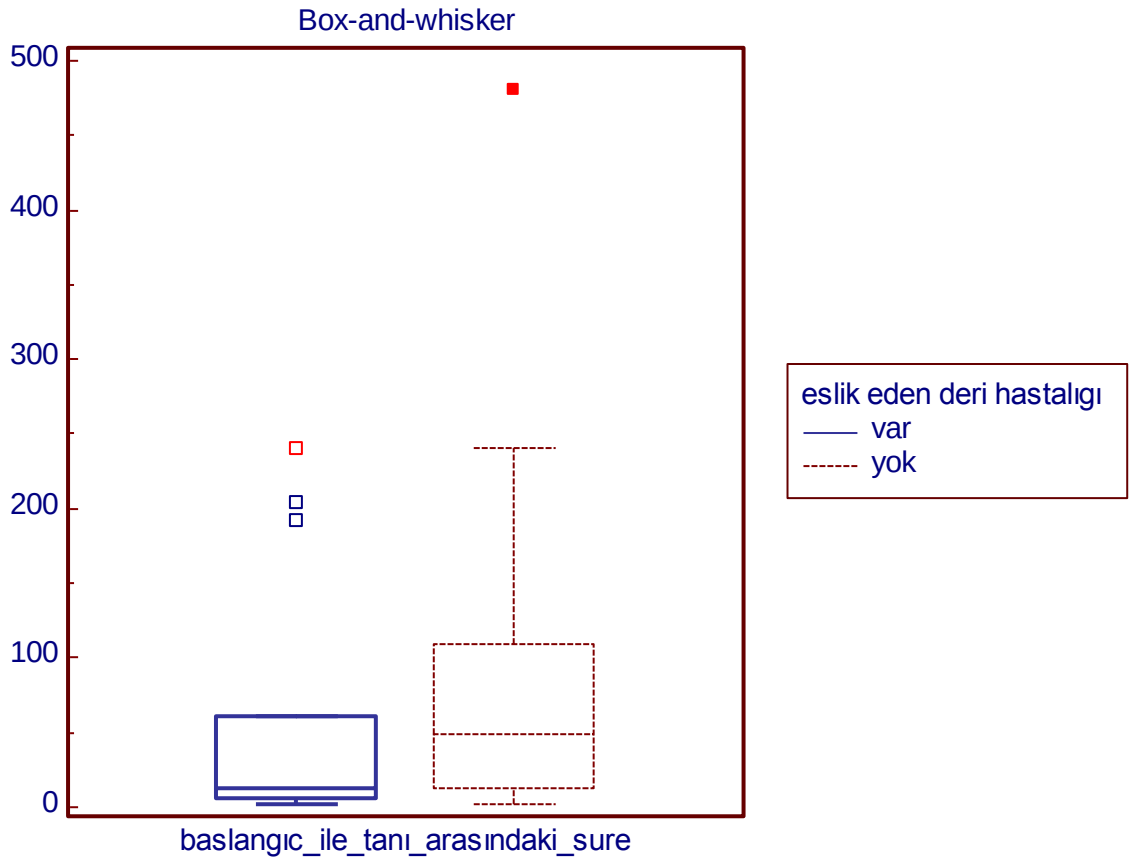
Grafik 5: Evre IA ve IB'deki hastaların meslek dağılımları



Hastaların geçirmiş oldukları deri hastalığı hikayesi sorgulanmış çok çeşitli tanılarda deri hastalıkları belirtildiğinden ayrıntılı olarak kaydedilememiştir. Deri hastalığı öyküsü var yok diye sınıflandığında Evre IA'da 7 hastada hastalık yokken 10 hastada var olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede aradaki farkta istatistiksel anlamlılık saptanmadı (P=0,467 x^2=0,529). Evre IB'de ise 18 hasta deri hastalığı hikayesi belirtmezken 4 hasta var olduğunu belirtmiştir. Yapılan değerlendirmede aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,003 x^2=8,9). Sadece Evre IA ve IB'deki hastalar değerlendirildiğinde deri hastalığı var diyenler arasında IA ve IB grupları arasındaki farklılıkta istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (P=0,10 x^2=2,5), yok diyen hastalar ise Evre IB'de daha çoktu ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (P=0,028 x^2=4,8).

Lezyonların başlangıç zamanı ile tanı arasındaki süre yani tanıdaki gecikmeyle ilişkili faktörler değerlendirildi. Lineer regresyon analizi yapıldı. Değerlendirmeye etkileyebileceği düşünülen sistemik hastalık öyküsü, deri hastalığı öyküsü, meslek, lezyonların başlangıç yaşı ve tanı anındaki evre konuldu. Bu faktörlerden hiçbirisi ile istatiksel anlamlılık saptanmadı. Bu değerlendirme hastalar cinsiyete göre iki gruba ayrıldığında da değişmedi.

Grafik 6: Tanıdaki gecikmenin deri hastalığı öyküsüne göre dağılımı



Tanı anındaki lezyonların klinik tipi ile lezyonların başlangıcı ile tanı arasındaki süre arasında bir korelasyon varlığı araştırıldı. Pearson korelasyon testi yapıldı. Buna göre de anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu değerlendirme gruplar cinsiyete göre iki gruba ayrıldığında da anlamlılık saptanmadı (Bayan P=0,928, Pearson=0,025 erkelerde: P=0,659 Pearson 0,087).

4.3. Çalışma Grubunun Tedavilerine İlişkin Özellikleri

Tanı konan tüm hastalara tanı sonrası evreleme yapıldıktan sonra tedavileri başlanmış ve kaydedilmiştir. Tedavi türleri deriye yönelik tedavi, foto(kemo)terapi, bu iki tedavinin kombinasyonu, sistemik ilaç tedavisi ve açık şekilde kaydedilmeyen tedavilerse bilinmiyor şeklinde belirtildi. Deriye yönelik tedavi topikal uygulanan preparatlar olup bu amaçla güçlü etkili kortikosteroidler ve nitrojen mustard kullanılmıştır. Fototerapi grubuna PUVA, dbUVB tedavileri dahil edildi. PUVA 8 hastada, dbUVB 27 hastada, RePUVA 4

hastada, birer hastada PUVA + interferon alfa, RePUVA + INF alfa kombinasyonu, Metotrexate, ReUVB ve kemoterapi tedavileri başlanmıştı. Hastaların bir kısmının idame tedavisi değiştirilmiş olup buna göre en sık uygulanan tedavi dbUVB idi. Hastaların klinik evrelere göre dağılımı ve başlanan tedavilerin dağılımı tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9: Tanı anındaki evrelere göre seçilen tedavi yöntemleri

	Tedavi yöntemi					
Tanı anında evre	Deriye yönelik tedavi	Fototerapi	Kombinasyon	Sistemik ilaç	Bilinmiyor	Toplam
1A	7	9	0	0	1	17
1B	10	12	0	0	0	22
2A	1	1	0	0	0	2
2B	0	0	1	0	0	1
3	0	0	0	0	1	1
4A	0	0	0	1	0	1
Toplam	18	22	1	1	2	44

Hastaların 8'inde (% 18,18) başlangıç tedavisi olarak PUVA tercih edilmiş, 27'sine (%61,3) dbUVB tedavisi uygulanmıştır. RePUVA Evre IB'deki 4 hastaya başlanmıştı. İnterferon kombinasyonu 2 ayrı hastaya verilmişti. Metotrexate Evre 3'te 1 hastaya başlanmıştı. ReUVB Evre IB'de ve kemoterapi ise evre IVA'ya uygulanmıştı.

Tablo10: Klinik evrelere göre uygulanan ayrıntılı tedavi yöntemleri

	Başlangıç Tedavi Yöntemleri								
	PUVA	UVB	RPUVA	REPUVA+INF alfa	PUVA+ INFalfa	Metotrexate	RUVB	Kemoterapi	Toplam
Evre IA	4	13	0	0	0	0	0	0	17
1B	3	13	4	1	0	0	1	0	22
2A	1	1	0	0	0	0	0	0	2
2B	0	0	0	0	1	0	0	0	1
3	0	0	0	0	0	1	0	0	1
4A	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Toplam	8	27	4	1	1	1	1	1	44

Uygulanan tedaviler açısından değerlendirildiğinde Evre IA ve Evre IB hastalar kıyaslanmış her iki grupta da dbUVB daha sık olarak tercih edilmiştir. Fakat uygulanan tedavi yöntemleri açısından IA ve IB grupları arasında anlamlı bir fark saptanamadı (P=0,051 x^2=3,8). Geç evre hasta sayıları az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Hastaların lezyon tipleri ile uygulanan tedaviler karşılaştırıldığında yama tip tutulumlarda deriye yönelik tedavi daha sık seçilirken, plak tarzı lezyonlarda fototerapi daha sık olarak seçilmiştir. Tüm lezyon tiplerinde ise fototerapi en sık olarak seçilen tedaviydi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede yama ve plak tipi lezyonlar en sık görülen lezyon tipleri idi. Sadece bu iki lezyon tipi değerlendirmeye alındığında uygulanan tedaviler açısından bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı (P=0,212 x^2=1,5). Fakat tüm klinik tutulum tipleri değerlendirildiğinde aradaki fark anlamlılı saptanmadı (P=0,014 x^2=17,56). Bu farklı gruplardaki hasta sayısının azlığı yapılan istatistiğin gücünü azaltmaktaydı.

Tablo 11: Hastalarda seçilen ilk başlangıç tedavilerinin klinik tiplere göre dağılımı

	İlk başlangıç tedavisi					
Klinik tip	deriye yönelik tedavi	fototerapi	kombinasyon	sistemik ilaç	bilinmiyor	Toplam
Yama	9	8	0	0	1	**18**
Plak	7	9	0	0	0	**16**
Poikilodermi	2	2	0	0	0	**4**
Hiperpigmente	0	2	0	0	0	**2**
Folikilotrop	0	0	0	1	0	**1**
Tümör	0	0	1	0	0	**1**
Eritrodermi	0	0	0	0	1	**1**
İktiyoziform	0	1	0	0	0	**1**
Toplam	**18**	**22**	**1**	**1**	**2**	**44**

Hastaların başlangıç tedavilerinden sonra tedaviye yanıtlarına göre tedavileri düzenlendi. Takip sonrası hastaların en son aldıkları tedaviler sınıflandı. Buna göre en sık uygulanan tedavi dbUVB idi ve topikal tedavi uygulanan hastaların sayısı çok azalmıştı. Hastaların en son aldıkları tedavilere göre dağılımları tablo 12'de gösterildi.

Tablo 12: Hastaların evrelerine göre en son aldıkları tedaviler

		Hastalara Uygulanan Devam tedavisi					
		Topikal kortikosteroid	PUVA	UVB	Retinoid	Bilinmiyor	Toplam
Evre	1A	1	1	10	1	4	**17**
	1B	0	1	11	0	10	**22**
	2A	0	0	1	0	1	**2**
	2B	0	0	0	0	1	**1**
	3	0	0	0	0	1	**1**
	4A	0	0	0	0	1	**1**
Toplam		**1**	**2**	**22**	**1**	**18**	**44**

Hastaların en son aldıkları tedavilere göre 22 hasta dbUVB tedavisi, 1 hasta topikal tedavi, 3 hasta PUVA tedavisi, 1 hasta retinoid tedavisi almakta 18 hastanın ise şu anki tedavisi bilinmemekteydi.

Fototerapi uygulanan hastalarda uygulanan ortalama seans sayıları hesaplandı. Buna göre Evre III ve Evre IV'deki hastalara fototerapi uygulanmamıştır.

Tablo 13: Hastalara uygulanan seans sayıları

Evre	**Hasta sayısı**	**Ortalama seans sayısı**	**Minimum**	**Maksimum**
Evre IA	17	61,11±32,6	4	110
Evre IB	22	74,13±37,53	14	174
Evre IIA	2	70,0±39,59	42	98
Evre IIB	1	59,00	59	59
Toplam	42			

Yapılan değerlendirmede hastalara uygulanan seans sayıları tablo13'de gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,72,X^2=0,63).

Fototerapi uygulanan hastalarda fototerapiye bağlı yan etkiler değerlendirildi. Hastaların 14'ünde (% 31,8) herhangi bir yan etki saptanmadı. Hastalarda göz şikâyetleri, fotoonikoliz gibi fototerapi yan etkileri değerlendirilmiş fakat hiçbir hasta kaydında bu ya etkiler bulunamadı. Toplam 27 olguda (%61,3) eritem yanma saptanmıştır. Şiddetli eritem yanma ise tam ayırt edilemedi ve hastalar eritem yanma grubuna dahil edildi. Hastalarda tedaviyi değiştirecek yan etki saptanmadı. Diğer yandan hasta grubumuzda fototerapi alan hastaların 1 ay- 10 yıllık izlem süreleri içinde kronik yan etki olarak düşünülecek malignite görülmedi (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların evrelerine göre görülen fototerapi yan etkileri

		Fototerapi yan etki			
		Şikayet yok	Eritem- yanma	Şiddetli bulantı	Toplam
Hastalığın evresi	IA	7	9	1	**17**
	1B	6	16	0	**22**
	2A	1	1	0	**2**
	2B	0	1	0	**1**
Toplam		**14**	**27**	**1**	**42**

Evrelere göre fototerapide görülen yan etkiler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (P=0,73, X^2=0,628). Uygulanan toplam seans sayısı ile fototerapi yan etkileri arasında korelasyon varlığı araştırıldı. Buna göre istatistiksel bir ilişki saptanmadı (P=0,091, Pearson=0,264).

Hastaların tedaviye yanıtları da değerlendirildi. Toplam 5 hastada hiç yanıt alınamazken Evre IIB bir hastada ilerleme olmuştur. 18 hastada tedaviye tam yanıt alınırken 20 hastada ise kısmi yanıt alınmıştır. Hastaların evrelerine göre dağılımı tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15: Hastaların evresine göre tedaviye yanıtları

		Tedaviye yanıt				
		Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız	İlerleme	Toplam
Hastalığın evresi	IA	6	10	1	0	17
	1B	12	7	3	0	22
	2A	0	2	0	0	2
	2B	0	0	0	1	1
	3	0	1	0	0	1
	4A	0	0	1	0	1
Toplam		18	20	5	1	44

Gruplardaki hasta sayısının az olması nedeniyle kıyaslamada nonparametrik testlerden Kruskal-wallis testi uygulandı. Gruplar arasında tedaviye yanıt açısından istatistiksel bir fark saptanamadı ($P=0,171, X^2=7,7$).

Hastaların tedaviye yanıtlarının klinik tiplere göre dağılımı yapıldı. Klinik tiplerin tedaviye yanıtları tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16: Klinik tipe göre tedaviye yanıtlar

		Tedaviye yanıt				
		tam yanıt	kısmi yanıt	yanıtsız	progresyon	Toplam
Klinik tip	Yama	7	10	1	0	18
	Plak	8	5	3	0	16
	Poikilodermi	3	1	0	0	4
	Hiperpigment	0	2	0	0	2
	Folikilotrop	0	0	1	0	1
	Tümör	0	0	0	1	1
	Eritrodermi	0	1	0	0	1
	İktiyoziform	0	1	0	0	1
Toplam		18	20	5	1	44

Buna göre tedaviye yanıtlar açısından klinik tip grupları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (P=0,248,X^2=9,06). Tedaviye yanıt ile etkileyebileceği düşünülen faktörler değerlendirildi. Yapılan korelasyon testinde klinik tiple tedaviye yanıt arasında istatistiksel açıdan sınırda anlamlılık saptandı (P=0,045, Pearson:0,304).

Hastaların aldıkları tedaviler ile tedaviye yanıtları değerlendirildi. Buna göre PUVA uygulanan 8 hastanın 6'sında (%75) tam yanıt, 1 hastada kısmi yanıt, 1 hastada ise yanıt alınamamıştır. UVB uygulanan 27 hastada ise 11 (%40,7) hastada tam yanıt, 15 hastada kısmi yanıt, 1 hastada ise tedaviye yanıt alınamamıştır.

Tablo 17: Hastalara başlanan tedavilerle tedaviye yanıtları

	Tedaviye yanıt				
Başlanan Tedavi	tam yanıt	kısmi yanıt	yanıtsız	progresyon	Toplam
PUVA	6	1	1	0	**8**
UVB	11	15	1	0	**27**
RPUVA	1	2	1	0	**4**
REPUVA+INF alfa	0	1	0	0	**1**
PUVA+INF alfa	0	0	0	1	**1**
Metotrexate	0	1	0	0	**1**
RUVB	0	0	1	0	**1**
Kemoterapi	0	0	1	0	**1**
Toplam	**18**	**20**	**5**	**1**	**44**

Yapılan istatistiksel değerlendirmede tedaviye alınan yanıtlar başlangıç tedavilerine göre kıyaslandığında Kruskal wallis testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (P=0,018,X^2=10,04), fakat sadece PUVA ve UVB alan gruplar kıyaslandığında ise bu anlamlılık kaybolmaktaydı (P=0,185,X^2=1,7). İleri evre hastalara diğer tedaviler uygulandığından tedaviye yanıtlar farklı olmaktaydı.

Hastalarımızdan sadece 1 tanesinde hastalık nüks etmiştir. Bu durum Evre IB'de UVB tedavisi alan bir hastada görülmüştür. Hasta sayımızın azlığı nüks hakkında değerlendirme yapmamıza olanak sağlamadı.

Hastaların şu anki durumları değerlendirildiğinde Evre IIB'deki bir hasta hastalığına bağlı olarak ex olmuştur. Hastaların evrelerine göre dağılımları tablo 18'de verildi.

Tablo18: Hastaların şu anki durumlarının tanı anındaki evrelerine göre dağılımı

	Hastaların şu anki durumu					
Hastaların evresi	Sağ hastalık yok nüks yok	Sağ hastalık var	Sağ, Hastalık var, nüks var	Hastalığa bağlı ölüm	Bilinmiyor	Toplam
IA	6	7	0	0	4	**17**
1B	6	5	1	0	10	**22**
2A	0	1	0	0	1	**2**
2B	0	0	0	1	0	**1**
3	0	0	0	0	1	**1**
4A	0	1	0	0	0	**1**
Toplam	**12**	**14**	**1**	**1**	**16**	**44**

Hasta grupları arasında yapılan değerlendirmede tanı anındaki evreleri ile şu anki durumları arasında istatistiksel bir farklılık yoktu (P=0,58,X^2=3,8). Yapılan korelasyon analizinde de tanı anındaki evre ile şu anki durum arasında herhangi bir korelasyon saptanamadı (P:0,196, Pearson : 0,199).

5. TARTIŞMA

5.1.Demografik özellikler

MF, KTHL'ların en sık görülen tipidir. Görülme sıklığı batı dünyasında 100 binde 0,5 tir (22). Yapılan geniş serili çalışmaların çoğunluğu Amerika Birleşik Devletleri kaynaklıdır. Türkiye'de MF görülme sıklığını belirlemeye yönelik epidemiyolojik çalışmalar ise kısıtlıdır. En geniş seriler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden A. Polat Ekinci (10) tarafından yapılan 2001-2008 yılları arasında tanı ve tedavi olan 203 hastanın retrospektif olarak tarandığı tez araştırması ile Anadolu ve arkadaşları (23) tarafından Ankara üniversitesi Tıp fakültesi Dermatoloji Bölümünde 1984-2001 yılları arasında MF ve SS tanısı ile takip edilen 113 hastanın sonuçlarının yayınlandığı araştırmalar en geniş çaplı araştırmalardır. Bizim çalışmamız şehir dışından fazla hastamızın olmadığı kapalı bir çevreden insanların takip ve tedavi edildiği Düzce Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde Şubat 1999-Haziran 2009 tarihleri arasında kayıt edilen ve dosyaları incelenip değerlendirilebilen 44 MF hastası retrospektif olarak incelendi.

MF görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde Düzce ilinin nüfusu Türkiye İstatistik Enstitüsü 2008 adrese dayalı kayıt sistemine göre toplam 328.611 kişi idi (http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul). Literatüre bakıldığında batı dünyasında yıllık artış insıdansı yüz binde 0,3-0,5 arasında değiştiği görülmektedir (22,51). Buna göre ilimizde toplam 10 yıllık sürede beklenen vaka sayısı 9,84-16,4 arasında olmalıydı. Hastanemizin belirli bir bölgeye hizmet vermesi nedeniyle il dışından gelen hasta sayımız çok azdı. Yine aynı olasılıkla il dışında tedavi olan ilimizde yaşayan hasta sayılarını eşit kabul edersek hastalığın görülme sıklığı yüz binde 1,34 olarak saptanmaktadır. Bu oran batı ülkelerinden çok fazla idi. Yine ülkemizden yapılan iki büyük çalışmanın da büyük şehirlerimizde yapılmış olması il dışından gelen hasta sayılarının çokluğu gerçek bölgesel istatistiğin verilmesini olanaksız hale getirmekteydi. İstanbul Üniversitesinden Polat Ekinci ve arkadaşlarının (10) yaptığı değerlendirmede toplam 203 hastanın 65'i yani % 32'si Karadeniz bölgesindendi. Hastanenin bulunduğu bölge olan Marmara'da ise hastaların % 24'ü bulunmaktaydı. Bu oran diğer bölgelerde daha da düşmekteydi. Bu durum ülkemizde MF'in görülme sıklığı açısından bölgesel farklılık

gösterdiğinin bir başka kanıtı olarak da değerlendirilebilir. Düzce ili batı Karadeniz bölgesinde olup hastalığın görülme sıklığı batı dünyasından yaklaşık 2,6- 4,3 kat daha sık olarak gözlenmekteydi. Bu farklılığın nedeni araştırılması gereken önemli bir problemdir. Araştırmamızın hasta sayısı az olmasına rağmen hastalığın bölgesel insidansının yüksek olduğunu göstermesi nedeniyle ilerdeki çalışmalara ışık tutacak önemli bir araştırmadır.

MF cinsiyet açısından değerlendirildiğinde Criscione ve arkadaşlarının (9) çalışmasında 30 yaş altında hastalığın erkek/kadın oranı 1,1, 60 yaş üzerinde ise 2,1 olarak saptanmış ve farklı yaş gruplarında bu oranın değişebildiği belirtilmiştir (9). Ülkemizde İstanbul Üniversitesi'nden Aylin Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmada erkek/kadın oranı 1,3 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise erkek kadın oranı 1,75 olarak belirgin yüksek bulundu. Hastalar Criscione ve arkadaşlarının (9) yaptığı gibi 30 yaş öncesine bakıldığında erkek/kadın oranı 0,4 olarak saptanırken 60 yaş sonrasında bu oran 8'e çıkıyordu. Hastaların çalışmamızda yaş gruplarına göre kıyaslandığı grafik 1'de de görüldüğü gibi 50 yaşına kadar görülme sıklığı bayanlarda fazla iken 50 yaşından sonra sıklık birden erkekler lehine belirgin olarak artmaktaydı. Buna göre hastalarda görülme sıklığı 50 yaşından önce erkek/kadın oranı 0,87 iken 50 yaş ve sonrasında oran 8'e çıkmakta bu da hastalığın 50 yaş öncesinde bayanlarda sık görüldüğünü sonrasında ise erkeklerde dramatik bir artış olduğunu göstermekteydi. Bu farklılık muhtemel cinsiyet farklılığı dışında etiyolojik nedenlerin de farklılığını yansıtıyor olabilir.

Hastalığın görülme yaşına bakıldığında 55-60 arasında değişmektedir (89). Bizim hasta gurubumuzun ortalama yaşı 55,8 olup 20 ile 89 arasında dağılmaktaydı. Yaş açısından ortanca değer 55 olarak saptandı. Bu değer diğer literatür verileriyle de uyuşmaktaydı. Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmada ortalama yaş 44,6 olduğu saptanırken Ankara üniversitesinden Anadolu ve arkadaşları (23) ise ortalama yaşı 45,6 olarak bulmuşlardı. Bu veri ülkemizdeki diğer araştırmalara göre ortalama yaşımızın daha yüksek olduğunu göstermekteydi. Ekinci (10) saptanan bu yaş farkının Türkiye'nin genç nüfus yoğunluğuna bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Bizim çalışmamızda erkek bireylerin çokluğu ve hastalığın erkek bireylerde daha çok 50 yaş ve üzerinde görülmesi ve hasta sayımızın azlığı nedeniyle yaş ortalamasının yüksek çıktığı düşünüldü. Sonuçta, bölgesel farklılıklar hem yaş hem de cinsiyet farkını birlikte getiriyordu.

Zackheim ve arkadaşları (90) tarafından yapılan çalışmada ileri evrede bulunan hastaların daha yaşlı olduğunu ileri sürmüştür. Bizim çalışmamızda yaş ile evre arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Hastalar 50 yaş öncesi ve sonrası olarak ele alınırsa yine Evre IA ve IB grupları arasında anlamlı fark görülmedi, diğer gruplarda hasta sayısının azlığı nedeniyle yeterli kıyaslama yapılamadı. Çalışmamızda ileri evre hastalarının sayısının azlığı çalışmamızın gücünü azaltmaktaydı. Bu da bölgemizde daha çok erken evre kanserlerini tetikleyen çevresel, immunolojik veya genetik bir faktörün etkili olabileceğini düşündürmekteydi.

MF daha çok sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında ailesel olgular da bildirilmiştir. Hastalarımızdan sadece birinin başka şehirde yaşayan ve tedavi olan kardeşinde de MF saptanmıştır. Bunun dışında hiçbir hasta, yakınlarında benzer hastalık veya lezyon tarif etmedi. Genetik açıdan bakıldığında HLA DR5 (HLA-DRB1-11 ve HLA-DQB1 alellerinde artış bildirilmiştir (1). 2003 yılında İstanbul Üniversitesi'nde Kaymaz (91) tarafından yapılan tez çalışmasında 48 MF'li hastada genetik değerlendirme yapılmış HLA- DRB1-13 allelinde artış bildirmiştir. Bizim çalışmamızda araştırmanın retrospektif olması ve genetik değerlendirmenin rutin değerlendirme olmaması nedeniyle herhangi bir kayıt bulunamamıştır. Literatürden farklı olarak farklı bir gen allelinde artışın farklı toplumlarda farklı genlerin hastalığa eğilimi belirleyebileceğini göstermekte olduğu ileri sürülmüştür (2). Yine benzer şekilde ülkemizde saptanan sonuçlardan farklı sonuçlar saptanması bu farklılığın bölgesel olarak da değişebileceğinin göstergesi olabilir.

MF yavaş seyirli bir hastalık olup dermatolojik bulguları yanında ciddi sistemik şikayetler oluşturmaması hekime başvurmayı geciktiriyor olabilir. Bu durum daha ileri evre hastaların başvurmasına neden oluşturabilir. Literatürde Van Doorn ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada tanıdan önceki semptom süresi ortalama 48 ay olarak saptanırken, Kim ve arkadaşları (64) tarafından yapılan çalışmada bu süre 4,2 yıl olarak bildirilmiştir. Ekinci (10) tarafından yapılan tez çalışmasında lezyonların başlangıcı ile tanı arasındaki süre ortanca değeri 46 ay olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise en az 1ay, en çok 480 ay olarak bulundu, ortanca değer 42 ay olarak saptandı. Van Doom ve arkadaşları ile Ekinci tarafından yapılan çalışmadakilere benzer süreler saptanmıştır. Buna karşın Kim ve arkadaşları ve diğer çalışmalarda bu süreler daha uzun saptanmıştır (64). Bu sonuç Ekinci (10) tarafından belirtildiği gibi ülkemizde dermatoloji kliniklerine başvurunun kolay

olması tanının çok gecikmesini engellemiştir. Tanıdaki gecikme cinsiyete göre değerlendirildiğinde bayanlarda ortanca değer 102 ay olurken erkeklerde bu süre sadece 12 ay idi ve farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,012). Bu sonuç lezyonların bayanlarda daha çok genç yaşlarda gözlendiği erkeklerde ise daha çok ileri yaşlarda gözlendiği bilgisi ile birlikte değerlendirildiğinde genç yaşlarda görülen bazı küçük deri lezyonlarına önem verilmediği ileri yaşlarda ise cilt lezyonlarının insanları daha fazla tedirgin etmiş olabileceğini düşündürmüştür. Onlu yaş grupları olarak değerlendirildiğinde de kadınlarda lezyonların başlangıcı ile tanı arasındaki süre daha uzundu. Bu durum kentimizin düşük sosyoekonomik düzeyine bağlı olarak kadınların erkeklere göre doktora başvurmalarının daha zor olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmaya alınan hastalar çeşitli sistemik hastalıkların varlığından şikayet etmişlerdir. En sık görülen hastalık hipertansiyondu. Daha önce geçirilmiş deri hastalığı öyküsü de sorgulandı ve tanıya katkısı değerlendirildi. Evre IA'daki hastaların 10'unda deri hastalığı öyküsü varken evre IB'de 4 hastada hastalık hikayesi vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,1). Deri hastalığı öyküsüne göre tanıdaki gecikme süresi arasında bir fark saptanamadı (P=0,3). Bu fark hastalar evrelerine göre ayrıldığında da değişmemiştir (Evre IA da P=0,96 Evre IB de ise P=0,76).

MF hastalarının önemli bir bölümü erken evrelerde saptanır ve hiçbir zaman ileri evrelere dönüşmezler. Assaf ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada (21) 998 primer kutane lenfomalı olgu serilerinde MF'lerin %80'inin evre IA ve IIA arasında olduğu, Van Doorn ve arkadaşlarının (22) 309 olgulu serilerinde hastaların %72,5'inin evre IA ve IB olduğu, Kim ve arkadaşları(64) tarafından değerlendirilen 525 MF hastasının ise %66,9'unun T1 ve T2 evrede olduğu bildirilmiştir. Ülkemizden Anadolu ve arkadaşlarının (23) yaptıkları çalışmada olguların %89,4'ünün erken evre (evre IA-IIA) olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmada hastaların %36'sı evre IA, %58'i evre IB idi. Bizim çalışmamızda da % 38,6 evre IA'da, % 50'si evre IB'de saptandı. Sonuçlar diğer çalışmalarla kıyaslandığında erken evre Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmadaki kadar yüksek olmasa da ona yakın bulunmuş olup, Anadolu ve arkadaşlarının (23) sonuçları ile örtüşmekteydi. Öte yandan çalışmamızda ileri evre hastaların azlığı dikkat çekmektedir. Hiç evre IVB hasta olmaması da dikkat çekicidir. Bu aşamadaki hastaların Onkoloji veya Hematoloji kliniklerinde de izlenmesi bunun nedeni

olabilir. İleri evre hastalarının azlığı hastalığın ileri evreye dönüşmemesi veya çok az dönüşmesi ile açıklanabilir.

MF'nin klasik klinik tipleri yama, plak ve tümördür. Çalışma grubumuzdaki hastaların %40,9'unda sadece yama tipinde lezyonlar, % 36,3'ünde ise plak tarzı lezyonlar vardır. Evre IA'da yama tarzı lezyonlar sık görülürken, Evre IB'de plak tarzı lezyonlar daha sıktır. Bu iki farklılıkta da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Ekinci (10) tarafından yapılan tez çalışmasında plak tarzı lezyonlar daha çok Evre IB hastalarda saptanmış fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer lezyon tiplerinden hipopigmente lezyon hiç saptanmadı, bu hasta populasyonumuzun yaşının ileri olması, hasta sayımızın az olması ile ilişkili veya ırksal farklılığa bağlı olabilir. Ekinci'nin (10) çalışmasında hipopigmente lezyon görülme oranı %0,4 iken, Singapur Ulusal deri merkezinin yaptığı çalışmada hipopigmente lezyon oranı %35,9 olarak saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 21,6 olarak bulunmuştu (92).

Hasta grubumuzda poikilodermi 4 vakada (%9), hiperpigmente lezyon 2 vakada (%4,5) folikilotrop, eritrodermi, iktiyoziform ve tümöral lezyonlar birer vakada (%2) saptandı. Tümöral lezyonlar evre IIB'deki hastamızdaydı. Literatürde ülkemizden Ekinci'nin yaptığı çalışmada tümöral lezyonlar %2, eritrodermik lezyonlar %2 olarak bulunmuştur. Ekinci'nin serisinde hiperpigmente lezyon hiç saptanmamışken bizim serimizde 1 vakada mevcuttu. Kim ve arkadaşlarının (64) yaptığı 525 vakalı geniş çalışmada tümöral lezyon sıklığı %18, eritrodermi %15 olarak bulunmuştur. Zackheim ve arkadaşları (90) ise 489 hastalık serilerinde %9,6 tümöral, %14,1 eritrodermik olarak saptamışlardır. Diğer bir 309 hasta içeren geniş bir populasyonda ise %20,7 tümöral, % 1,3'ünde eritrodermik lezyonlar saptanmıştır. Bizim bulgularımız ülkemizde Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermekte, fakat diğer çalışmalardan farklıdır. Bu sonuçlar lezyon tiplerinin bölgesel olmaktan çok ırksal farklılıkları yansıtabileceğini düşündürmüştür.

5.2.Tedavi yöntemleri

Hastalığın ilerleyici olmaması nedeniyle başlanacak tedavilerde hastaya zarar vermeyecek tedavi yöntemlerinin seçilmesi önemlidir. Hastaların aldıkları tedaviler kaydedilen bilgilerden çıkarıldı. Literatürde Zackheim (68) ve arkadaşları tarafından

yapılan çalışmada topikal kortikosteroid uygulaması ile yapılan 9 aylık izlemde T1 evresinde tam yanıt oranı % 63, T2 evresinde ise % 25 bulunmuştur. Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmada ise tek başına kortikosteroid verilenlerde tam yanıt oranı % 90,9 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tek başına veya kombine topikal tedavi ile tam yanıt oranı % 44,4 olarak saptandı. Bu farklılık, Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmada belirtilen ve ortalama 6,7 ayda nüks görülen hastalar tam yanıt olarak değerlendirilmiş iken, bizim çalışmamızda bu hastaların tedaviye tam yanıt olarak değerlendirilmemelerinden kaynaklanabilir. Biz çalışmamızda tam yanıt olarak hastanın tekrar herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymamasını yani stabil tam yanıt olan hastaları aldık.

Fototerapi MF tedavisinde sıkça kullanılan bir tedavi yöntemdir. Bu amaçla en sık kullanılan tedavi yöntemleri PUVA ve UVB tedavisidir. Kliniğimizde kullanılan fototerapi cihazı sadece dar bant UVB tedavisi verebilmektedir. Yani UVB tedavisi olarak belirtilen hastalarımızın tümü dar bant UVB tedavisi almışlardır. Literatürde Hermann ve arkadaşlarının (93) yaptıkları çalışmada toplam %95 hastada fototerapi ile yanıt almışlardır. T1 evrede tam yanıt %79, T2 evresinde %59 oranında tam yanıt elde etmişlerdir. Takip edilen sürede nüks olmadan geçen süreyi 43 ay olarak bulmuşlardır. Querfeld ve arkadaşları (94) ise 104 MF hastasına PUVA tedavisi uygulamışlar tedavi sonucunda hastaların %66'sında tam yanıt elde etmişlerdir. Ahmed ve arkadaşları (95) ise evre IA ve IB hastalarında PUVA ile tam yanıt oranını %62 ve dbUVB ile %60 oranında saptamışlardır. Diaderen ve arkadaşlarının (96) yaptığı bir başka çalışmada ise erken evre (evre IA-IB) 56 MF hastasında PUVA ile %71 tam yanıt, %29 kısmi yanıt, dbUVB ile %81 tam yanıt, %19 kısmi yanıt elde etmişlerdir. Ankara'dan Anadolu ve arkadaşlarının (23) çalışmasında erken evre MF hastalarında PUVA tedavisi ile tam yanıt oranı %80,4 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PUVA tedavisiyle tam yanıt oranı %75, kısmı yanıt ise % 12,5 oranındadır. DbUVB ile tam yanıt oranı ise %40,7, kısmi yanıt oranı ise %55 olarak saptanmıştır. Evrelere göre bakıldığında Evre IA'da PUVA tedavisi 4 hastaya başlanmış, 3'ünde tam yanıt alınmış birinde ise yanıt alınamamıştır. DbUVB 13 hastaya başlanmış, 3'ünde tam yanıt 10'unda ise kısmi yanıt saptanmıştır. Evre IB'de ise PUVA 3 hastaya başlanmış, bunların 3'ünde de tam yanıt alınmıştır. DbUVB 13 hastaya başlanmış, 8'inde tam yanıt, 4'ünde kısmi yanıt, 1'inde ise yanıt alınamamıştır. Tedaviler kıyaslandığında dbUVB ile PUVA arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamadı ($P=0,185, X^2=1,7$). Bizim çalışmamızda PUVA tedavisinde tam yanıt oranı

literatürle uyumlu olmasına karşın dbUVB tedavisinde tam yanıt oranımız daha düşüktür. İstanbul Üniversitesi'nden Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmada stabil tam yanıt oranı ise tüm evrelerde dbUVB'de %76,5 iken PUVA alanlarda %50,9 bulunmuş ve dbUVB tedavisi alan hastaların %72,3'ü evre IA ve %16,7'si de evre IB'de saptanmıştır. Bizim çalışmamızda her iki gruptaki hasta sayıları yaklaşık olarak eşit idi.

Hasta grubumuz nüks açısından değerlendirildiğinde nüks olan hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Literatürde her iki tedavi yöntemi içinde nüks oranları benzer bulunmuştur (10,93,96).

Re-PUVA alan hasta sayımız 4, Re-PUVA+INF alfa, PUVA+INF alfa, Metotrexate, Re-UVB, kemoterapi alan hasta sayımız birer tane idi. Bu sayıların azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı ve sonuçlar yorumlanmadı.

Hastaların fototerapi sırasında karşılaştıkları yan etkilere bakıldığında hastaların % 33,3'ünde herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Hastaların % 64,2'sinde hafif eritem, yanma şikayeti saptanmıştır. % 2'sinde ise şiddetli bulantı gözlenmiştir. Bu yan etkilerden hiçbiri şiddetli bulantı şikayeti olan bir hasta dışında tedaviyi değiştirecek kadar ciddi değildi. Göz şikayetleri, fotoonikoliz gibi şikayetler hiçbir hastada gözlenmedi. Bu da fototerapinin iyi tolere edildiğinin göstergesi olarak kabul edilebilir.

EORTC tarafından 2006 yılında yayınlanan MF tedavi rehberi gözden geçirildiğinde PUVA tedavisinde başlangıç UVA dozunun 0,5 joule/cm2 olabileceği fakat daha sonra deri lezyonları düzelene kadar ya da tolere edilebilecek en üst doza ulaşılana kadar her tedavi seansında UVA dozunun yükseltilmesi önerilmektedir. PUVA sıklığının lezyonlarda tam silinme sağlanana dek haftada 2-4 kez olabileceği belirtilmiştir. Ancak PUVA'nın melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskini artırdığı ve idame tedavisinin nüksü nadiren engelleyebildiği bu nedenle toplam dozu en az düzeyde tutmaya özen gösterilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir (79). Bizim hastalarımızın hiçbirisinde izlem süreci dahilinde melanom dışı kanser gelişimi gözlenmedi.

MF'te beklenen yaşam süresi hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın evresi, lezyonların tipi ve yaygınlığı ile birlikte deri dışı tutulum varlığıyla ilişkili bulunmuştur. Literatürde Kim ve arkadaşlarının (64) takip ettiği 525 MF ve SS'lu hastanın takibinde beklenen yaşam süreleri kontrol grubuyla aynı bulunmuştur. Zeckheim ve arkadaşlarının

(90) 489 KTHL'lı hastanın prognozları analiz edilmiş, T1 evresinde sağ kalım oranları kontrol grubu ile farklılık göstermemiştir. Sadece % 1,1 hastada ilerleme saptanmıştır. Diğer yandan 10 yıllık sağ kalım oranları kontrol grubuna kıyasla (relative survival) istatistiksel olarak T2 evrede orta (%67), T3 (%39,2) ve T4 (%41) evrede ileri derecede daha az bulunmuştur. Ekinci (10) tarafından yapılan çalışmada ise MF'e bağlı ölüm oranı %1 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Evre IIB'deki 1 hasta hastalığın ilerlemesine bağlı olarak kaybedilmiştir. Yine Evre IB'deki 1 hastada tam stabil remisyon sonrası hastalık nüks etmiştir. Tüm bu bulgularla değerlendirildiğinde özellikle erken evrelerde iyi prognozlu bir hastalık olarak gözükmektedir. Çalışmamızın retrospektif ve 10 yıllık süreyi içeren küçük bir toplulukta yapılan çalışma olması da hastaların takip olanağını artırmakta ve prognoz hakkındaki bilgileri daha güvenilir kılmaktadır.

6. SONUÇLAR

MF derinin en sık görülen T hücreli lenfomasıdır. Çalışmamız Düzce Tıp Fakültesi Dermatoloji bölümünde Şubat 1999 ile Haziran 2009 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve MF tanısı alan 44 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapıldı. MF görülme sıklığı açısından yıllık 100 binde 0,3- 0,5 arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bölgemizde bu hastalığın sıklığı 10 binde 1,34'tür. Bu sıklık diğer serilerle kıyaslandığında hastalığın bölgemizde 2,6-4,3 kat daha sık olduğunu göstermektedir. Hastalık Türkiye'den yapılan diğer serilerden farklı olarak ortalama yaş biraz daha ileri (44,6 karşın 55,7) batı topluluklarındakine benzer bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hastalığın etiyopatogeneziyle ilişkili herhangi bir veri saptanamadı.

Hastalığın cinsiyete göre dağılımına bakıldığında erkeklerde daha sık olarak gözükmekteydi. Bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda 1,75 olarak saptanmıştır. Yaş dağılımına göre değerlendirildiğinde 50 yaşından önce bayanlarda sık görülürken, 50 yaşından sonra erkekler lehine fark birden artmaktaydı. Bu durumda bölgemizde bu hastalığın etiyolojisini etkileyen faktörlerin farklı olabileceğini aynı zamanda cinsiyetler arasında da fark olabileceğini düşündürmektedir.

Semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki süreye bakıldığında toplumlar arasında çok farklılık göstermektedir. İstanbul Üniversitesi'nden Ekinci tarafından yapılan çalışmada ortalama süre 426 ay olarak saptanmış ve bu süre diğer uluslararası çalışmalardan kısa bulunmuştur. Bu kısa süre ülkemizde cilt hastalıkları uzmanına başvuru kolaylığı ile açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda bu süre 42 ay olarak daha kısa bulundu. Fakat asıl dikkat çekecek farklılığın cinsiyetler arası fark olduğu görüldü. Buna göre bayanlarda bu süre 102 ay olurken erkeklerde sadece 12 aydı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Hastaların evreleri kıyaslandığında hastalığın erken evresi en sık görülen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Ülkemizden yapılan diğer araştırmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda Evre IA ve IB'de görülen hasta sayısının oranı %88,6 saptandı. Lezyon tipi açısından değerlendirildiğinde çalışma grubumuzdaki hastaların %40,9'unda sadece yama tipinde lezyonlar, % 36,3'ünde ise plak tarzı lezyonlar vardır. Evre IA'da yama tarzı lezyonlar sık görülürken Evre IB'de plak tarzı lezyonlar daha sıktır.

Hastalığın ilerleyici olmaması nedeniyle başlanacak tedavilerde hastaya zarar vermeyecek tedavi yöntemlerinin seçilmesi önemlidir. Topikal tedavi ile stabil tam yanıt oranı %44,4 oranında saptanırken, fototerapi ile bu oranlar PUVA'da %75, dbUVB'de %55 olarak saptanmıştır. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fototerapi sırasında görülen yan etkilerin tedaviyi değiştirecek veya etkileyecek kadar ciddi olmadığı gözlendi. PUVA tedavisine bağlı olarak bir miktar artacağı düşünülen melanom dışı deri kanserleri takip edilebildiği 1ay-10 yıl arası sürede hiçbir hastamızda gözlenmedi. Hastalığın erken evrede prognozu çok iyi olmaktadır. T1 evresindeki prognoz kontrol grubuyla aynı bulunmaktadır. Bizim hasta grubumuzda da sadece evre IIB'deki 1 hastada MF'e bağlı ölüm olmuştur.

Çalışmamızın sonucunda hastalığın bölgemizde daha sık olarak görüldüğünü saptadık. Fakat olası belirgin farklı bir risk faktörü saptamadık. Çalışmamızın retrospektif olması, kontrol grubunun olmaması, tam remisyon sonrası hastaların takip edilememesi ve hasta sayımızın azlığı çalışmamızın eksiklikleriydi. Bu çalışma bölgemizde artmış olarak görülen MF'in gerçek etiyolojik nedenlerini ortaya çıkaracak prospektif kontrollü bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu açıkça göstermektedir.

7.ÖZET

SON 10 YILDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN MYCOSİS FUNGOİDES VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Mikozis fungoides (MF) klinik, histolojik, immünolojik ve moleküler bulgularıyla derinin T hücreli lenfomasıdır. Diğer lenfomalardan farklı olarak çok yavaş seyirlidir. Çalışmamızın amacı bölgemizde nispeten sık olarak görülen MF'in klinik ve demografik özelliklerini ortaya koymaktı.

Gereç ve yöntem: Düzce Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde Şubat 1999 ile Haziran 2009 tarihleri arasında takip edilen 44 MF hastası retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Bölgemizde bu hastalığın sıklığı 100 binde 1,34 olarak saptanmıştır. Bu sıklık diğer serilerle kıyaslandığında hastalığın bölgemizde 2,6-4,3 kat daha sık olduğunu göstermekteydi. Ortalama görülme yaşı 55,7 idi ve batı toplumlarındakine benzer bulunmuştur. Hastalığın cinsiyete göre dağılımına bakıldığında erkeklerde daha sık gözükmektedir. Bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda 1,75 olarak saptanmıştır. Yaş dağılımına göre değerlendirildiğinde 50 yaşından önce bayanlarda sık görülürken, 50 yaşından sonra erkekler lehine fark birden artmaktaydı. Bu durum bölgemizde bu hastalığın etiyolojisini etkileyen faktörlerin farklı olabileceğini aynı zamanda cinsiyetler arasında da fark olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: MF'in bölgemizde daha sık görüldüğünü saptadık. Fakat bu sıklığı açıklayacak potansiyel özgün bir risk faktörü saptanamadı. Bu çalışma bölgemizde yapılacak prospektif kontrollü bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu açıkça göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Mikozis fungoides, kutanöz lenfoma, demografik özellikler

8.ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE MYCOSİS FUNGOİDES PATIENTS WHICH WERE FOLLOWED IN OUR CLINIC IN THE LAST TEN YEARS

Aim: Mycosis fungoides (MF) is one type of T cell lymphoma characterized by a constellation of clinical, histologic, immunologic and molecular findings. Many patients follow a slowly progressive, but indolent disease course, while others have a more aggressive disease. The aim of this study was to investigate clinical and demographic characteristics of MF, which was relatively frequently seen in our region.

Methods: We retrospectively reviewed patients with MF which were followed up in Düzce medical Faculty Dermatology Department between February 1999 and June 2009.Forty four were enrolled who fulfilled the inclusion criteria

Results: The incidence of Mycosis Fungoides in our region was 1,3 per 100,000. It was 2,6 to 4,3 times more frequent when compared to other series. The mean age was 55, 7 which were similar to the western reports. When the gender differences were analyzed, it was seen that it is more frequent in males. It was 1, 75 times more, again different than the other studies reported from Turkey. Age characteristics show that it was more frequent in females before 50 years old. There is a sudden increase in males after 50 years old. These findings showed that the etiological factors of the disease might be different among sex groups.

Conclusion: This study revealed that MF was more frequent seen in our region, but we could not find any potential specific risk factors. The present study clearly showed the need of a prospective controlled trial design in our region

9. KAYNAKLAR

1. Onsun N. Mikozis Fungoides. Türk Dermatoloji Dergisi. 2008; 2: 14-20
2. Baykal C, Büyükbabani N, Kaymaz R. Familial mycosis fungoides. Br J Dermatol. 2002; 146: 1108-10.
3. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ et al. Mycosis fungoides in relation to enviromental exposures and immune response: a case control study. J Natl Cancer Inst. 1989; 81: 1560-1567.
4. Herne KL, Talper R, Breuer HcHam, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary Syndrome. Blood. 2003; 101: 2132-5.
5. Stein ME, Anacak Y, Zaidan J, Drumea K, Gez E, Bar-Deroma R et al. Second primary tumors in mycosis fungoides patients experience at the Northern Israel Oncology Center (1979-2002). J Buon. 2006; 11: 175-80.
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. JWHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005 May 15; 105(10): 3768-85.
7. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. An Illustrated Guide to Skin Lymphoma. Blackwell Science, Oxford. 2004; 7-38.
8. Keehn CA, Belongie I.P, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. Cancer Control. 2007 Apr; 14(2): 102-11.
9. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States 1973-2002. Arch Dermatol. 2007 Jul; 143(7): 854-9.
10. Polat Ekinci A. Ocak 2001 Nisan 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniveristesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında takip edilen Mikozis Fungoides'li hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Tez çalışması. 2009; 1-100.
11. Erkin G. Mikozis fungoides tanısı. T Klin J Dermatol. 2004; 14: 39-40.
12. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2002 Mar; 46(3): 325-57.

13. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood. 1997 Jul 1; 90(1): 354-71.
14. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Ann Oncol. 1999 Dec; 10(12): 1419-32.
15. Büyükbabani N, Demirkesen C. Deri lenfomalarında güncel sınıflama. T Klin J Dermatol. 2005; 36: 29-43.
16. Burg G, Kempf W. Cutaneous lymphomas . First ed by Taylor & Francis Group, LLC.2005
17. 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.
18. Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. Semin Dermatol. 1994 Sep: 13(3): 154-9.
19. Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2008 Aug; 19: 123-27.
20. Ferahbaş A, Ulaş Y, Utaş S ve ark. Primer kutanöz lenfoma: retrospektif değerlendirme. Eriyes Tıp Dergisi. 2006; 28: 77-81.
21. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). J Dtsch Dermatol Ges. 2007 Aug; 5(8): 662-8.
22. Van Doorn R, Van Haselen CW, Van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, De Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol. 2000 Apr; 136(4): 504-10.
23. Anadolu RY, Birol A, Sanli H, Erdem C, Türsen U. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. Int J Dermatol. 2005 Jul; 44(7): 559-65.

24. 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: 202-205.
25. Tan RS, Butterworth CM, McLaughlin H, Malka S, Samman PD. Mycosis fungoides--a disease of antigen persistence. Br J Dermatol. 1974; 91: 607-16.
26. Shohat M, Shohat B, Mimouni D, Pauli G, Ellerbrok H, David M, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 provirus and phylogenetic analysis in patients with mycosis fungoides and their family relatives. Br J Dermatol. 2006 Aug; 155(2): 372-8.
27. Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutavas EE. The cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients. J Clin Invest. 1995 Feb; 95(2): 547-54.
28. Munoz-Perez MA, Rios-Martin JJ, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Cutaneous T-cell lymphoma and human immunodeficiency virus infection: 2 cases and a review of the literature. Acta Derm Venereol. 1999 Mar; 79(2): 153-5.
29. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 2003 Mar 15; 101(6): 2132-6.
30. Akkaya VB. Mikozis fungoides etyopatogenezi. T Klin J Dermatol. 2004; 14: 24-27.
31. Vassallo C, Brazzelli V, Cestone E, Castello M, Ciocca O, Borroni RG, et al. Mycosis fungoides in childhood: description and study of two siblings. Acta Derm Venereol. 2007; 87(6): 529-32.
32. Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M, et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. J Am Acad Dermatol. 2005; 52: 393-402.
33. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). Cancer Causes Control. 2005; 16: 1253-59.

34. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. J Natl Cancer Inst. 1989; 18(81): 1560-1567.
35. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji 3.Baskı 2008; 1964-1972.
36. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational sun exposure and mycosis fungoides: European multicentercase-control study. J Occup Environ Med. 2006; 48(4): 390-93.
37. Linnemann T, Gellrich S, Lukowsky A Mielke A, Audring H, Sterry W 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.
38. Lauritzen AF, Vejlsgaard GL, Hou-Jensen K, Ralfkiaer E. P53 proteinexpression in cutaneous T cell lymphomas. Br J Dematol. 1995; 133: 32-36.
39. Lauritzen AF, Vejlsgaard GL, Hou-Jensen K, Ralfkiaer E. P53 protein expression in cutaneous T cell lymphomas. Br J Dematol 1995; 133(1):32-36.
40. Navas IC, Ortiz-Romero PL, Villuendas R, Martínez P, García C, Gómez E, et al. Algara Pp16(INK4a) gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides. Am J Pathol. 2000 May; 156(5): 1565-72.
41. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A, Ferreira S, Orchard G, et al. Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome. J Invest Dermatol. 2002 Mar;118(3): 493-9.
42. Schneider BF, Christian M, Hess CE, Williams ME. Familial occurrence of cutaneous T cell lymphoma: a case report of monozygotic twin sisters. Leukemia. 1995 Nov; 9(11): 1979-81.
43. Baykal C. Derinin lenfoproliferatif hastalıkları. Dermatoloji Atlası 2. Baskı, Argos, İstanbul. 2004; 630-53.
44. Ferahbaş A. Mikozis fungoides, klinik varyantları ve subtipleri. T Klin JDermatol 2007; 17: 242-51.
45. Latkowksi 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; 1537-58.

46. Kim-James HY. Heffernan MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Curr Probl Dermatol. 2001; 13: 301-40.
47. Kütting B, Metze D, Luger TA, Bonsmann G. Mycosis fungoides presenting as an acquired ichthyosis. J Am Acad Dermatol. 1996 May; 34(5): 887-9.
48. Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C, de Mascarel A, Delaunay M., de Muret A, et al. Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides? French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Arch Dermatol. 1996 Jun; 132(6): 683-7.
49. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K, Bertsch HP, Kind P, Kaudewitz P, et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. J Cutan Pathol. 2001 Nov; 28(10): 525-30.
50. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. Dermatol Clin. 1994 Apr; 12(2): 375-89.
51. Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni L. Mycosis fungoides. Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Feb; 65(2): 172-82.
52. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E Blanco A, Bernadó L, Bordes R, et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. J Am Acad Dermatol. 2002; 47: 168-71.
53. Alsaleh QA, Nanda A, Baker H, Al-Sabah H, Calonje E. Unilesional (segmental) mycosis fungoides presenting in childhood. Pediatr Dermatol. 2004; 21: 558-60.
54. Sirois DA, Miller AS, Harwick RD, Vonderheid EC. Oral manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. A report of 8 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993; 45: 700-5.
55. Wain EM, Setterfield J, Judge MR, Harper JI, Pemberton MN, Russell-Jones R. Mycosis fungoides involving the oral mucosa in a child. Clin Exp Dermatol. 2003; 28: 499-501.
56. Seçkin S, Eruyar AT. Mikozis fungoides tanısında histopatolojik kriterlerin değeri. Turkiye Klinikleri J Dermatol. 2007; 17: 73-8.
57. 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.

58. Dalton JA, Yag-Howard C, Messina JL, Glass LF. Cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol. 1997; 36: 801-9.
59. Panda S. Mycosis fungoides: Current trends in diagnosis and management. Indian J Dermatol. 2007; 52: 5-20.
60. Kazakov DV, Burg G Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; 18: 397-415.
61. Foss FM, Demierre MF. Hematology/ Oncology Clinics of NorthAmerica: Cutaneous Lymphomas, Elsevier, Philedelphia. 2003; 1279-1483.
62. Bergman R, Faclieru D, Sahar D Sander CA, Kerner H, Ben-Aryeh Y, 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.
63. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, 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 Sep 15; 110(6): 1713-22.
64. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Longterm outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol. 2003 Jul; 139(7): 857-66.
65. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol. 1999 Jun; 40(6): 914-24.
66. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ. Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. Histopathology. 1994 May; 24(5): 405-15.
67. Zackheim HS., Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Arch Dermatol. 1998; 134: 949-954.
68. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol Ther. 2003; 16(4): 283-7.
69. Parker S, Bradley B. Treatment of Cutaneous T cell Lymphoma/Mycosis Fungoides Dermatology Nursing. 2006 Dec; 566-575.

70. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. Arch Dermatol. 2003 Feb; 139(2): 165-73.
71. Zackheim HS. Topical Carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. Dermatol Ther. 2003; 16(4): 299-302.
72. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 2002 Mar; 138(3): 325-32.
73. 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.
74. 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.
75. Moseley H, Ferguson J. Photochemotherapy. A reappraisal of its use in dermatology. Drugs. 1989 Nov; 38(5): 822-37.
76. Morison W.L. Phototherapy And Photochemotherapy Of Skin Disease,Taylor Francis Group, Boca Raton. 2005; 185-194.
77. Alper S. Mikozis fungoides tedavisinde algoritmik yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Dermatol. 2004; 14: 86-91.
78. Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R, Gasparro FP, Vowels BR. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. J Invest Dermatol. 1996 Aug; 107(2): 235-42.
79. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Eur J Cancer. 2006 May; 42(8): 1014-30.
80. 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.

81. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottleib SL, Wolfe JT, DeNardo BJ, Macey WH, et al. Treatment of cutaneous Tcell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. Arch Dermatol. 2002 Aug; 138(8:, 1054-60.
82. Mahrle G, Thiele B. Retinoids in cutaneous T cell lymphomas. Dermatologica. 1987; 175: 145-50.
83. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kühl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon - 2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood. 1998 Nov 15; 92(10): 3578-81.
84. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. 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 May; 137(5): 581-93.
85. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma GroupJoint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol. 2003 Dec; 149(6): 1095-1107.
86. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G,et al. A. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood. 2003 Jun 1; 101(11): 4267-72.
87. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. Blood. 2004 Aug 1; 104(3): 655-8.
88. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax- CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma Blood. 2007 Jun 1; 109(11): 4655-62.
89. Lenane P, Powel FC, O'keane C, Dervan PP, O'sullivan D, Bourke E, et al. Mycosis Fungoides – a review of the management of 28 patients and of the recent literature. Int. Journal of Dermatology. 2007; 46:19-26.
90. 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 Mar; 40(3): 418-25.

91. Kaymaz R. Mikozis Fungoidesli hastalarda HLA-DRB1* ve HLA-DQB1* alellerinin sıklığının arastırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul. 2003
92. Tan ES, Tang MB, Tan SH. Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome seen at the National Skin Centre, Singapore, Australas.J Dermatol. 2006 Nov; 47: 248-52.
93. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW,et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. J Am Acad Dermatol. 1995 Aug; 33(2): 234-42.
94. Querfeld C., Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH Jr, Prinz BM.,et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous Tcell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. Arch Dermatol. 2005 Mar; 141(3): 305-11.
95. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. Acta Derm Venereol. 2007; 87(5): 413-7.
96. Diederen PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2003 Feb; 48(2): 215-9.

10. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılı Tekirdağ doğumluyum.

İlkokulu Tekirdağ Hacıilbey İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Tekirdağ Namık Kemal Lisesi'nde okudum. 1999 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime, 2005 yılında Düzce Tıp Fakültesi Dermatoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım.

Eğitim sürem boyunca çeşitli ulusal kongre ve konferanslara katıldım. Bilimsel etkinlik olarak yazarlar içinde ismimin bulunduğu yurt dışı ve yurt içi poster ve makalelerim bulunmaktadır.

11.EKLER

1.Tez Formu

Hasta NO:

ADI SOYADI:

YAŞI:

CİNS:

ÖZGEÇMİŞ:

Meslek

Sistemik hastalık öyküsü

Eş zamanlı deri hastalığı

Lezyonların başlangıç yaşı:

Tanı yaşı:

Başlangıç ile tanı arasındaki süre(ay)

SOYGEÇMİŞ

Ailede Hastalık öyküsü

Tanı anındaki evre

1) IA 2) IB 3)IIA 4)IIB 5)III 6)III 7)IVA
2) LAP
   Deri ile sınırlı mF
   MF ile dermatopatik LAP
   Lenf nodu tutulumu ile birlikte MF
   MF organ tutulumu

İlk tedavi

1) Deriye yönelik tedavi
2) Fototerapi
3) Kombinasyon tedavisi
4) Sistemik ilaç tedavisi
5) Bilinmiyor
6) Tedaviyi kabul etmedi

Tanı sırasındaki klinik tip

1) Yama
2) Plak
3) Poikilodermi
4) Hiperpigmente
5) Folikilotrop
6) Tümör
7) eritrodermi

Başlangıç tedavileri

a) Topikal kortikosteroid
b) Topikal nitrojen Mustard
c) Topikal betakaroten
d) Topikal PUVA
e) PUVA
f) dbUVb
g) UVB
h) PUVA+topikal Steroid
i) RPUVA
j) RePUVA+INFalfa
k) PUVA+INF Alfa
l) PUVA+UVAB
m) Retinoid +INF alfa
n) Bilinmiyor

PUVA TEDAVİSİ

A) Seans sayısı
B) Ortalama doz

PUVA YANETKİLERİ

A)YOK b)Eritem yanma c)Göz şikayetleri

D)Şiddetli eritem yanma E)Şiddetli bulantı kusma

E)Fotoonikoliz

TEDAVİYE YANIT

A) Tam yanıt
B) Kısmı yanıt
C) Yanıtsız
D) Progresyon
E) Yanıt var tedavi altında
F) Takip yok

NÜKS

Süresi(ay)

Şu anki durum

A) Sağ hastalık yok nüks yok
B) Sağ Hastalık var
C) Sağ hastalık var nüks var
D) Diğer nedenlere bağlı ölüm
E) Diğer nedenlere bağlı ölüm
F) Bilinmiyor