

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES OLGULARINDA
DAR BAND UVB VE PUVA’NIN KLİNİK VE
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan Şakir ÇAKMAK

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES OLGULARINDA
DAR BAND UVB VE PUVA’NIN KLİNİK VE
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan Şakir ÇAKMAK

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Evrim YILMAZ

ESKİŞEHİR
2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Hasan Şakir Çakmak’a ait “erken evre mikozis fungoides olgularında PUVA ve dar band UVB’nin klinik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Emine DÜNDAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Çiğdem TOKYOL

Aydın Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye

Yrd. Doç.Dr.Evrin YILMAZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Alparslan BİRDANE

Rektör Yardımcısı

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tıbbi Patoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU'na, tez danışmanım olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Evrim YILMAZ'a, istatistik çalışmalarında bana yardımcı olan Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a teşekkür ederim.



ÖZET

Çakmak, H.Ş Erken evre Mikozis fungoides olgularında PUVA ve dar bant UVB'nin klinik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016. Mikozis fungoides kutanöz T hücreli lenfomaların en yaygın görülen tipidir ve yama, plak ve tümör evresi olarak 3'e ayrılır. MF'in etyolojisi ve patogenezi multifaktöriyeldir. Yıllardır araştırılmasına rağmen MF'in kesin etyopatogenezi hala tam bilinmemektedir. Erken evre MF tedavisinde PUVA ve DB-UVB tedavisi son yıllarda en sık kullanılan tedavi yöntemleri olmasına rağmen, erken evre MF olgularında PUVA ve DB-UVB tedavisi sonrası histopatolojik değişikliklerin değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmadaki amacımız erken evre MF olgularında PUVA ve DB-UVB tedavisinin klinik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmaya PUVA ve DB-UVB tedavisi almış 41 erken evre MF olgusu dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası epidermotropizm, stratum korneum, epidermis, dermal infiltrat, dermal fibrozis, diğer epidermal, dermal ve vasküler değişiklikler gibi histopatolojik özellikler ve tedaviye verilen klinik cevap değerlendirilmiştir. Ayrıca her iki grup için de tedavi sırasındaki yan etkiler kayıt altına alınmıştır. Tedavi sonrası DB-UVB grubundaki 18 olgunun 11'inde (%61.1) ve PUVA grubundaki 23 olgunun 14'ünde (%60.9) tam klinik cevap izlenmiştir. Her iki grupta tedavi sonrasında epidermotropizm kaybı, dermal infiltratta azalma ve diğer dermal ve vasküler değişiklikler açısından anlamlı fark izlenmiştir. Sonuç olarak PUVA ve DB-UVB'nin MF olgularının tedavisinde klinik cevap ve histopatolojik değişiklikler açısından benzer etkileri olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikozis fungoides, DB-UVB, PUVA

ABSTRACT

Çakmak, H.Ş The assessment of clinical and histopathological effects of PUVA and narrow band UVB in early stage Mikozis fungoides cases. Osmangazi University School of Medicine, Department of Pathology Thesis in Medicine, Eskisehir 2016. Mycosis fungoides (MF), the most common form of T-cell lymphoma, is staged as patchy, plaque and tumour forms. There is no clear conclusion related to etiopathogenesis despite vigorous investigations but it is thought to be multifactorial. Although PUVA and Narrow-Band UVB (NB-UVB) are the two most commonly used treatment modalities in the early stages of disease currently, studies comparing both in terms of clinical and histopathologic responses are scarce. The aim of our study is to compare the clinical and histopathologic effects of PUVA and NB-UVB in early stage MF. The study included in 41 early stage MF cases treated with either PUVA or NB-UVB. Both clinical and histopathologic responses such as the persistence of epidermotropism, changes in stratum corneum and epidermis, dermal infiltrates, dermal fibrosis and other dermal and vascular changes were evaluated. Complications during the treatments were also noted. Complete clinical response was seen in 11 of the 18 patients (61.1%) in the NB-UVB group and 14 of the 23 patients (60.9%) in the PUVA group at the end of treatment. The two groups showed significant differences in terms of resolution of epidermotrophism, decrease in dermal infiltrates, and other dermal and vascular changes. As a result, PUVA and NB-UVB have similar clinical and histopathologic effects in the treatment of MF.

Key Words: Mycosis fungoides, NB-UVB, PUVA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Giriş	3
2.2. Embriyoloji	3
2.2.1. Epidermis	3
2.2.2. Dermis	4
2.2.3. Deri Ekleri	4
2.3. Derinin Histolojisi	5
2.3.1. Epidermis	5
2.3.2. Dermoepidermal Bileşke	7
2.3.3. Dermis	7
2.3.4. Subkutan Yağ Doku	8
2.4. Mikozis Fungoides	8
2.4.1. Tanım	8
2.4.2. Epidemiyoloji	10
2.4.3. Etyopatogeneze	11
2.4.4. Klinik	12
2.4.5. Histopatoloji	16
2.4.6. İmmünohistokimya	17
2.4.7. Ayırıcı tanı	18

	Sayfa
2.4.8. Klinik ve Histopatolojik Varyantlar	19
2.4.9. Tedavi	22
2.4.10. Prognoz	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
4.1. Olguların genel özellikleri	29
4.2. Olguların tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik özellikleri	38
4.3. DB-UVB ve PUVA gruplarının tedavi sonrası histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması	45
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark	Arkadaşları
BCNU	Bis-kloroetil-nitrözüre
BT	Bilgisayarlı tomografi
CTCL	Kutanöz T hücreli lenfoma
CTL	Sitotoksik T hücreleri
DB-UVB	Dar bant UVB
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu
FISH	Floresan in situ hibridazasyon
GB-UVB	Geniş bant UVB
H/E	Hematoksilen/eozin
IFN- α	İnterferon-alfa
IFN- γ	İnterferon-gama
MED	Minimal eritem dozu
MF	Mikozis fungoides
MFD	Minimal fototoksik doz
NCAM	Nöral hücre adezyon molekülü
NSE	Nöron spesifik enolaz
PAS	Periyodik asit shift
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PUVA	Psoralen ve UVA fototerapisi
US	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
8-MOP	8-metoksipsoralen

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Olguların gruplara göre dağılımı	29
4.2. DB-UVB grubunun cinsiyet dağılımı	30
4.3. PUVA grubunun cinsiyet dağılımı	30
4.4. DB-UVB öncesi epidermotropizm ve dermal lenfositik infiltrat	54
4.5. DB-UVB sonrası epidermotropizm kaybı ve dermiste tek tük lenfositik hücre infiltrasyonu	54
4.6. Tanı sırasında papiller dermal fibrozis, lenfositik hücre infiltrasyonu ve epidermotropizm	55
4.7. DB-UVB sonrası aynı olguda epidermotropizm kaybı, dermal fibrozis ve infiltratta azalma	55
4.8. PUVA grubunda yer alan bir olguda tedavi öncesi dermiste yoğun lenfositik infiltrat ve epidermiste yer yer lineer dizilim gösteren atipik lenfositler	56
4.9. PUVA sonrası infiltratta azalma ve epidermotropizm kaybı	56
4.10. PUVA öncesinde parakeratoz, epidermiste saçılmış olarak yer alan atipik lenfositler ve yüzeysel dermiste lenfositik hücre infiltrasyonu	57
4.11. PUVA sonrasında parakeratoz kaybı, dermal infiltrat ve epidermotropizmde silinme ve vasküler dilatasyon	57
4.12. PUVA öncesi dermiste dağınık lenfositik hücre infiltrasyonu ve epidermotropizm	58
4.13. PUVA sonrası yanıt alınmayan olguda büyük hücre transformasyonu	58
4.14. PUVA tedavisi sonrası dermiste fibrozis gelişimi	59
4.15. DB-UVB sonrası epidermiste diskeratotik hücre ve atrofi ile dermiste saçılmış olarak melanofajlar	59

Sayfa

4.16. PUVA sonrası parakeratoz ve bazal tabakada vakuoler dejenerasyon

60



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. WHO-EORTC deri lenfomaları klasifikasyonu 2008	10
2.2. Mikozis fungoides'in klinik evrelemesi	14
2.3. Mikozis fungoides ve sezary sendromunun TNMB evrelemesi	15
4.1. Gruplara göre yaş dağılımı	31
4.2. Gruplar ve evre ilişkisi	31
4.3. Gruplara göre cilt tipi dağılımı	32
4.4. Gruplara göre tedavi seans sayısı dağılımı	32
4.5. Gruplara göre klinik cevap dağılımı	33
4.6. Gruplara göre evre-klinik cevap ilişkisi dağılımı	34
4.7. Gruplara göre tam klinik cevap alınan olguların ortalama seans sayısı ve kümülatif doz miktarı	34
4.8. Gruplara göre yan etki dağılımı	35
4.9. DB-UVB grubunun genel özellikleri	36
4.10. PUVA grubunun genel özellikleri	37
4.11. DB-UVB grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması	43
4.12. PUVA grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması	44
4.13. DB-UVB ve PUVA tedavileri sonrasında epidermotropizm varlığı	45
4.14. DB-UVB grubunun klinik cevap epidermotropizm ilişkisi	46
4.15. PUVA grubunun klinik cevap epidermotropizm ilişkisi	46
4.16. Gruplara göre epidermal değişiklikler	47
4.17. Gruplara göre stratum korneumda gözlenen değişiklikler	48

	Sayfa
4.18. Gruplara göre infiltrat yoğunluğu durumu	49
4.19. Gruplara göre dermal fibrozis derecesi	50
4.20. Gruplara göre diğer epidermal değişiklikler	51
4.21. Gruplara göre diğer dermal değişiklikler	52
4.22. Gruplara göre vasküler değişiklikler	53
5.1. DB-UVB ile tedavi edilmiş MF olgularına ait daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması	63
5.2. PUVA ile tedavi edilmiş MF olgularına ait daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması	64
5.3. DB-UVB ve PUVA ile tedavi edilmiş MF olgularına ait daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması	64

1.GİRİŞ

Kutanöz T hücreli lenfomalar (CTCL) malign T lenfositlerin ciltte proliferasyonu ile karakterize heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubudur (1-3). Mikozis fungoides (MF)'in dünya genelindeki insidansı yaklaşık olarak milyonda 6-7 olmakla birlikte, CTCL'lerin en yaygın görülen tipidir ve bu grup tümörlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (2, 3). MF ilk defa Fransız dermatolog Alibert tarafından 1806'da tanımlanmıştır (3). MF'in yama, plak ve tümör fazı olmak üzere üç klasik fazı vardır (3, 4).

Pekçok çalışmaya rağmen MF'in etyolojisi hala tam bilinmemektedir. Bazı olgularda genetik bir predispozisyon rol oynayabilir. İsrailli Yahudilerde yapılan bir çalışmada HLA DQB1*03 allelinde belirgin artmış bir sıklık saptanmıştır. Diğer taraftan pek çok antijene uzun süreli maruziyet, kronik cilt hastalıkları ve viral enfeksiyonlar ile ilişkisi de savunulan diğer faktörlerdir. Yakın dönemde halojenize hidrokarbonlara maruziyet hastalık gelişimi için daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur. CMV seropozitivitesi MF'li olgularda yüksek sıklıkta saptanmıştır. Bu, virüsün patogeneizde bir rolü olduğunu düşündürmüş ancak bu sonuçlar henüz doğrulanmamıştır. Ayrıca *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonu ve EBV ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (3).

MF genel olarak erken evre (evre IA,IB ve IIA) ve ileri evre (evre IIB, III ve IV) olmak üzere ikiye ayrılır. Erken evre MF olgularında iç organ tutulumu gözlenmez. Eritemli, pullu yamalar ve infiltratif plaklar izlenir ve cilde yönelik tedavilere cevabı gayet iyidir (5).

MF olgularında tedavi hastalığın evresine, kutanöz ve/veya ekstrakutanöz belirtilerin yaygınlığına ve daha önce uygulanan tedavi yöntemlerine göre değişiklik gösterir (3). MF tedavisinde geniş bant UVB (GB-UVB), dar bant UVB (DB-UVB), psoralen ile beraber olan UVA fotokemoterapisi (PUVA), topikal kortikosteroidler, topikal ve sistemik kemoterapiler, interferon- α (IFN- α), retinoidler ve total cilt elektron-beam radyasyon tedavisi kullanılır (6).

MF olgularında DB-UVB tedavisi ilk olarak Van Weelden ve ark. (7) tarafından 1984 yılında Philips TL 01 floresan lambaları adıyla üretilmiş olan ve 311-313 nm’de pik yapan DB-UVB lambaları ile kullanılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda DB-UVB fototerapisi erken evre MF’te ilk düşünülen tedavilerin başındadır (8-12). DB-UVB fototerapisi PUVA fotokemoterapisi ile kıyasladığında aynı etkiye sahip olmakla birlikte daha az yan etki içerdiği de izlenmiştir (7).

MF tedavisinde PUVA ise ilk olarak Gilchrest ve ark. (13) tarafından 1976 yılında uygulanmıştır. PUVA fotokemoterapisinde en sık kullanılan psoralen, 8-metoksipsoralendir (8-MOP). PUVA tedavisi erken evre MF olgularında sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Erken evre MF vakalarında %80-90 tam yanıt oranları görülmüştür. Olgularda remisyonu uzatmak için bazen 2-4 hafta süren idame PUVA tedavisi verilebilir (13).

Çalışmamızda erken evre MF olgularında PUVA ve DB-UVB’nin klinik ve histopatolojik etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca iki tedavinin birbirlerine üstünlüğünün olup olmadığı değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş

Cilt toplam vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur ve vücudun en büyük organı sayılır. Cilt üç tabakadan meydana gelir: Epidermis, dermis ve subkutan yağ doku. Cildin fonksiyonları son derece farklıdır. İmmunolojik bir organ gibi dışarıdan gelen fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanlara karşı mekanik bariyer görevi görür. Bunun dışında vücut sıcaklığının ve elektrolit dengesinin düzenlenmesine de katılır (14).

2.2. Embriyoloji

2.2.1. Epidermis

Embriyolojik olarak epidermis ve ekleri ektodermden köken alır. Başlangıçta, embriyo tek katlı ektodermal hücreler ile kaplıdır. Gelişimin 6-8. haftaları arasında bazal tabaka ve periderm olarak ikiye ayrılır. 20-23. haftalar arasında üst stratumda keratinizasyon oluşur ve periderm hücreleri dökülür. Üçüncü trimestr sonunda dermoepidermal bileşke ve komponentleri yapısal olarak matür cilt dokusuna benzer. Bu şekilde neonatal epidermisi dördüncü ayda tam olarak gelişir (14).

Epidermisteki hücrelerin %90-95'ini keratinositler oluşturur. Kalan epidermal hücreler ise melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleridir. Melanositlerin prekürsör hücreleri önce dermisteki nöral yarığa ve daha sonra da epidermise göç ederler ve gelişimin ilk üç ayında melanositlere farklılaşırlar. Yapısal olarak, fetal epidermisdeki melanositler içerisindeki belirgin melanozomlar gelişimin 8-10. haftalarında görülür (14).

Langerhans hücreleri, kemik iliğindeki CD34 pozitif hematopoetik prekürsör hücrelerden gelişir. Sitoplazmalarındaki Birbeck granülleri 10. haftada görülür. CD1a ekspresyonu ise 12-13. haftada izlenir (14).

Merkel hücreleri, 8-10. haftalar arası epidermiste izlenir. Merkel hücrelerinin orjini tartışmalıdır. Epidermisteki Merkel hücreleri ilk başta çok sayıdadır ve gelişim haftaları ilerledikçe sayıları azalır (14).

2.2.2. Dermis

Dermis, yüzeyel ektodermin altında olan primitif mezodermden gelişir. Papiller ve retiküler dermis intrauterin 15.haftada belirgin olmaya başlar. Breathnach 6-14 haftalık embriyoda üç tip hücre tanımlamıştır. Tip I hücreler uzun ince çıkıntıları olan stellat-dendritik hücrelerdir. Bu hücreler primitif mezenkimal hücreler arasında en çok sayıda olan hücrelerdir ve endotelial hücreler ile perisitleri oluştururlar. Tip II hücreler daha az hücreyel çıkıntıya sahiptir, nükleusları yuvarlaktır ve sitoplazmalarında geniş vakuoller izlenir. Bu hücreler yolk-sac orijinli fagositik makrofajlar olarak sınıflanır. Tip III hücreler çok sayıda vezikül içerir, bazıları granül sekrete eden hücre tipinde internal içeriğe sahiptir. Bu hücreler melanoblastlar, mast hücrelerinin prekürsörleri veya nöroaksonlar ile ilişkili olan Schwann hücreleri olabilirler (14).

Fibroblastlar 14-21. gelişim haftaları arasında çok sayıda ve aktiftir. Fibroblastlar, bol miktarda endoplazmik retikulum içeren elonge iğsi hücreler şeklinde izlenirler. Bu hücreler dermisin ana hücreleridir ve tüm lif tiplerini ve zemin maddesini sentezlerler (14).

2.2.3. Deri Ekleri

Deri eklerinin epitelyal hücrelerinin çoğu foliküler epitelyal kök hücrelerinden köken alır. 10 haftalık embriyoda gelişen dermisteki mezenkimal hücre grubu tomurcuklanan bazal hücre grubunun altında toplanır. Bu epidermal hücreler hem dermise doğru hem de epidermise doğru gelişir ve saç kanalını oluşturur. İlk saçlar, gelişimin üçüncü ayının sonunda lanugo olarak kaş ve üst dudakta ortaya çıkar. Lanugo doğuma yakın dökülür. Gelişen kıl follikülü sebase ve apokrin bezleri oluşturur (14).

Sebase bezler 13-15. gelişim haftasında, apokrin bezler ise gelişimin 5-6. ayında kıl foliküllerinin dış sinir kılıfından epitelyal tomurcuklanma şeklinde gelişirler. Ekrin ter bezleri ise kıl foliküllerinden bağımsız şekilde fetal epidermisten köken alır (14).

2.3. Derinin Histolojisi

2.3.1. Epidermis

Cilt üç yapıdan oluşur: epidermis, dermis ve subkutan yağ doku (15). Epidermiste keratinositler, melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri bulunur (14). Bazaldan yüzeye doğru dört tabakaya ayrılır (15):

1-Stratum bazale

2-Stratum spinozum

3-Stratum granulozum

4-Stratum korneum

Stratum Bazale

Stratum bazale minimal sitoplazma içeren kuboidal ve kolumnar hücrelerden oluşur ve epiderminin yenilenmesi için gerekli olan proliferatif hücreleri içerir (15). Bazal hücreler keratinositlerden köken alan mitotik olarak aktif hücrelerdir. Bu tabakadaki nükleuslar oval veya yuvarlaktır, kaba kromatin ve belirsiz nükleolusa sahiptirler (14). Bazal hücreler epiderminin bazal membranına tutunmuştur (15).

Stratum Spinozum

Bu tabaka 5-10 sıralı hücrelerden oluşur ve bu hücreler bazal hücrelerden daha büyük olan keratinositlerdir (14). Stratum spinozumda bol eozinofilik sitoplazma, ovoid nükleus ve intersellüler köprüler izlenir. Bu tabakadaki keratinositlerin birçoğunda saçılmış halde bulunan melanin pigmenti ultraviyole ışınların zararlı etkilerine karşı koruyuculuk sağlar (15).

Stratum Granulozum

Stratum granulozum, ismini yassı keratinositler içerisinde bulunan bazofilik keratohyalin granüllerden alır (15). Bu tabaka cilt yüzeyine paralel uzanan 1-3 sıralı

yassı hücre tabakasından oluşur. Granüler tabaka bu tabakadaki otolitik işlemler için gerekli olan lizozomal enzimlerden zengindir (14).

Stratum Korneum

Stratum korneum epidermisin en dıştaki tabakasıdır (15). Bu tabaka çok sayıda eozinofilik keratinositten oluşur ve nukleus ile sitoplazmik organel içermez. Bu hücreler sonunda cildin yüzeyinden dökülürler. Keratinizasyon yaklaşık 20-45 gün arası sürer (14). Avuç içi ve ayak tabanı gibi kalın cilde sahip akrall yüzeylerde stratum korneum ve stratum granülozum tabakaları arasında ince bir stratum lusidum tabakası izlenir (15).

Diğer Hücreler

Melanositler bazal zonda yer alan nöral krestten kaynaklanan dendritik hücrelerdir (14, 15). Hematoksilen/eozin (H/E) kesitlerde melanositler berrak bir boşluk ile çevrili elonge veya ovoid nükleuslardan oluşurlar. Bu hücreler genelde bazal keratinositlerden daha küçük görünürler (15). Melanositlerin temel görevi melanin pigment üretimidir (14, 15). Normal ciltteki melanosit sayısı tüm ırklar arasında eşittir ve her 4-10 bazal keratinosite 1 melanosit düşer. Bu nedenle cilt rengini melanosit sayısı değil, hem keratinosit hem de melanositlerin içerisinde bulunan melanozomların sayı ve boyutu belirler (14).

Langerhans hücreleri ilk olarak 1868 yılında Paul Langerhans tarafından tanımlanmıştır (14). Langerhans hücreleri stratum spinozumdaki keratinositlerin içerisinde dağınık halde bulunan antijen sunan dendritik hücrelerdir (15). Melanositler gibi bu hücreler de rutin kesitlerde kolayca görülemez. Bu hücreleri tanımlamak için CD1a immünohistokimyasal belirleyicisi kullanılır (14, 15).

Merkel hücreleri ilk olarak F. S. Merkel tarafından 1875 yılında tanımlanmıştır. Epidermisteki bazal hücre tabakasında saçılmış halde bulunurlar. Merkel hücreleri parmak, dudak ve oral kavite gibi yerlerde daha fazla bulunur (14). Merkel hücreleri rutin H/E kesitlerde belirgin değildir (14, 15). İmmünohistokimyasal olarak nöron spesifik enolaz (NSE), kromogranin, sinaptofizin, nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) ve çeşitli nöropeptidleri eksprese ederler (14).

2.3.2. Dermoepidermal Bileşke

Epiderminin alt kısmı ile derminin üst kısmı arasında kompleks makromoleküllerden oluşan bazal membran zonu yer alır. Bu bölgede glikoproteinler çoğunluktadır ve histolojik olarak Periyodik asit shift (PAS) histokimyasal boyası ile görülebilir. Elektron mikroskobu ile yapısal olarak incelendiğinde dansitesi daha düşük olan lamina lusida ve dansitesi daha yüksek olan lamina densa olarak ikiye ayrıldığı görülür (2).

2.3.3. Dermis

Dermis, kollajen ve elastik liflerden oluşan; adneksial yapılar, kan damarları ve sinirleri içeren bağ dokusudur. Papiller ve retiküler dermis olmak üzere ikiye ayrılır (14, 16). Papiller dermis kan damarları ve sinir sonlanmaları açısından zengindir. Papiller dermis içerisindeki kollajen lifler ince ve sıklıkla vertikal yerleşimlidir. Retiküler dermis de ise dermal kollajen geniş ve kalın liflerden oluşur. Yüzey epiteline paraleldir. Elastik lifler esneklik sağlar. Elastik lifler normal cildin minör bir komponentidir ve yaklaşık olarak derminin %2-4'ünü oluşturur (2).

Deri Ekleri

Deri ekleri kıllar, yağ bezleri ve ter bezlerinden oluşur. Kıl foliküllerinin gelişimi foliküler bulbusun içerisindeki kök hücrelerin yüksek derecede proliferasyonu ile oluşur. Kıl foliküllerinin gelişim döngüsü, büyüme fazı olan anagen, regresyon fazı olan katagen ve dinlenme fazı olan telogenden oluşur (2).

Sebase bezler lipid içeren çok sayıda lobülde oluşur ve genellikle kıl folikülleri ile bağlantılıdır. Her lobülde kuboidal veya yassı bazofilik germinatif hücrelerden oluşan bir dış tabaka bulunur. Sekresyonlar sebase duktus içerisine drene olur. Bu duktus ise keratinize stratifiye skuamöz epitel ile döşelidir ve eksternal sinir kılıfı ile devam eder. Sebase bezler holokrin glandlardır, çünkü bunların sekresyonları tüm hücrelerin salınımı ile olan asinusun komplet dejenerasyonuna bağlıdır ve lipid içerik sebum halini alır (2).

Ter bezleri ekrin ve apokrin olmak üzere ikiye ayrılır. Ekrin ter bezlerinin temel görevi termoregülasyondur. Hemen hemen tüm vücut yüzeylerinde bulunur (2). Ekrin ter bezleri üç kısımdan oluşur: İntraepidermal duktus, intradermal duktus ve sekretuar kısım (17).

Apokrin ter bezleri tübüler bezlerdir ve sekretuar hücreleri çeşitli evrelerden geçer (17). Düşük sekretuar aktiviteye sahiptir ve termoregülasyonda önemli bir rolü yoktur. Apokrin glandlar genel olarak anogenital ve aksiller bölge olmak üzere eksternal meatus, göz kapağı ve areolada bulunur (2).

Derinin Kan Damarları ve Lenfatikleri

Cilt dokusunun kan akışı iskelet kası ve subkutan yağ doku içerisindeki damarlardan karşılanır. Dermal papilla vasküler açıdan zengin, epidermis içerisinde herhangi bir kapiller damar yoktur. Epidermis beslenmesini difüzyon yolu ile sağlar (2).

Dermis vasküler pleksuslar ile ilişkili olan yaygın bir lenfatik sisteme sahiptir (2). Dermal lenfatikler, kan damarları gibi iyi gelişmiş duvarlara sahip olmadıkları için sıklıkla kolay fark edilmezler (17). Lenfatiklerin tümör yayılımındaki rolü dışında sıvı, hücre ve makromoleküller gibi günlük atıkları uzaklaştırmada önemli görevleri vardır (2).

2.3.4. Subkutan Yağ Doku

Subkutan yağ doku vasküler fibröz septalar ile lobüllere ayrılmıştır ve yağ hücreleri büyük yağ globüllerine sahiptir. Bu globüller sitoplazma ve çekirdeği hücre membranına doğru baskı uygular. Adipositler geniştir ve yaklaşık olarak 100µm boyutundadır. Sitoplazmaları ise çok sayıda mitokondri içerir. Endoplazmik retikulum belirgindir ve golgi cisimciği dikkat çekicidir (2).

2.4. Mikozis Fungoides

2.4.1. Tanım

Kutanöz lenfomaların tanısı ve klasifikasyonu dermatopatolojinin en zor alanlarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Kanseri Araştırma ve

Tedavisi Organizasyonu'nun (EORTC) ilk kez 2005 yılında yaptığı kutanöz lenfoma klasifikasyonu 2008 yılında revize edilmiştir (18). Bu klasifikasyon Tablo 2.1'de verilmiştir.

Bu iki klasifikasyon histolojik, klinik, immünolojik ve sitogenetik özelliklere dayanmaktadır. Ciltte primer kutanöz lenfoma tanımlaması, tanı esnasında ekstrakutanöz hastalık kanıtı olmamasını gerektirir. Ancak bu kriter uygulanırken problemler ile karşılaşılabilir. Çünkü bazı primer kutanöz lenfomalar (örneğin Sezary sendromu ve erişkin T hücreli lösemi, lenfomalar gibi) başlangıçta sistemik yayılımla ilişkili olabilirler (18).

Lenfoma teşhisinde son yaklaşımlar hücre fenotipi, proliferasyonun klonalitesi ve sitogenetik özelliklerin belirlenmesini içerir. Çoğu laboratuvarında immünohistokimyasal, in situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) teknolojisi ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri teşhiste kullanılır (18).

Kutanöz lenfoid infiltratta B veya T hücrelerinin klonalitesinin belirlenmesi önemlidir. Ancak lenfosit klonalitesinin maligniteye eşdeğer olmadığı sıklıkla belirtilmektedir. Monoklonal popülasyon gösteren atipik lenfoid infiltratların takibinde bazı olgularda aşikar lenfomaya progresyon gösterilmiştir. Bu nedenle uzun dönem takip gereklidir (18).

Kutanöz T hücreli lenfomalar (CTCL) malign T lenfositlerin ciltte proliferasyonu ile karakterize heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubudur (1-3). MF nadir olmakla birlikte CTCL'lerin en yaygın görülen tipidir ve bütün primer kutanöz lenfomaların yaklaşık olarak %50'sini oluşturur (2). MF küçük-orta boyutlu T lenfositlerin epidermotropik infiltratı ile karakterizedir (18). İlk kez 1806 yılında Fransız dermatolog Alibert tarafından tanımlanmıştır (3). MF'in üç klasik fazı vardır: Yama, plak ve tümör fazı (3, 4).

Tablo 2.1. WHO-EORTC deri lenfomaları klasifikasyonu 2008 (18)

<u>Kutanöz T hücreli ve NK hücreli lenfomalar</u> Mikozis fungoides ve subtipleri • Folikülotropik MF • Pagetoid retikülozis • Granümatöz gevşek cilt Sezary sendromu Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar • Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma • Lenfomatoid papulozis Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma Primer kutanöz periferel T hücreli lenfoma, sınıflanamayan Periferel T hücreli lenfoma subtipleri • Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma • Kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma • Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma • Primer kutanöz folliküler yardımcı T hücreli lenfoma Esktranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip • Hydroa vacciniforme benzeri lenfoma (varyant) Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma <u>Kutanöz B hücreli lenfoma</u> Primer kutanöz marjinal zon B hücreli lenfoma Primer kutanöz foliküler center hücreli lenfoma Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, diğerleri • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma • Plazmablastik lenfoma • T hücreli/histiosit-zengin B hücreli lenfoma • Lenfomatoid granülomatozis <u>Prekürsör hematolojik neoplazi</u> Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi	<u>Cildi tutabilen diğer T/NK hücreli lenfomalar</u> Prekürsör T-lenfoblastik lenfoma/lösemi T hücreli prolenfositik lösemi Anjiomünoblastik T hücreli lenfoma Primer sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma İntravasküler T ve NK hücreli lenfoma Agresif NK hücreli lösemi Diğer T/NK hücreli lenfomalar ve lösemiler <u>Cildi tutabilen diğer B hücreli lenfomalar</u> Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma Mantle hücreli lenfoma Primer effüzyon lenfoma Lenfoplazmasitik lenfoma/Waldenström makroglobülinemisi Burkitt ve Burkitt benzeri lenfoma Plazmasitoma ve sekonder myeloma <u>Diğer lenfomalar</u> Hodgkin lenfoma <u>Lösemilerin kutanöz infiltratı</u> Myeloid lösemiler, myeloproliferatif hastalıklar ve myelodisplastik sendromlar <u>Primer lenfomayı taklit eden lenfoid hiperplaziler</u> B hücreli lenfoma benzeri lenfoid hiperplazi Lenfomatoid ilaç reaksiyonları CD30+ lenfoproliferatif hastalıklara benzeyen reaksiyonlar Psödolenfomatöz folikülitis Jessner'in lenfositik infiltratı Akral psödolenfomatöz anjiokeratoma HIV/AIDS'de izlenen kutanöz CD8+ T hücre infiltratları <u>Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıklarda olan kutanöz infiltratlar</u> <u>İmmünsüpresyon ile ilişkili diğer lenfoproliferatif hastalıklar</u> Metotreksat ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar HIV/AIDS'de izlenen kutanöz infiltratlar
--	--

2.4.2. Epidemiyoloji

Hastalığın dünya genelindeki insidansı yaklaşık olarak milyonda 6-7'dir ve son yıllarda düzenli olarak artış göstermektedir. İnsidanstaki bu artış gerçek bir artıştan ziyade tanı yöntemlerinin iyileşmesinden (özellikle erken lezyonlarda)

kaynaklanmaktadır (3). MF erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Genellikle erişkinleri etkiler ama gençlerde ve nadiren de çocuklarda görülebilir (19).

2.4.3. Etyopatogenezi

MF'in etyolojisi ve patogenezi multifaktöriyeldir. Yıllardır araştırılmasına rağmen MF'in kesin etyopatogenezi hala tam bilinmemektedir. Bazı vakalarda genetik eğilim rol oynayabilir ve hastalığın ailesel olduğu durumlar görülmüştür. Yapılan birçok çalışmada çeşitli insan lökosit antijen (HLA) tipleri MF ile ilişkilendirilmiştir. HLA-B8 ile HLA-AW9 artmış sıklıkta bulunmuştur (2). Ashkenazi Yahudilerinde yapılmış olan bir çalışmanın HLA DQBI*03 ve HLA-DRB1*11 ile önemli ölçüde allel frekansı göstermesi genetik faktörlerin hastalığın etyolojisinde bir rolü olabileceğini akla getirmiştir (2, 3).

Hastalığın, çeşitli allerjenlere uzun süre maruz kalınması, çevresel ajanlara maruziyet, kronik cilt hastalıkları ve viral enfeksiyonlarla olan ilişkisi savunulmuştur (3). Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda cam, çömlek ve seramik işçileri gibi meslek gruplarında artmış MF riski olduğu gösterilmiş ve aromatik ve/veya halojen hidrokarbonlar ile pestisitlere maruziyetin de patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (2).

MF'teki neoplastik hücreler CCR4 ve CCR10 gibi sitokin reseptörlerini ekprese ederler. CCL17 ve CCL22, CCR4 için ligand işlevi görür ve MF'li olguların cilt lezyonlarında yüksek seviyede bulunur. Bu türlü kemokin etkileşimleri cilt lezyonlarının başlaması ve devam etmesi için önemlidir ve malign hücrelerin epidermiste lokalize olma eğilimindeki artışı açıklayabilir (2).

MF'te tümör süpresör ve apoptoz ile ilişkili genlerde değişiklikler gözlenmiştir. Plak evresinden tümör evresine progresyonda p15, p16, Nav3, PTEN ve p53'ün mutasyonlar nedeniyle bastırılması veya allelik kayba uğraması ilişkili bulunmuştur (2). MF solid organ transplantasyonu yapılan bazı olgularda gözlenmiştir ve bu durum immünsüpresyonun hastalığın gelişimine katkısı olabileceğini düşündürmüştür (3).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar CD8+ sitotoksik T hücrelerinin (CTL) MF'teki antitümöral yanıt aşamasında önemli bir rol üstlendiğini göstermiştir. Dermal infiltrattaki yüksek CD8+ CTL yüzdesi ile sağ kalımın artması arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Bu CD8+ T hücreleri antitümöral etkilerini, hem direkt sitotoksik etki, hem de özellikle interferon-gama (IFN- γ) olmak üzere sitokin üretimi yoluyla göstermektedir (20).

CMV seropozitivitesi MF'li olgularda yüksek sıklıkta saptanmıştır. Bu virüsün patogeneizde bir rolü olduğunu düşündürmüştü ancak bu sonuçlar henüz doğrulanmamıştır. *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonu ve EBV ile ilişkili olabileceği de savunulmuştur (3).

2.4.4. Klinik

Genellikle erişkin dönemde gelişir. Belirgin erkek predominansı vardır. Lezyonlar gövde alt kesiminde ve uylukta, kadınlarda memede olmaya eğilimlidir. İleri evrelerde tüm vücut etkilenir. MF yıllar veya dekadlar süren yavaş progresyon gösterir (18).

MF lezyonları klinik olarak yama, plak ve tümör olarak sınıflanır. Kaşıntı sık ve belirgin bir semptomdur (3). Bu lezyonlar, pembe-ten rengi, hiperpigmente veya hipopigmente olabilir ve oval-yuvarlak veya annüler morfolojiye sahip olabilir (19). Evre I hastalık cilde sınırlıdır ve sadece yamalarla karakterizedir. Sağkalım bu olgularda oldukça uzundur ve agresif olmayan tedaviler uygulanmalıdır. Evre II olgularda da hastalık cilde sınırlıdır. Morfolojik olarak plaklar, tümör, eritroderma veya histopatolojik olarak büyük hücre transformasyonu görülebilir. Bu olgularda gidiş ilerleyicidir ve tedavi daha agresif olmalıdır. Evre III olgular ekstrakutanöz hastalığa sahiptirler ve bunlara agresif tedavi seçenekleri uygulanmalıdır (3). MF genel olarak erken evre (evre IA, IB ve IIA) ve ileri evre (evre IIB, III ve IV) olmak üzere ikiye ayrılır (5). Tablo 2.2'de MF olguları için klinik evreleme sistemi özetlenmiştir. Tablo 2.3'de Mikozis fungoides ve Sezary sendromunun TNMB evrelemesi verilmiştir.

Erken MF'te (yama evresi) evreleme çalışmaları gerekli değildir ve sadece klinik inceleme (tutulum olan vücut yüzeyinin yüzdesi ve yüzeysel lenf nodlarının

incelemesi) yapılır. Plak, tümör veya eritroderması olan olgular ekstrakutanöz tutulum açısından (laboratuvar incelemeleri, lenf nodlarının ultrasonografisi (US), göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelenmesi, kemik iliği biyopsisi, periferik kan incelemesi ile) araştırılmalıdır (3).

Yama Evresi

MF'in yama lezyonları farklı şekillerde geniş, eritematöz, ince kabuklu lezyonlarla karakterizedir ve kalça ile güneş görmeyen bölgeleri tutma eğilimindedir (3). Aksiller/periaksiller ve gövde lezyonları da sıktır (19). Elastik liflerin kaybı ve epidermin atrofisi lezyonların tipik buruşuk görüntüsünü verir ve bu lezyonları tanımlamak için 'parşömen kağıdı benzeri' veya 'sigara kağıdı benzeri' gibi tanımlamalar kullanılır (3).

MF'in yama lezyonlarının çok sayıda klinik varyantları tanımlanmıştır. Hipopigmente MF tipik olarak koyu ciltli olgularda görülür. Ayrıca çocuk ve adolesanlarda da olan sık bir bulgudur. Bu pitriazis alba, vitiligo ve hipopigmentasyonun diğer sebeplerinden ayırt edilmelidir (19).

Plak Evresi

MF'in plak lezyonları, infiltrate, kabuklu, kırmızı-kahverengi lezyonlarla karakterizedir. Tipik yamalar plaklara bitişik veya vücudun diğer bölgelerinde gözlenir. MF'in plak lezyonları hastalığın flat tümörlerinden ayırt edilmelidir. Flat ve infiltrate lezyonlardan histopatolojik inceleme ve lezyonların tam klasifikasyonu için biyopsi alınmalıdır (3).

Tümör Evresi

MF'in tümör evresinde genellikle yama, plak ve tümör kombinasyonu bulunur. Ama diğer lezyonların yokluğunda da tek başına görülebilir. Tümörler soliter veya daha sıklıkla lokalize veya yaygın olabilir. Ülserasyon sıktır. Başarılı bir tedavi sonrası tam iyileşme gösteren tümör evresindeki MF olgularında yama, plak ve tümör şeklinde relaps olabilir. Hatta, hastalığın yama lezyonları relapsın sıklıkla ilk işaretidir (3).

Ekstrakutanöz Tutulum

Lenf nodları, akciğer, dalak ve karaciğer MF’te ekstrakutanöz tutulumun en sık olduğu yerlerdir ama spesifik lezyonlar bütün organlarda gelişebilir. Lenf nodu tutulumunu histopatolojik olarak dermatopatik lenfadenopatiden ayırt etmek zor olabilir ve histopatolojik özelliklerine bakılmaksızın büyümüş lenf nodunun kötü prognostik işaret göstergesi olduğu da düşünülmektedir (3).

Tablo 2.2. Mikozis fungoides’in klinik evrelemesi (3)

Evre IA	Yamalar (vücut yüzeyinin < %10)
Evre IB	Yamalar (vücut yüzeyinin > %10)
Evre IIA	Plaklar
Evre IIB	Tümör
Evre IIC	Eritroderma
Evre IID	Büyük hücre morfolojisi
Evre III	Lenf nodu tutulumu ve/veya visseral yayılım

Tablo 2.3. Mikozis fungoides ve Sezary sendromunun TNMB evrelemesi (21)

Mikozis fungoides ve Sezary sendromu için klinik evreleme sistemi	
T(Deri)	
T1:	Toplam deri yüzeyinin <%10 kaplayan sınırlı yamalar, papül ve/veya plaklar
T2:	Toplam deri yüzeyinin ≥%10 kaplayan yamalar, papüller veya plaklar
T3:	≥ 1 cm tümör
T4:	Tüm vücut yüzeyinin ≥%80 kaplayan birbirleri ile birleşen eritem
N(Lenf nodu)	
N0:	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu yok
N1:	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu; histopatoloji Dutch grade 1 veya NCI LN0-2
N1a:	Klon negatif
N1b:	Klon pozitif
N2:	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu; histopatoloji Dutch grade 2 veya NCI LN3
N2a:	Klon negatif
N2b:	Klon pozitif
N3:	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu; histopatoloji Dutch grade 3-4 veya NCI LN4, klon pozitif veya negatif
Nx:	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu, histolojik doğrulama yok
M(Visseral organlar)	
M0:	Visseral organ tutulumu yok
M1:	Visseral organ tutulumu var
B(Periferik kan tutulumu)	
B0:	Kayda değer kan tutulumu yok: Periferik kandaki lenfositlerin ≤%5 atipik Sezary hücresi
B0a:	Klon negatif
B0b:	Klon pozitif
B1:	Kanda düşük tümör yükü: Periferik kandaki lenfositlerin >%5 atipik Sezary hücresi ama B2 kriterlerini taşımayan
B1a:	Klon negatif
B1b:	Klon pozitif
B2:	Kanda yüksek tümör yükü: ≥1000/μl Sezary hücresi ile birlikte pozitif klon
Klinik evre	
IA:	T1, N0, M0, B0-1
IB :	T2, N0, M0, B0-1
IIA:	T1-2, N1-2, M0, B0-1
IIB:	T3, N0-2, M0, B0-1
IIIA:	T4, N0-2, M0, B0
IIIB:	T4, N0-2, M0, B1
IVA1:	T1-4, N0-2, M0, B2
IVA2:	T1-4, N3, M0, B0-2
IVB:	T1-4, N0-3, M1, B0-2

2.4.5. Histopatoloji

MF, küçük-orta boyutlu pleomorfik T lenfositlerin proliferasyonu ile karakterize bir CTCL'dir (3). EORTC, orta-büyük boyutlu serebriform lenfositlerin epidermiste veya dermiste kümeler halinde olmasını tek bağımsız tanısal özellik olarak belirtmiştir (22). Lenfositik atipinin dışında, Naraghi ve ark. (23) Pautrier mikroabselerini, halolu lenfositleri ve epidermotropizmi MF'in ayırt edici özellikleri olarak belirtmişlerdir. Pautrier mikroabsesi ise yıllardır hastalığın belirtici olarak düşünülse de MF'in erken yama lezyonlarının sadece az bir kısmında görülür ve daha ileri lezyonlarda görülmeyebilir (3).

Erken MF'in histopatolojik özellikleri genellikle çözümü zor ve kolayca gözden kaçırılabilir şekildedir ve tanıya varmak için çok sayıda biyopsi alınması gereklidir (2,18). Epidermis normal kalınlıkta, hafif akantotik veya daha az olarak atrofik olabilir. Sıklıkla fokal parakeratoz ile beraber hafif hiperkeratoz izlenir. Epidermis içerisinde her biri halo ile çevrili az miktarda atipik lenfoid hücre bulunur ama çok erken lezyonlarda bazen bu özellik görülmeyebilir. Epidermisin bazal tabakası boyunca lenfositlerin dizilimi tanısaldır (2).

MF'in erken lezyonları olguların çoğunda genişlemiş papiller dermiste yama şeklinde likenoid veya bant benzeri infiltrat şeklinde kendini gösterir. Epidermisin psöriaziform hiperplazisi izlenebilir ama çoğu vakada epidermis normaldir (3).

Erken MF tanısı için faydalı bir ipucu dermal papillada lenfosit agregatının varlığıdır. İyi gelişmiş lezyonlarda daha yoğun bant benzeri lenfositik infiltrat ile birlikte olan papiller dermal kollajen fibroplazisi vardır (19).

İnfiltratta küçük lenfositler çoğunluktadır ve atipik hücreler sadece çok az gözlenebilir. Atipik lenfositler kıvrıntılı ve hiperkromatik nükleus ile karakterizedir. Bazen lenfositler perinükleer halo ile çevrilidir (19). Soliter lenfositlerin epidermotropizmi genellikle bulunur ama Pautrier'in mikroabsesi nadirdir. Önemli tanısal ipuçları, nükleusları üst dermisteki lenfositlerin nükleuslarından hafifçe büyük olan epidermotropik lenfositlerin varlığı ve/veya epidermisin bazal tabakası boyunca sıralanmış lenfositlerin varlığıdır. Papiller dermiste kalın kollajen demetleri ile karakterize olan belirgin fibrozis ve bant tarzında yama şeklinde likenoid lenfosit infiltrasyonu gözlenir. Dermal ödem genellikle bulunmaz (3).

MF'in erken fazındaki olağan dışı histopatolojik paternleri; perivasküler yüzeyel infiltratın varlığı, akut kontakt dermatiti taklit eden belirgin spongiozis, bazen interfaz dermatitte multiforme benzeri reaksiyonu taklit eden çok sayıdaki nekrotik keratinositler, papiller dermiste melanofajlar ile birlikte belirgin pigment inkontinansı, liken simpleks kronikusu taklit eden belirgin epidermal hiperplazi ve likenoid purpurayı taklit eden belirgin eritrosit ekstrasvazyonunu içerir (3).

MF'in plakları üst dermiste yoğun, bant benzeri infiltrat ile karakterizedir. Bu evrede intraepidermal lenfositlerin Pautrier'in mikroabsesi şeklindeki düzenlenimi genel bir bulgudur. Sitomorfolojik olarak küçük pleomorfik hücreler çoğunluktadır (3).

MF'te plak ve tümör lezyonları geliştiğinde dermal infiltrat daha yoğun hale gelir ve Pautrier'in mikroabsesi daha sıklıkla bulunur. MF'in tümörlerinde tüm dermisi ve genellikle subkutan yağ dokusunu tutan yoğun, nodüler veya diffüz infiltrat vardır. Epidermotropizm olmayabilir (19).

MF'li olgularda, daha ileri evrelerde genellikle çok sayıda büyük hücreleri içeren (immünoblastlar, büyük pleomorfik hücreler veya anaplastik hücreler) lezyonlar gelişir. MF'teki büyük hücre transformasyonu bu hücrelerin infiltratın %25'inden fazlasını oluşturması veya ayrı nodüller oluşturması olarak tanımlanır (3,19). Büyük hücre transformasyonu daha sıklıkla tümör lezyonlarında görülme eğilimindedir, ancak yama ve plak lezyonlarında da olabilir (19).

2.4.6. İmmünohistokimya

İmmünohistokimyasal boyama T-helper/süpresör (CD4/CD8) oranını değerlendirmeye ve antijen kaybını tespit etmeye fayda sağlar. MF'in erken lezyonları artmış CD4/CD8 oranını gösterir. Bununla beraber MF'in varlığını veya yokluğunu kanıtlayacak herhangi bir oran yoktur. MF'in erken yama lezyonlarında CD4/CD8 oranı reaktif infiltrata benzer şekilde olur ve bu oran 1:1 ile 3:1 arasında olma eğilimindedir. Klasik MF'te immünofenotip CD2, CD3, CD4, TCR β , CD45RO pozitifliğidir. Bazı vakalarda CD8+/CD4-, CD8+/CD4+ veya CD4-/CD8- olabilir (19). Pan-T hücre belirteçlerinin (CD2, CD3, CD5, CD7) kaybı MF tanısı için yararlı bir bulgu olmakla birlikte, erken evre lezyonlarda nadiren görülür (3). Ayrıca

CD7'nin parsiyel kaybı non-neoplastik inflamatuvar dermatozlarda da görülebilir. Bu nedenle immünohistokimyanın sınırlı önemi vardır (19).

2.4.7. Ayırıcı Tanı

Erken MF'in histopatolojik tanısı çok zor olabilir. Aslında bazı durumlarda inflamatuvar cilt lezyonlarından (psoriazis, kronik kontakt dermatit vb.) ayırım histopatolojik zeminde imkansız olabilir. Bu vakalarda klinik korelasyon kesin tanı vermek için çok gereklidir (3).

MF'in yama lezyonlarında en sık problem atopik, nummuler veya alerjik kontakt dermatit gibi kronik egzemadan ayırmadır. Spongiosis ve/veya epidermotropik atipik lenfositlerin yokluğu kronik egzema lehinedir ama spongiosis MF'te görülebilir ve steroidler ile topikal tedaviler geçici epidermotropizm kaybına yol açabilir. Papiller dermal fibrozis paterni ve lenfositlerin sitolojisi faydalı özelliklerdir. Hiperkromatik serebriform lenfositler MF lehine bir bulgudur (19).

MF'in psöriazisten ayrımı da bazen zor olabilir. Histopatolojik ipuçlarına (stratum korneumda nötrofiller, hipervasküler dermal papilla) ve klinik bulgulara dikkat edildiğinde doğru tanıya gidilebilir. İlaç reaksiyonunda da, özellikle antiepileptik bir ilaç olan fenitoinin kullanımında MF'teki histolojik özellikler görülebilir. İlaç öyküsü doğru tanıya gitmek için gereklidir (19).

MF'in likenoid varyantı; liken planus, liken planus benzeri keratozis, lupus, likenoid ilaç reaksiyonu veya pitriazis likenoides kronika gibi diğer likenoid reaksiyonlar ile ortak özellikler gösterebilir. Civatte cisimcikleri MF lezyonlarında nadir olma eğilimindedir ama bulunabilir. Hiperkromatik serebriform lenfositlerin varlığı, halolu lenfositler ve/veya tel papiller dermal fibroplazi lenfomayı destekler (19).

Hipopigmente MF vitilogenun erken evre lezyonları ile benzer özellikler gösterebilir ve sıklıkla aynı olgu gruplarında görülebilir. Epidermotropizm, bazal hücrelerin hidropik dejenerasyonu, parsiyel pigment kaybı, bazı melanositlerin korunması, papiller dermis içerisinde lenfositlerin varlığı, dermal infiltratın yoğun olması ve papiller dermal fibroplazi hipopigmente MF'i akla getirir (19).

2.4.8. Klinik ve Histopatolojik Varyantlar

MF'in çok sayıda klinik ve/veya histopatolojik varyantı tanımlanmıştır. Bu varyantlardan bazılarının sadece çok az sayıda olguda özel klinik bulgular veya histopatolojik görünümler oluşturduğu vurgulanmalıdır. Bu varyantlara sahip olgularda sıklıkla vücudun diğer bölgelerinde klasik MF lezyonları gözlenir veya takip süresince daha konvansiyonel lezyonlar gelişebilir (3).

Folikülotropik MF

Folikülotropik MF orta yaşlı erkeklerde daha sıktır. Genellikle baş, boyun yüz, saçlı deriyi ve gövdeyi tutar. Çoğu olgu yamalar, plaklar ve grup yapmış papüller ile prezente olur. Folikülotropik MF'i spesifik bir antite olarak ayırt etmek önemlidir, çünkü tedavisi klasik MF'e nazaran daha zordur ve kötü prognoz insidansı daha yüksektir (2).

Folikülotropik MF'te foliküler papül ve histopatolojik olarak serebriform T lenfositler ile çevrelenmiş kıl folikülleri ve bol miktarda müsin depozitleri ile karakterize plaklar bulunur (3). Kıl folikülleri lenfositler ile infiltredir (pilotropizm). Etkilenmiş foliküllerin arasındaki epidermis normal veya hastalık ile tutulmuş olabilir (epidermal müsinozis). Kaşıntı ve foliküllerin jeneralize veya lokalize harabiyetinden kaynaklanan alopesi sıktır (2,3). Kaşıntı şiddetli ve büyük problemdir. Standart tedavilere cevapsız olabilir. Müsin depozisyonu olmadan kıl foliküllerinin belirgin tutulumu ile olan pilotropik MF adında bir MF varyantı da ayrıca tanımlanmıştır (3).

Siringotropik MF

Bu hastalar sıklıkla siringometaplazi ile birlikte olan, hiperplastik ekrin ter bezlerini ve duktal epiteli çevreleyen ve infiltre eden yoğun lenfoid infiltrat ile prezente olurlar (2,3). Geçmişte bu vakalar için alopesi ile birlikte olan siringolenfoid hiperplazi terimi tercih edilmiştir. Diğer açıdan, kutanöz T hücreli lenfomalar ile olan ilişkisi 1992'de Burg ve Schmöckel tarafından kabul edilmiş ve başka raporlar ile doğrulanmıştır. Bazı vakalarda papiller dermiste bant tarzında infiltrat vardır. Diğerlerinde ise kıl folikülleri tutulmuştur ve pilotropik MF ile ayırt edilmesi zor olan bazı özellikler gösterirler (3).

Lokalize Pagetoid Retikülozis

Lokalize pagetoid retikülozis soliter, psoriaziform, pullu eritematöz yamalar veya plaklarla kendini gösteren, genellikle ekstremitelerde lokalize nadir bir MF varyantıdır (3). Pagetoid retikülozis neoplastik lenfositlerin belirgin intraepidermal proliferasyonu ile karakterizedir. Epidermis hiperkeratozis ve/veya psöriazisi andıran akantozis ile ilişkili parakeratozis gösterir. Epitel, büyük nükleusa ve vakuole sitoplazmaya sahip orta-iri boyutlu lenfositler ile infiltredir. Perinükleer halo sıklıkla izlenir. Mitoz bazen görülebilir. Süperfisyel dermis perivasküler lenfohistiyositik infiltrat içerebilir ama atipik hücreler dağınıktır veya yoktur (2).

Hipopigmente/Hiperpigmente MF

MF'li olgularda hipopigmente yamalar ve plaklar gelişebilir. Bu lezyonlar klinik olarak pitriazis versicolor, pitriazis alba veya vitiligo ile karışabilir (2,3). Histopatoloji MF'in tipik özelliklerini gösterir. Hipopigmente MF daha sıklıkla koyu ciltli bireylerde gözlenir ve çocuklarda görülen en sık varyanttır. Hipopigmente MF'li olgularda vitiligo ile muhtemel belli başlı bazı patogenetik benzerlikler gösterecek şekilde baskın CD8+ fenotip tanımlanmıştır. Buna rağmen CD4+ fenotip de gözlenebilir (3). Hipopigmentasyonun patogenezi belirsizdir. Histolojik olarak, hipopigmente lezyonlar belirgin pigment inkontinansı varlığı dışında genellikle klasik MF ile karışabilir. Hiperpigmente lezyonlar artmış pigmentasyon ve belirgin dermal melanofaj ile birlikte olan retelerde belirgin uzama ile karakterizedir (2).

Pigmente Purpura Benzeri MF

Bu MF varyantı klinik olarak purpurik renk ve histopatolojik olarak dermoepidermal bileşkede çok sayıda ekstravaze eritrosit ve hemosiderin depozisyonu ile karakterizedir (2,3). Bu vakaların likenoid purpuradan ve liken aureustan ayrımı histopatolojik zeminde zor olabilir. Klinik özellikler ile korelasyonu çok önemlidir. MF'e ilerleyen pigmente purpuralı olgularda muhtemelen başlangıçta purpurik MF vardır (3).

Büllöz (vezikülobüllöz) MF

MF'li bazı olgular veziküler veya büllöz lezyonlar ile prezente olurlar. Büllöz lezyonlar genellikle geniş yüzeyel erozyonlar ile ilişkilidir. Avuç içlerinde ve ayak

tabanlarında lokalize olan hastalığın dishidrotik varyantı da tanımlanmıştır. MF'in tipik lezyonları genellikle veziküler veya büllöz olanların yakınında görülür (3). Büller subkorneal, intraepidermal veya en sık olarak subepidermal olabilir (2).

Granümatöz MF

Granümatöz MF, MF'in olağandışı bir varyantıdır ve ilk kez 1970 yılında Ackerman ve Flaxman tarafından tanımlanmıştır (3). Granümatöz infiltrat MF vakalarının %4'ünde izlenir. Vakaların çoğu yetişkinlerde görülürken, çocuklarda nadirdir (2). MF'in yama, plak ve tümör gibi farklı lezyonlarında ve bazı vakalarda etkilenmiş lenf nodlarında granümatöz patern görülebilir. Histopatolojik olarak granümatöz MF'i granümatöz özellikleri olan diğer kutanöz T hücreli lenfomalardan ayırt etmek zor, hatta imkansız olabilir ve tanı için klinikopatolojik korelasyon çok önemlidir (3).

Granümatöz Gevşek Cilt

Granümatöz MF'in nadir bir varyantıdır. Klinik olarak genellikle kıvrım bölgelerinde lokalize olan iri, sarkmış cilt kıvrımları ile karakterizedir. Granümatöz gevşek cilt çoğu vakada MF'in spesifik bir görünümü olarak düşünülür ve WHO-EORTC klasifikasyonuna MF'in varyantı olarak eklenmiştir (3). Olguların çoğu erişkindir, çocuklarda nadirdir (2). Eritematöz veya kırmızı-pembe papül ve plaklar şeklinde görülür. Granümatöz infiltrat genellikle diffüzdür ve derin subkutan dokuları tutar. Çok nükleuslu dev hücreler ve elastofagositoz genel bir bulgudur (3).

Palmoplantar MF

MF'te palmar ve plantar tutulum olguların %11.5'inde görülür. Eritematöz, hiperkeratotik, pullu palmar ve/veya plantar plaklar vardır. Başlangıçta kontakt dermatit, palmoplantar psöriazis, dermatofit infeksiyonu olarak yanlış tanı alabilir (2).

Püstüler MF

MF olgularında püstüler lezyonlar çok nadirdir. Pemfigus ve subkorneal püstüler dermatoz ile karışabilir. Püstüllerin sebebi tam olarak bilinmemektedir (2).

2.4.9. Tedavi

MF tedavisi hastalığın evresi, kutanöz ve/veya ekstrakutanöz belirtilerin yaygınlığı ve daha önce alınmış olan tedavilere göre değişir (3). Erken evre MF tedavisinde GB-UVB), dar bant UVB (DB-UVB), psoralen ile beraber olan UVA fotokemoterapisi (PUVA), topikal kortikosteroidler, topikal ve sistemik kemoterapiler, interferon- α (IFN- α), retinoidler ve total cilt elektron-beam radyasyon tedavisi kullanılır (6).

Fototerapi

Tıp tarihinin en eski tedavi modalitelerinden birisi foto(kemo)terapidir. Foto(kemo)terapinin başarılı sonuçları iyi tanımlanmış olmasına rağmen, etkinliğini sağlayan mekanizmalar henüz tümüyle anlaşılabilmiş değildir. Ultraviole (UV) ışınlarının başta T lenfosit işlevleri olmak üzere doğal ve edinsel immün yanıtın çeşitli bileşenleri üzerinde birbirinden bağımsız çok sayıda etkileri olduğu gösterilmiştir (24).

Fototerapi cilt hastalıklarının tedavisinde UV ışığının kullanılması demektir. Günümüzde fototerapi geniş bant UVB (290-320 nm), dar bant UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer, UVA1 (340-400 nm), PUVA (Psoralen+UVA) ve fotoferez uygulamalarını içermektedir (25).

Fototerapide izlenen yan etkiler akut ve kronik yan etkiler olarak sınıflandırılabilir. Daha çok UV dozları ve ilaç intoleransı ile ilişkili olarak gelişen akut yan etkiler içerisinde kaşıntı, bulantı, eritem, ödem ve bazen büllerle seyreden fototoksik reaksiyonlar sayılabilir. Akut yan etkiler sıklıkla hafif ve geçicidir. Fototerapiye bağlı kronik yan etkiler arasında deride erken yaşlanma, pigment değişiklikleri ve deri kanseri riskinde artış bulunmaktadır (26).

A. UVB Fototerapisi

Dar Bant UVB Fototerapisi

İlk olarak Van Weelden ve ark.(7) tarafından 1984 yılında ortaya çıkarılan, Philips TL 01 floresan lambaları adıyla üretilmiş ve 311-313 nm’de pik yapan DB-UVB lambaları şeklinde kullanılmıştır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda DB-UVB fototerapisi erken evre MF için ilk düşünülen tedavilerdendir (8-12). PUVA

kemoterapisi ile kıyaslandığında aynı etkiye sahip olduğu ve daha az yan etki gösterdiği görülmüştür (7).

DB-UVB'nin MF tedavisindeki mekanizması tam bilinmese de, bu mekanizma hücre siklusunda, sitokin ekspresyonunda ve immünmodülasyonda değişiklikleri içerebilir (27). Yapılan bir çalışmada DB-UVB'nin keratinositlerde IL-2, IL-6 ve TNF- α ekspresyonunda artışa ve Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesinde ve aktivasyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (28). Bununla beraber, DB-UVB klonal T hücrelerinde neoplastik çoğalmayı baskılar ve immün sistem düzenleyicisi olarak da işlev görür (29).

Geniş Bant UVB Fototerapisi

GB-UVB lambaları 280-320 nm dalga boyundadırlar. Son yıllarda popülaritesini kaybetmekle birlikte bazı çalışmalarda MF tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan çalışmalara göre GB-UVB, DB-UVB'ye göre daha az etkili olarak bulunmuştur (30).

B. Psoralen+Ultraviole A Fotokemoterapisi (PUVA)

MF tedavisinde PUVA ilk kez 1976 yılında Gilchrist ve ark. (13) tarafından kullanılmıştır. 8-metoksipsoralen (8-MOP) PUVA için en yaygın kullanılan psoralendir (13).

PUVA tedavisi erken evre MF'li olgularda standart bir tedavi olarak kabul edilir. Erken evre MF'te, %80-90 oranında tam yanıt izlenmiştir. Remisyonu uzatmak amacıyla 2-4 haftalık idame PUVA tedavisi verilebilir. İleri evre MF olgularında PUVA tedavisi tek başına yeterli değildir ve radyoterapi ya da biyolojik yanıt düzenleyiciler ile birlikte kullanıldığında etkin sonuçlar görülmektedir (31).

Doz artışları, Amerikan protokollerine göre cilt tipi, Avrupa protokollerine göre ise minimal fototoksik doz (MFD) baz alınarak yapılır (30). Cilt kanseri öyküsü olanlarda, gebelikte, erken çocuklukta, eşlik eden immünsüpresif tedavi alanlarda, göz hastalığı öyküsü olanlarda ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bireylerde PUVA tedavisi kontrendikedir (30).

Deri fenotipine göre önerilen başlangıç UVA dozları (32)

Deri fenotipi	Önerilen UVA dozu (J/cm ²)
1: Daima yanar, bronzlaşmaz	0,5
2: Daima yanar, bazen bronzlaşır	1
3: Bazen yanar, daima bronzlaşır	1,5
4: Asla yanmaz, daima bronzlaşır	2
5: Koyu pigmente	2,5
6: Siyah	3

UVA fototerapisinin yan etkileri artmış cilt kanseri riski, hiperpigmentasyon, paradoks pigment kaybı, UVB fototerapisine göre daha ağırlı ve daha uzun süreli olan yanıklar, katarakt ve fotosensitivitedir. Psoralenler ise mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, hepatotoksisite ve fotosensitivite gibi yan etkilere yol açar (33).

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlerin kullanılması, sadece yama ve ince plaklara sahip MF olgularında hastalığı kontrol etmekte etkilidir. Sınırlı yama/plak evre hastalıkta (genellikle yamalar), olguların %60'ında tam remisyon sağlandığı görülmüştür. Tümör evresi gibi daha ileri evrelerde ise halen adjuvan tedavi olarak önemli bir yer almaktadır (31).

Topikal Kemoterapi

Erken evre MF'te mekloreタミン (nitrojen mustard) ve Bis-kloroetil-nitrözüre (BCNU) gibi kemoterapötik ilaçların topikal uygulamasının faydalı bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Suda çözünmüş ya da merhem şeklinde kullanılan nitrojen mustard, evre IA-IB hastalıkta olguların yaklaşık %60-80'inde tam iyileşme sağlamıştır. Deri irritasyonu, alerjik kontakt dermatit ve uzun süre kullanıldığında deri kanseri riskinin artması başlıca yan etkileridir. BCNU ile olan tam remisyon oranları nitrojen mustardinkine benzer şekildedir. Telenjiyektazi ve kemik iliğinin baskılanması BCNU'nun başlıca yan etkileridir (31).

Sistemik Kemoterapi

Sistemik multiajan kemoterapi sadece lenf nodu ya da organ tutulumu olan bireylerde veya ilerleyici cilt tümörlerinde kullanılabilir. Bu olgulara siklofosamid, hidroksidaunomisin, oncovin ve prednizon içeren CHOP tedavisi altı kür olarak verilir. Bu tür tedaviye, birleşen yamalar ve plaklar daha az yanıt verirler. PUVA ya da topikal kemoterapötikler ile ek tedaviye gerek duyulur (31).

İnterferonlar

En sık kullanılan biyolojik ajanlardan biri IFN- α 'dır. Birçok merkezde, haftada üç gün 3-9 milyon ünite subkutan şeklinde verilir ve yan etkileri genellikle hafif ve geri dönüşümlüdür. Bu yan etkiler grip benzeri semptomlar, saç dökülmesi, bulantı, depresyon ve kemik iliği baskılanmasıdır. IFN- α 'nın tekli ajan olarak kullanıldığı zaman yaklaşık %50 yanıt elde edildiği görülmüş ve %17 oranında tam yanıt izlenmiştir. PUVA ve IFN- α 'nın birlikte kullanılması, tek başına PUVA tedavisine göre daha yüksek yanıtı sahiptir ve PUVA'nın tek başına yeterli olmadığı durumlarda tercih edilebilir (31).

Retinoidler

Oral retinoidler (izotretinoin, etretinat ve asitretin) ya da yeni selektif retinoid (beksaroten) tekli ajan olarak kullanıldığı zaman tam yanıt oranları IFN- α tedavisine benzer şekildedir. Retinoid ve PUVA beraber kullanıldığında tek başına PUVA tedavisi ile aynı yanıt alındığı görülmüştür. Erken evre MF'li olgularda topikal beksaroten kullanılabilir (31).

Total Cilt Elektron Beam Tedavisi

Total cilt elektron beam tedavisi ilk 1953 yılında Trump ve ark. (34) tarafından tanımlanmıştır. Cilde sınırlı MF olgularında 4-6 MeV ile uygulanan total cilt elektron beam tedavisi etkili bir yöntemdir. Total doz 36 Gy olacak şekilde 8-10 haftada 1.5-2 Gy'lık bölümler şeklinde uygulanır. Bu tedavi yöntemi %80'den fazla tam cevap oranı ile en fazla evre Ia-Ib MF olgularında etkili görülmüştür. Hafif eritem, kabuklanma görülebilen yan etkilerindendir (31).

2.4.10. Prognoz

Klasik MF olgularının çoğu uzun yıllar devam eden yavaş bir klinik ilerleyişe sahiptir (19). Hastalık daha sıklıkla ileri yaşlarda ortaya çıktığından çoğu olguda plak veya tümör evresine ilerleme olmaz ve olgular ilişkisiz nedenlerden dolayı ölürlür. MF nedenli ölen olgu sayısı sadece %15-20 olarak bildirilmiştir. Buna rağmen, olguların az bir kısmında ekstrakutanöz yayılım ile birlikte olan daha hızlı ilerleyici durumlar ve hastalığın komplikasyonlarından (sepsis ve daha ciddi enfeksiyonlar) dolayı ölümler görülebilir (3).

En önemli prognostik parametreler tanı anındaki evre, ilk tedaviden sonra tam remisyonun yokluğu, yaş ve ırktır. Evre Ia ve Ib arasında veya tümörlü olgularla eritrodermal olgular arasında sağkalım açısından önemli bir fark yoktur. Ekstrakutanöz yayılım olduğunda belirtilen prognostik parametrelerin sağkalım üzerine hiçbir etkisi yoktur ve prognoz kötüdür (3). Başka bir kaynakta kötü prognostik faktörler, 60 yaş üstü olma, ileri evre (tümör, nodal, periferik kan veya visseral tutulum) ve büyük hücre transformasyonu olarak bildirilmektedir. Ekstrakutanöz tutulum veya büyük hücre transformasyonu olursa beklenen sağkalım genellikle 2 yıldan azdır (19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 20.06.2014 tarihli ve 168 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Ağustos 2007 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalları'nda tanı konan, izlemi yapılan ve PUVA veya DB-UVB tedavileri alan 41 erken evre MF olgusu dahil edildi. Bu olgulardan tanı anında ve tedavi sonrasında alınan cilt punch biyopsiler incelendi. Olguların evresi, cilt tutulumunun yaygınlığı ve tipi esas alınarak EORTC'ye göre belirlendi.

Çalışmamızda erken evre MF olgularında PUVA ve DB-UVB'nin klinik ve histopatolojik etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca iki tedavinin birbirlerine üstünlüğünün olup olmadığı değerlendirildi.

Vakalardan 23 tanesi PUVA, 18 tanesi ise DB-UVB ile tedavi edildi. Olgulara, deri fototipine göre Fitzpatrick dereceleme sistemi kullanılarak fototerapi verildi. DB-UVB ve PUVA tedavisi Daavlin Spectra 305/350 model UV aleti ile uygulandı. İki tedavi protokolüne de ardışık günler olmak üzere haftada 3 gün ile başlandı. DB-UVB tedavisine minimal eritem dozunun (MED) %70'i ile, PUVA tedavisine ise minimal fototoksik dozun (MFD) %70'i ile başlandı. DB-UVB grubunda her seansta bir seans önceki dozun %10-20'si kadar artış yapıldı. Tedavi sırasında hafif eritem geliştiğinde tedaviye %10 artış ile devam edildi. PUVA grubunda 8-metoksipsoralen 0.6 mg/kg dozunda başlandı ve tedaviye her hafta 0.5 j /cm² olacak şekilde artış ile devam edildi. Tedavi esnasında hafif eritem geliştiğinde tedaviye artış yapılmadan devam edildi.

Klinik cevap, olguların tedaviden önceki lezyonları ile sonrası kıyaslanarak %95'den fazla gerileme var ise tam cevap, %50-95 arası gerileme var ise parsiyel cevap ve gerileme %50'den az ise cevap yok olarak tanımlandı.

Histopatolojik olarak tanı anında ve tedavi sonrasında alınan biyopsilerde her iki grupta epidermotropizm, epidermis ve stratum korneum tabakasının durumu, dermisteki infiltrat yoğunluğu (hafif, orta, şiddetli), fibrozis derecesi (derece 0, 1, 2, 3), diğer epidermal değişiklikler (bazal vakuoler dejenerasyon, diskeratotik hücre, spongiosis ve bazal hiperpigmentasyon), diğer dermal değişiklikler (eritrosit

ekstravazasyonu ve melanofajlar) ve vasküler değişiklikler (vasküler dilatasyon ve proliferasyon) gibi özellikler değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

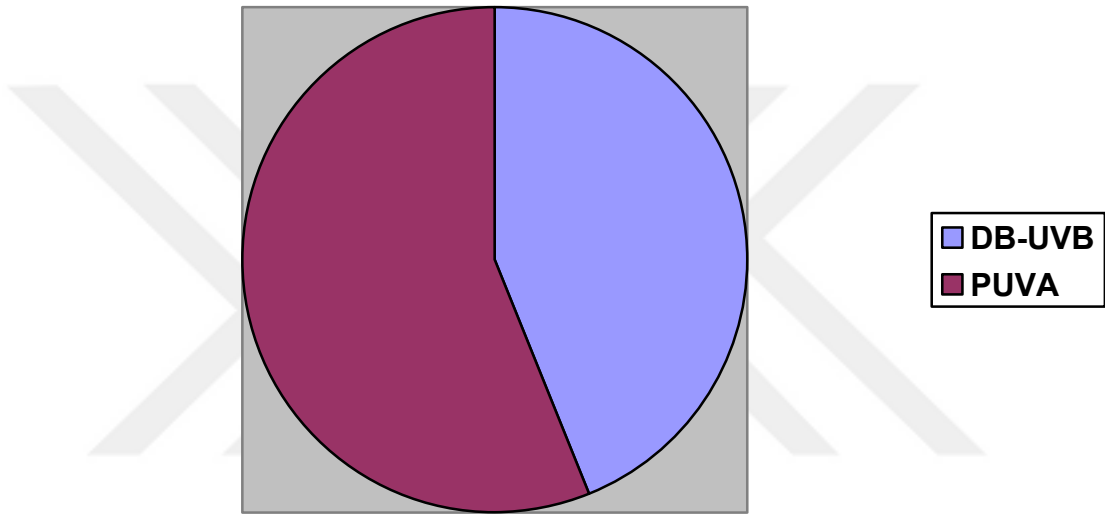
Çalışmamızda IBM-SPSS sürüm 21.0 paket programı kullanılarak değişkenlerden oluşan verilere istatistiki olarak gruplar arası karşılaştırmalarda t testi (orta+/-SD) ile yaş analizi, ki-kare ve marjinal homojenite testleri kullanıldı. İstatistiki anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri

Bu çalışmaya, DB-UVB ve PUVA tedavileri alan 41 MF olgusu dahil edildi. Bu olgulardan 18'i (%43.9) DB-UVB, 23'ü (%56.1) PUVA tedavisi aldı. Olguların gruplara göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

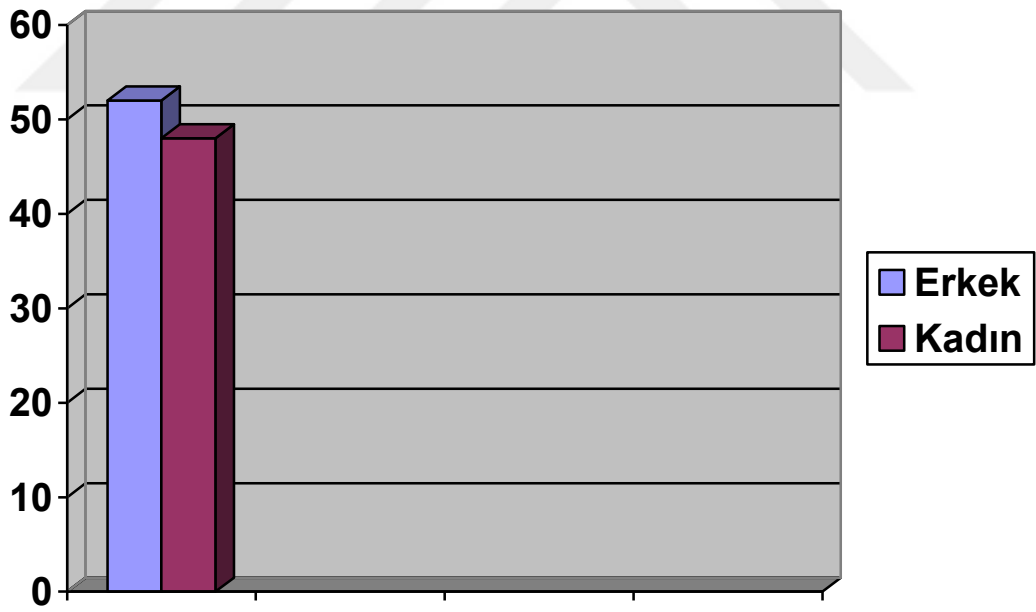


Şekil 4.1. Olguların gruplara göre dağılımı

Çalışmaya alınan olguların yaşları 18 ile 84 arasında değişmekte idi. DB-UVB grubunun 7'si (%38.9) erkek, 11'i (%61.1) kadındı. Bu grupta ortalama yaş 54.4, standart sapma 4.1 idi (54.4 ± 4.1). PUVA grubunun 12'si (%52.2) erkek, 11'i (%47.8) kadındı. Bu grupta ortalama yaş 56.5, standart sapma 2.5 idi (56.5 ± 2.5). Olguların yaş ortalaması Tablo 4.1'de gösterilmiştir. DB-UVB grubunun cinsiyet dağılımı Şekil 4.2'de, PUVA grubunun ise Şekil 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.2. DB-UVB grubunun cinsiyet dağılımı



Şekil 4.3. PUVA grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo 4.1. Gruplara göre yaş dağılımı

	Tüm Olgular N	Ortalama	Standart sapma
DB-UVB	18	54.4	±4.1
PUVA	23	56.5	±2.5

t testi

Çalışmaya alınan olguların 29'u (%70.7) evre Ia, 12'si (%29.3) evre Ib idi. Olguların her iki gruptaki evre dağılımı incelendiğinde DB-UVB grubunun 14'ü (%77.8) evre Ia, 4'ü (% 22.2) evre Ib; PUVA grubunun 15'i (%65.2) evre Ia, 8'si (%34.8) evre Ib idi. Olguların gruplara göre evre dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplar ve evre ilişkisi

	Evre				Toplam	
	Ia		Ib			
	n	%	n	%	N	%
DB-UVB	14	77.8	4	22.2	18	100
PUVA	15	65.2	8	34.8	23	100

Çalışmaya katılan olguların 9'unun cilt tipi (%22.0) tip 1, 29'unun (%70.7) tip 2, 3'ünün (%7.3) ise tip 3 idi. Olguların gruplara göre cilt tipi dağılımına bakıldığında DB-UVB grubundaki olguların 5'i (%27.8) tip 1 ve 13'ü (%72.2) tip 2 cilde sahipti. PUVA grubundaki olguların 4'ü (%17.4) tip 1, 16'sı (%69.6) tip 2, 3'ü

(%13.0) ise tip 3 olarak değerlendirildi. Gruplara göre cilt tipi dağılımı Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara göre cilt tipi dağılımı

	Cilt tipi						Toplam	
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%	N	%
DB-UVB	5	27.8	13	72.2	0	0.0	18	100
PUVA	4	17.4	16	69.6	3	13.0	23	100

Tüm olguların tedavi seans sayısı 18 ile 120 arasında değişmekte olup ortalaması 63.1 (± 29.4) idi. DB-UVB grubunun ortalama tedavi seans sayısı 65 (± 25.6), PUVA grubunun ise 61.61 (± 32.6) idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplara göre tedavi seans sayısı dağılımı

	Olgu sayısı N	Ortalama	Std.Sapma
DB-UVB	18	65.00	± 25.6
PUVA	23	61.61	± 32.6

t testi

Olguların tedavi sonrası klinik cevapları incelendiğinde; 25 olguda (%61.0) tam cevap, 15 olguda (%36.6) parsiyel cevap izlendi. Bir olguda (%2.4) ise cevap izlenmedi. DB-UVB grubunda olguların 11’inde (%61.1) tam cevap, 7’sinde

(%38.9) parsiyel cevap izlendi. PUVA grubunda 14'ünde (%60.9) tam cevap, 8'inde (%34.8) parsiyel cevap mevcut idi. Olgulardan 1'inde (%4.3) klinik cevap alınmadı. Bu dağılıma uygulanan Pearson Ki-kare testinde gruplar arasında klinik cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplara göre klinik cevap dağılımı

	Klinik cevap						Toplam		p
	Tam klinik cevap		Parsiyel klinik cevap		Klinik Cevap yok				
	n	%	n	%	n	%	N	%	
DB-UVB	11	61.1	7	38.9	0	0.0	18	100	p:0.661
PUVA	14	60.9	8	34.8	1	4.3	23	100	

Pearson Ki-kare testi

Olguların tedavi sonrası klinik cevapları ile evre ilişkileri değerlendirildiğinde; DB-UVB grubunda tam cevap izlenen 11 olgunun 10'u (%55.5) evre Ia, 1'i (%5.6) evre Ib idi. Parsiyel cevap izlenen 7 olgunun 4'ü (%22.2) evre Ia, 3'ü (%16.7) evre Ib olarak izlendi.

PUVA grubunda tam cevap izlenen 14 olgunun 10'u (%43.5) evre Ia, 4'ü (%17.4) evre Ib idi. Parsiyel cevap izlenen 8 olgunun 5'i (%21.7) evre Ia, 3'ü (%13.0) evre Ib; klinik cevap alınamayan 1 (%4.4) olgu ise evre Ib idi. Bu dağılıma uygulanan Pearson Ki-kare testinde gruplar arasında klinik cevap evre ilişkileri için istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplara göre evre-klinik cevap ilişkisi dağılımı

Evre	Evre Ia		Evre Ib			Toplam		P
Klinik Cevap	Tam klinik cevap	Parsiyel klinik cevap	Tam klinik cevap	Parsiyel klinik cevap	Klinik Cevap yok	N	%	
	n %	n %	n %	n %	n %			
DB-UVB	10 55.5	4 22.2	1 5.6	3 16.7	0 0.0	18	100	P:0.157
PUVA	10 43.5	5 21.7	4 17.4	3 13.0	1 4.4	23	100	

Pearson Ki-kare testi

DB-UVB grubundaki 11 olguda tam klinik cevap görülene kadar aldıkları seans ortalaması 52.6 ± 15.6 , ortalama kümülatif doz ise 80.4 ± 23.9 J/cm² olarak hesaplandı. PUVA grubundaki 14 olguda tam klinik cevap görülene kadar aldıkları seans ortalaması 72.9 ± 32.5 , ortalama kümülatif doz ise 463.9 ± 291.9 J/cm² olarak hesaplandı. DB-UVB ve PUVA grubunda tam klinik cevap alınan olguların ortalama seans sayısı ve kümülatif doz miktarları Tablo 4.7’de izlenecektir.

Tablo 4.7. Gruplara göre tam klinik cevap alınan olguların ortalama seans sayısı ve kümülatif doz miktarı

	Seans	Kümülatif doz (J/cm ²)	Tam klinik cevap alınan olgular
DB-UVB	52.6 ± 15.6	80.4 ± 23.9	11
PUVA	72.9 ± 32.5	463.9 ± 291.9	14

t testi

Olguların tedavi sırasında gelişen yan etkileri incelendiğinde; DB-UVB grubunda 11 (%61.1) olguda hafif eritem izlenirken, 7 (%38.9) olguda ise hiçbir yan

etki izlenmedi. PUVA grubunda ise 14 (%60.9) olguda hafif eritem görülürken, 9 (%39.1) olguda hiçbir yan etki görülmedi. Gruplara göre yan etki dağılımı Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Gruplara göre yan etki dağılımı

	Yan etki				Toplam	
	Hafif eritem		Yok			
	n	%	n	%	N	%
DB-UVB	11	61.1	7	38.9	18	100
PUVA	14	60.9	9	39.1	23	100

DB-UVB ve PUVA grubundaki olguların cinsiyet, yaş, klinik evre, cilt tipi, tedavi seans sayısı, kümülatif doz miktarı, klinik cevap, klinik cevap yüzdesi ve yan etki gibi genel özellikleri Tablo 4.9 ve Tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. DB-UVB grubunun genel özellikleri

No	Cinsiyet	Yaş	Evre	Cilt tipi	Tedavi seans sayısı	Kümülatif doz (J/cm ²)	Klinik cevap	Klinik cevap (%)	Yan etki
1	K	18	Ia	2	36	64.724	TC	100	Hafif eritem
2	K	76	Ib	1	72	86.763	TC	100	Hafif eritem
3	K	60	Ia	1	120	157.692	PC	75	Hafif eritem
4	K	47	Ia	2	54	95.648	TC	100	Hafif eritem
5	E	76	Ia	1	70	93.788	TC	100	Yok
6	E	67	Ia	2	36	56.688	TC	100	Yok
7	K	83	Ib	2	56	67.416	PC	75	Yok
8	E	49	Ia	2	36	43.707	TC	100	Hafif eritem
9	E	42	Ia	2	76	132.601	TC	100	Hafif eritem
10	K	54	Ia	1	42	61.085	TC	100	Yok
11	E	61	Ia	2	40	85.752	PC	75	Hafif eritem
12	E	53	Ia	2	56	84.617	TC	100	Hafif eritem
13	K	61	Ia	2	48	79.934	TC	100	Hafif eritem
14	E	76	Ib	2	72	131.848	PC	75	Yok
15	K	32	Ia	1	108	129.852	PC	75	Hafif eritem
16	K	47	Ib	2	72	88.624	PC	75	Yok
17	K	31	Ia	2	56	82.642	PC	75	Hafif eritem
18	K	47	Ia	2	50	85.699	TC	100	Yok

TC: Tam cevap, PC: Parsiyel cevap

Tablo 4.10. PUVA grubunun genel özellikleri

No	Cinsiyet	Yaş	Evre	Cilt tipi	Tedavi seans sayısı	Kümülatif doz (j/cm ²)	Klinik cevap	Klinik cevap (%)	Yan etki
1	E	35	Ia	2	110	789.4	TC	100	Yok
2	K	50	Ib	2	40	241.4	TC	100	Hafif eritem
3	K	57	Ia	2	24	92.5	PC	50	Hafif eritem
4	K	62	Ia	2	40	184.7	TC	100	Hafif eritem
5	E	51	Ib	1	96	492.5	TC	100	Hafif eritem
6	E	59	Ib	2	36	222.9	PC	50	Hafif eritem
7	K	84	Ia	2	68	416.6	TC	100	Yok
8	K	63	Ia	1	30	85.2	PC	75	Hafif eritem
9	E	58	Ib	2	32	129	PC	50	Hafif eritem
10	E	59	Ia	2	117	1003.9	TC	100	Yok
11	E	44	Ia	1	96	557.5	PC	75	Yok
12	E	39	Ib	3	60	449.6	TC	100	Yok
13	K	68	Ia	3	56	190.2	PC	75	Yok
14	E	49	Ib	2	120	964.8	TC	100	Yok
15	E	47	Ia	2	72	537	TC	100	Yok
16	K	39	Ia	2	64	389.3	TC	100	Hafif eritem
17	K	48	Ia	2	46	108.8	TC	100	Hafif eritem
18	K	73	Ia	2	36	194.5	TC	100	Hafif eritem
19	K	79	Ia	1	68	378.3	PC	75	Hafif eritem
20	E	52	Ia	2	36	139.4	TC	100	Hafif eritem
21	E	48	Ib	2	36	125.6	PC	75	Hafif eritem
22	E	56	Ib	3	18	119.4	CY	0	Hafif eritem
23	K	61	Ia	2	116	583.7	TC	100	Yok

TC: Tam cevap, PC: Parsiyel cevap, CY: Cevap yok

4.2. Olguların tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik özellikleri

Çalışmamızda her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası epidermotropizm, epidermis ve stratum korneum tabakasının durumu, dermisteki infiltrat yoğunluğu, fibrozis derecesi, diğer epidermal değişiklikler (bazal vakuoler dejenerasyon, diskeratotik hücre, spongiozis ve bazal hiperpigmentasyon), diğer dermal değişiklikler (eritrosit ekstrevasasyonu ve melanofajlar) ve vasküler değişiklikler (vasküler dilatasyon ve proliferasyon) gibi histopatolojik özellikler değerlendirildi.

Tedavi öncesi ve sonrası epidermotropizm varlığı incelendiğinde; DB-UVB grubunda tedavi öncesi tüm olgularda (%100) epidermotropizm izlenirken, tedavi sonrası olguların 5'inde (%27.8) epidermotropizm görüldü. DB-UVB grubunda bu bulgulara uygulanan marjinal homojenite testinde epidermotropizm varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasın istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$).

PUVA grubunda ise tedavi öncesi tüm olgularda (%100) epidermotropizm izlenirken, tedavi sonrası olguların 10'unda (%43.5) epidermotropizm izlendi. PUVA grubunda bu bulgulara uygulanan marjinal homojenite testinde epidermotropizm varlığı açısından tedavi öncesi ve sonrasından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$).

Sonuç olarak DB-UVB ve PUVA gruplarında tedavi sonrasında epidermotropizmde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tedavi öncesi ve sonrası epidermisteki değişiklikler değerlendirildiğinde; DB-UVB grubunda tedavi öncesi olguların 2'sinde (%11.1) atrofi, 11'inde (%61.1) ise akantoz gözlendi. Beş (%27.8) olguda ise epidermis normal idi. Tedavi sonrası olguların 5'inde (%27.8) atrofi, 4'ünde (%22.2) ise akantoz izlendi. Dokuz (%50.0) olguda epidermis normal idi. DB-UVB grubunda bu bulgulara uygulanan marjinal homojenite testinde epidermal değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$).

PUVA grubunda tedavi öncesi olguların 4'ünde (%17.4) atrofi, 11'inde (%47.8) ise akantoz görüldü. Sekiz (%34.8) olguda ise epidermis normal idi. Tedavi sonrası olguların 8'inde (%34.8) atrofi, 5'inde (%21.7) ise akantoz görüldü. On

(%43.5) olguda ise epidermis normal idi. PUVA grubunda bu bulgulara uygulanan marjinal homojenite testinde epidermal değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrası stratum korneum tabakasındaki değişikliklere baktığımızda; DB-UVB grubunda tedavi öncesinde olguların 10'unda (%55.5) parakeratoz, 8'inde (%44.5) ortohiperkeratoz mevcutken, tedavi sonrasında olguların 4'ünde (%22.2) parakeratoz, 14'ünde (%77.8) ortohiperkeratoz mevcut idi. DB-UVB grubunda tedavi öncesi ve sonrasında stratum korneum değişikliği açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

PUVA grubunda ise tedavi öncesinde olguların 14'ünde (%60.9) parakeratoz, 9'unda (%39.1) ortohiperkeratoz görülürken, tedavi sonrasında olguların 4'ünde (%17.4) parakeratoz, 19'unda (%82.6) ortohiperkeratoz görülmüştü. PUVA grubunda tedavi öncesi ve sonrasında stratum korneum değişikliği açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrası dermisteki infiltrat yoğunluğu incelendiğinde; DB-UVB grubunda tedavi öncesinde olguların 2'sinde (%11.1) hafif derecede infiltrat, 13'ünde (%72.2) orta derecede infiltrat ve 3'ünde (%16.7) ise şiddetli infiltrat izlenirken, tedavi sonrasında olguların 1'inde (%5.6) infiltrat görülmedi. Olguların 14'ünde (77.7) hafif derecede infiltrat, 2'sinde (%11.1) orta derecede infiltrat, 1 (%5.6) olguda ise şiddetli infiltrat izlendi. DB-UVB grubunda infiltrat yoğunluğu açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$).

PUVA grubunda tedavi öncesi olguların 2'sinde (%8.7) hafif derecede infiltrat, 14'ünde (%60.9) orta derecede infiltrat, 7'sinde (%30.4) ise şiddetli infiltrat izlenirken, tedavi sonrasında 3 (%13.1) olguda infiltrat izlenmedi. Olguların 14'ünde (%60.9) hafif derecede infiltrat, 5'inde (%21.7) orta derecede infiltrat ve 1'nde (%4.3) şiddetli infiltrat izlendi. PUVA grubunda infiltrat yoğunluğu açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$).

Tedavi öncesi ve sonrası dermal fibrozis derecesi değerlendirildiğinde; DB-UVB grubunda tedavi öncesi olguların 5'inde (%27.8) dermal fibrozis gözlenmezken, 10'unda (%55.5) 1. derece, 2'sinde (%11.1) 2. derece, 1'inde (%5.6) 3. derece dermal fibrozis gözlemlendi. Tedavi sonrasında olguların 11'inde (%61.1) dermal fibrozis gözlenmezken, 3'ünde (%16.7) 1. derece, 3'ünde (%16.7) 2. derece, 1'inde (%5.6) 3. derece dermal fibrozis gözlemlendi. DB-UVB grubunda dermal fibrozis derecesi açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).

PUVA grubunda tedavi öncesi olguların 8'inde (%34.8) dermal fibrozis gözlenmezken, 11'inde (%47.8) 1. derece, 3'ünde (%13.1) 2. derece, 1'inde (%4.3) 3. derece dermal fibrozis gözlemlendi. Tedavi sonrasında olguların 9'unda (%39.1) dermal fibrozis gözlenmezken, 11'inde (%47.8) 1. derece, 3'ünde (%13.1) 2. derece dermal fibrozis izlendi. PUVA grubunda dermal fibrozis derecesi açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrası diğer epidermal değişiklikler değerlendirildiğinde; DB-UVB grubunda tedavi öncesi 11 (%61.1) olguda epidermal değişiklik görülmedi. Olguların 2'sinde (%11.1) bazal vakuoler dejenerasyon, 5'inde (%27.8) spongiosis görüldü. Tedavi öncesi değerlendirilen kriterlerden diskeratotik hücre ve bazal hiperpigmentasyon hiçbir olguda saptanmadı. Tedavi sonrasında 9 (%50.0) olguda epidermal değişiklik görülmedi. Olguların 2'sinde (%11.1) bazal vakuoler dejenerasyon, 3'ünde (%16.7) diskeratotik hücreler, 4'ünde (%22.2) bazal hiperpigmentasyon görüldü. Tedavi sonrası spongiosis izlenmedi. DB-UVB grubunda diğer epidermal değişiklikler açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

PUVA grubunda ise tedavi öncesi 15 (%65.2) olguda epidermal değişiklik görülmedi. Olguların 5'inde (%21.7) bazal vakuoler dejenerasyon, 3'ünde (%13.1) spongiosis görüldü. Tedavi öncesi değerlendirilen kriterlerden diskeratotik hücre ve bazal hiperpigmentasyon hiçbir olguda saptanmadı. Tedavi sonrasında 10 (%43.5) olguda epidermal değişiklik görülmedi. Olguların 4'ünde (%17.4) bazal vakuoler dejenerasyon, 1'inde (%4.3) diskeratotik hücre, 4'ünde (%17.4) spongiosis, 4'ünde (%17.4) bazal hiperpigmentasyon görüldü. PUVA grubunda diğer epidermal

değişiklikler açısından marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrası diğer dermal değişikliklere baktığımızda; DB-UVB grubunda tedavi öncesi 14 (%77.8) olguda dermal değişiklik izlenmezken, olguların 4'ünde (%22.2) melanofajlar izlendi. Tedavi öncesi değerlendirilen kriterlerden eritrosit ekstrasvazasyonu hiçbir olguda saptanmadı. Tedavi sonrasında 3 (%16.7) olguda dermal değişiklik izlenmedi. Olguların 4'ünde (%22.2) eritrosit ekstrasvazasyonu, 11'inde (%61.1) ise melanofajlar izlendi. DB-UVB grubunda diğer dermal değişiklikler için marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$).

PUVA grubunda tedavi öncesi 14 (%60.9) olguda diğer dermal değişiklik izlenmezken, olguların 1'inde (%4.3) eritrosit ekstrasvazasyonu, 8'inde (%34.8) melanofajlar izlendi. Tedavi sonrasında 5 (%21.7) olguda diğer dermal değişiklik izlenmedi. Olguların 3'ünde (%13.1) eritrosit ekstrasvazasyonu, 15'inde (%65.2) ise melanofajlar izlendi. PUVA grubunda diğer dermal değişiklikler için marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$).

Tedavi öncesi ve sonrası vasküler değişiklikler açısından incelediğinde; DB-UVB grubunda tedavi öncesinde tüm olgularda (%100) vasküler değişiklik izlenmezken, tedavi sonrasında 6 (%33.3) olguda vasküler değişiklik izlenmedi. Tedavi sonrası olguların 5'inde (%27.8) vasküler dilatasyon, 7'sinde (%38.9) vasküler proliferasyon mevcut idi. DB-UVB grubunda vasküler değişiklikler için marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$).

PUVA grubunda tedavi öncesinde tüm olgularda (%100) vasküler değişiklik izlenmezken, tedavi sonrasında 15 (%65.2) olguda vasküler değişiklik izlenmedi. Üçünde (%13.1) vasküler dilatasyon, 5'inde (%21.7) vasküler proliferasyon mevcut idi. PUVA grubunda vasküler değişiklikler için marjinal homojenite testinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$).

DB-UVB ve PUVA grubundaki olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de izlenecektir.



Tablo 4.11. DB-UVB grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n	(%)	Tedavi sonrası N	(%)	P
Epidermotropizm	18	(%100)	5	(%27.8)	0.001*
Epidermis					
Normal	5	(%27.8)	9	(%50.0)	0.008*
Atrofik	2	(%11.1)	5	(%27.8)	
Akantotik	11	(%61.1)	4	(%22.2)	
Stratum korneum					
Parakeratoz	10	(%55.5)	4	(%22.2)	0.058
Ortohiperkeratoz	8	(%44.5)	14	(%77.8)	
İnfiltrat yoğunluğu					
Yok	0	(%0.0)	1	(%5.6)	0.001*
Hafif	2	(%11.1)	14	(%77.7)	
Orta	13	(%72.2)	2	(%11.1)	
Şiddetli	3	(%16.7)	1	(%5.6)	
Fibrozis					
Yok	5	(%27.8)	11	(%61.1)	0.034*
1.derece	10	(%55.5)	3	(%16.7)	
2.derece	2	(%11.1)	3	(%16.7)	
3.derece	1	(%5.6)	1	(%5.6)	
Diğer epidermal değişiklikler					
Yok	11	(% 61.1)	9	(%50.0)	0.527
Bazal vakuoler dejenerasyon	2	(%11.1)	2	(%11.1)	
Diskeratotik hücre	0	(%0.0)	3	(%16.7)	
Spongiosis	5	(%27.8)	0	(%0.0)	
Bazal hiperpigmentasyon	0	(%0.0)	4	(%22.2)	
Diğer dermal değişiklikler					
Yok	14	(%77.8)	3	(%16.7)	0.001*
Eritrosit ektravazasyonu	0	(%0.0)	4	(%22.2)	
Melanofajlar	4	(%22.2)	11	(%61.1)	
Vasküler değişiklikler					
Yok	18	(%100)	6	(%33.3)	0.001*
Vasküler dilatasyon	0	(%0.0)	5	(%27.8)	
Vasküler proliferasyon	0	(%0.0)	7	(%38.9)	

Marjinal homojenite testi. *p<0.05

Tablo 4.12. PUVA grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n (%)	Tedavi sonrası N (%)	P
Epidermotropizm	23 (%100)	10 (%43.5)	0.001*
Epidermis			
Normal	8 (%34.8)	10 (%43.5)	0.05
Atrofik	4 (%17.4)	8 (%34.8)	
Akantotik	11 (%47.8)	5 (%21.7)	
Stratum korneum			
Parakeratoz	14 (%60.9)	4 (%17.4)	0.008*
Ortohiperkeratoz	9 (%39.1)	19 (%82.6)	
İnfiltrat yoğunluğu			
Yok	0 (%0.0)	3 (%13.1)	0.001*
Hafif	2 (%8.7)	14 (%60.9)	
Orta	14 (%60.9)	5 (%21.7)	
Şiddetli	7 (%30.4)	1 (%4.3)	
Fibrozis			
Yok	8 (%34.8)	9 (%39.1)	0.763
1.derece	11 (%47.8)	11 (%47.8)	
2.derece	3 (%13.1)	3 (%13.1)	
3.derece	1 (%4.3)	0 (%0.0)	
Diğer epidermal değişiklikler			
Yok	15 (% 65.2)	10 (%43.5)	0.132
Bazal vakuoler dejenerasyon	5 (%21.7)	4 (%17.4)	
Diskeratotik hücre	0 (%0.0)	1 (%4.3)	
Spongiosis	3 (%13.1)	4 (%17.4)	
Bazal hiperpigmentasyon	0 (%0.0)	4 (%17.4)	
Diğer dermal değişiklikler			
Yok	14 (%60.9)	5 (%21.7)	0.001*
Eritrosit ektravazasyonu	1 (%4.3)	3 (%13.1)	
Melanofajlar	8 (%34.8)	15 (%65.2)	
Vasküler değişiklikler			
Yok	18 (%100)	15 (%65.2)	0.001*
Vasküler dilatasyon	0 (%0.0)	3 (%13.1)	
Vasküler proliferasyon	0 (%0.0)	5 (%21.7)	

Marjinal homojenite testi. *p<0.05

4.3. DB-UVB ve PUVA gruplarının tedavi sonrası histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Tedavi sonrası epidermotropizm durumuna baktığımızda; tüm olguların 15'inde (%36.6) epidermotropizm gözlenirken, 26'sında (%63.4) ise gözlenmedi.

DB-UVB grubunda 5 (%27.8) olguda epidermotropizm izlenirken, 13 (%72.2) olguda izlenmedi.

PUVA grubunda ise 10 (%43.5) olguda epidermotropizm görülürken, 13 (%56.5) olguda görülmedi. Bu bulgulara uygulanan Pearson Ki-kare testinde tedavi sonrasında gruplar arasında epidermotropizm varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. DB-UVB ve PUVA tedavileri sonrasında epidermotropizm varlığı

	Tedavi sonrası epidermotropizm varlığı				Toplam		P
	Var		Yok				
	n	%	n	%	N	%	
DB-UVB	5	27.8	13	72.2	18	100	p:0.478
PUVA	10	43.5	13	56.5	23	100	

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası klinik cevap epidermotropizm ilişkisini incelediğimizde; DB-UVB grubunda tam klinik cevap izlenen 11 olgunun 1'inde (%9.1) epidermotropizm gözlenirken, 10'unda (%90.9) gözlenmedi. Parsiyel cevap izlenen 7 olgunun 4'ünde (%57.1) epidermotropizm görülürken, 3'ünde (%42.9) görülmedi. Bu bulgulara uygulanan Pearson Ki-kare testinde DB-UVB grubunda klinik cevap epidermotropizm ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).

PUVA grubunda ise tam klinik cevap izlenen 14 olgunun 4'ünde (%28.6) epidermotropizm saptanırken, 10'unda (%71.4) saptanmadı. Parsiyel klinik cevap

izlenen 8 olgunun 5'inde (%62.5) epidermotropizm gözlenirken, 3'ünde (%37.5) gözlenmedi. Bu grupta klinik cevap alınmayan 1 olguda (%100) ise epidermotropizm görüldü. Bu bulgulara uygulanan Pearson Ki-kare testinde PUVA grubunda klinik cevap epidermotropizm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

DB-UVB ve PUVA gruplarının klinik cevap epidermotropizm ilişkileri Tablo 4.14 ve 4.15'de izlenecektir

Tablo 4.14. DB-UVB grubunun klinik cevap epidermotropizm ilişkisi

Klinik cevap	Epidermotropizm				Toplam		P
	Var		Yok				
	n	%	n	%	N	%	
Tam klinik cevap	1	9.1	10	90.9	11	100.0	p:0.026
Parsiyel klinik cevap	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Pearson Ki-kare testi

Tablo 4.15. PUVA grubunun klinik cevap epidermotropizm ilişkisi

Klinik cevap	Epidermotropizm				Toplam		P
	Var		Yok				
	n	%	n	%	N	%	
Tam klinik cevap	4	28.6	10	71.4	14	100.0	p:0.154
Parsiyel klinik cevap	5	62.5	3	37.5	8	100.0	
Klinik cevap yok	1	100.0	0	0.0	1	100.0	

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası epidermisteki değişiklikler incelendiğinde; tüm olguların 13'ünde (%31.7) atrofi, 9'unda (%22.0) akantoz mevcutken, 19'unda (%46.3) ise epidermis normal idi.

DB-UVB grubunda ise 5'inde (%27.8) atrofi, 4'ünde (%22.2) akantoz izlenirken, 9'unda (%50) ise epidermis normal olarak gözlendi.

PUVA grubunda 8'inde (%34.8) atrofi, 5'inde (%21.7) akantoz mevcutken, 10'unda (%43.5) ise epidermis normal idi. Bu bulgulara uygulanan Pearson Ki-kare testinde gruplar arasında epidermal değişiklikler açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Gruplara göre epidermal değişiklikler

	Epidermal değişiklikler						Toplam	P	
	Atrofi		Akantoz		Normal				
	n	%	n	%	n	%	N	%	
DB-UVB	5	27.8	4	22.2	9	50.0	18	100	P:0.882
PUVA	8	34.8	5	21.7	10	43.5	23	100	

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası tüm olguların stratum korneum tabakasında meydana gelen değişiklikleri değerlendirdiğimizde; olguların 33'ünde (%80.5) ortohiperkeratoz, 8'inde (%19.5) parakeratoz görüldü.

DB-UVB grubunda 14 olguda (%77.8) ortohiperkeratoz, 4 olguda (%22.2) parakeratoz izlendi.

PUVA grubunda ise 19 (%82.6) olguda ortohiperkeratoz, 4 (%17.4) olguda parakeratoz gözlendi. Bu bulgulara uygulanan Pearson Ki-kare testinde gruplar arasında stratum korneumda gözlenen değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Gruplara göre stratum korneumda gözlenen değişiklikler

	Stratum korneum				Toplam		P
	Ortohiperkeratoz		Parakeratoz				
	n	%	n	%	N	%	
DB-UVB	14	77.8	4	22.2	18	100	P:0.713
PUVA	19	82.6	4	17.4	23	100	

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası tüm olguların infiltrat yoğunluğu incelendiğinde; olguların 4'ünde (%9.8) infiltrat izlenmezken, 28'inde (%68.2) hafif, 7'sinde (%17.1) orta, 2'sinde (%4.9) ise şiddetli infiltrat izlendi.

DB-UVB grubunda olguların 1'inde (%5.6) infiltrat görülmezken, 14'ünde (%77.7) hafif, 2'sinde (%11.1) orta, 1'inde (%5.6) ise şiddetli infiltrat görüldü.

PUVA grubunda olguların 3'ünde (%13.1) infiltrat gözlenmedi. Olguların 14'ünde (%61.1) hafif, 5'inde (%21.7) orta, 1'inde (%4.3) ise şiddetli infiltrat izlendi. Bu bulgulara uygulanan Pearson Ki-kare testinde gruplar arasında infiltrat yoğunluğu açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Gruplara göre infiltrat yoğunluğu durumu

İnfiltrat yoğunluğu					Toplam	P
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
	n %	n %	n %	n %	N %	
DB-UVB	1 5.6	14 77.7	2 11.1	1 5.6	18 100.0	p:0,666
PUVA	3 13.1	14 61.1	5 21.7	1 4.3	23 100.0	

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası tüm olguların dermal fibrozis derecesi incelendiğinde; 20'sinde (%48.8) dermal fibrozis izlenmezken, 14'ünde (%34.1) 1. derece, 6'sında (%14.7) 2. derece ve 1'inde (%2.4) 3. derece dermal fibrozis izlendi.

DB-UVB grubunda 11 olguda (%61.1) dermal fibrozis gözlenmedi. Üçünde (%16.7) 1. derece, 3'ünde (%16.7) 2. derece, 1'inde (%5.6) ise 3. derece dermal fibrozis mevcut idi.

PUVA grubunda 9 (%39.1) olguda dermal fibrozis görülmedi. Onbirinde (%47.8) 1. derece, 3'ünde (%13.1) 2. derece dermal fibrozis görüldü. PUVA grubunda tedavi sonrası 3. derece dermal fibrozis izlenmedi. Bu bulgulara uygulanan Pearson Ki-kare testinde DB-UVB ve PUVA grupları arasında fibrozis derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Gruplara göre dermal fibrozis derecesi

	Dermal fibrozis derecesi								Toplam		P
	0		1		2		3				
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
DB-UVB	11	61.1	3	16.7	3	16.7	1	5.6	18	100	p:0.279
PUVA	9	39.1	11	47.8	3	13.1	0	0.0	23	100	

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası tüm olgularda epidermiste izlenen diğer değişiklikler incelendiğinde; 19 (%46.4) olguda epidermal değişiklik izlenmedi. Altısında (%14.6) bazal vakuoler dejenerasyon, 4'ünde (%9.8) diskeratotik hücre, 4'ünde (%9.8) spongiosis, 8'inde (%19.6) ise bazal hiperpigmentasyon gözlemlendi.

DB-UVB grubunda 9 (%50) olguda epidermal değişiklik görülmedi. Olguların 2'sinde (%11.1) bazal vakuoler dejenerasyon, 3'ünde (%16.7) diskeratotik hücre, 4'ünde (%22.2) bazal hiperpigmentasyon görülürken, olguların hiçbirinde spongiosis saptanmadı.

PUVA grubunda 10 (%43.5) olguda epidermal değişiklik gözlemlendi. Olguların 4'ünde (%17.4) bazal vakuoler dejenerasyon, 1'inde (%4.3) diskeratotik hücre, 4'ünde (%17.4) spongiosis, 4'ünde (%17.4) ise bazal hiperpigmentasyon gözlemlendi. Bu bulgulara uygulanan Pearson ki-kare testinde DB-UVB ve PUVA grupları arasında diğer epidermal değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Gruplara göre diğer epidermal değişiklikler

	Diğer epidermal değişiklikler						Toplam	P
	Yok	Var						
		Bazal vakuoler dejenerasyon	Diskeratotik hücre	Spongiosis	Bazal hiperpigmentasyon			
		n %	n %	n %	n %	n %	N %	
DB-UVB	9 50.0	2 11.1	3 16.7	0 0.0	4 22.2	18 100	P:0.920	
PUVA	10 43.5	4 17.4	1 4.3	4 17.4	4 17.4	23 100		

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası tüm olgularda gözlenen diğer dermal değişikliklere baktığımızda; 27 (%65.8) olguda dermiste saçılmış olarak melanofaj, 7 (%17.1) olguda eritrosit ekstrevasyonu izlenirken, 7 (%17.1) olguda ise dermal değişiklik izlenmedi.

DB-UVB grubunda olguların 11'inde (%61.1) melanofaj, 4'ünde (%22.2) eritrosit ekstrevasyonu görülürken, 3'ünde (%16.7) herhangi bir dermal değişiklik saptanmadı.

PUVA grubunda olguların 15'inde (%65.2) melanofaj, 3'ünde (%13.1) eritrosit ekstrevasyonu gözlenirken, 5'inde (%21.7) ise dermal değişiklik gözlenmedi. Bu bulgulara uygulanan Pearson ki-kare testinde gruplar arasında diğer dermal değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Gruplara göre diğer dermal değişiklikler

	Diğer dermal değişiklikler						Toplam	P	
	Melanofaj		Eritrosit ekstravazasyonu		Yok				
	n	%	n	%	n	%			N
DB-UVB	11	61.1	4	22.2	3	16.7	18	100	p:0.737
PUVA	15	65.2	3	13.1	5	21.7	23	100	

Pearson Ki-kare testi

Tedavi sonrası tüm olgularda izlenen vasküler değişiklikleri değerlendirdiğimizde; 21 (%51.2) olguda vasküler değişiklik izlenmedi. Olguların 8'inde (%19.5) vasküler dilatasyon, 12'sinde (%29.3) vasküler proliferasyon gözlemlendi.

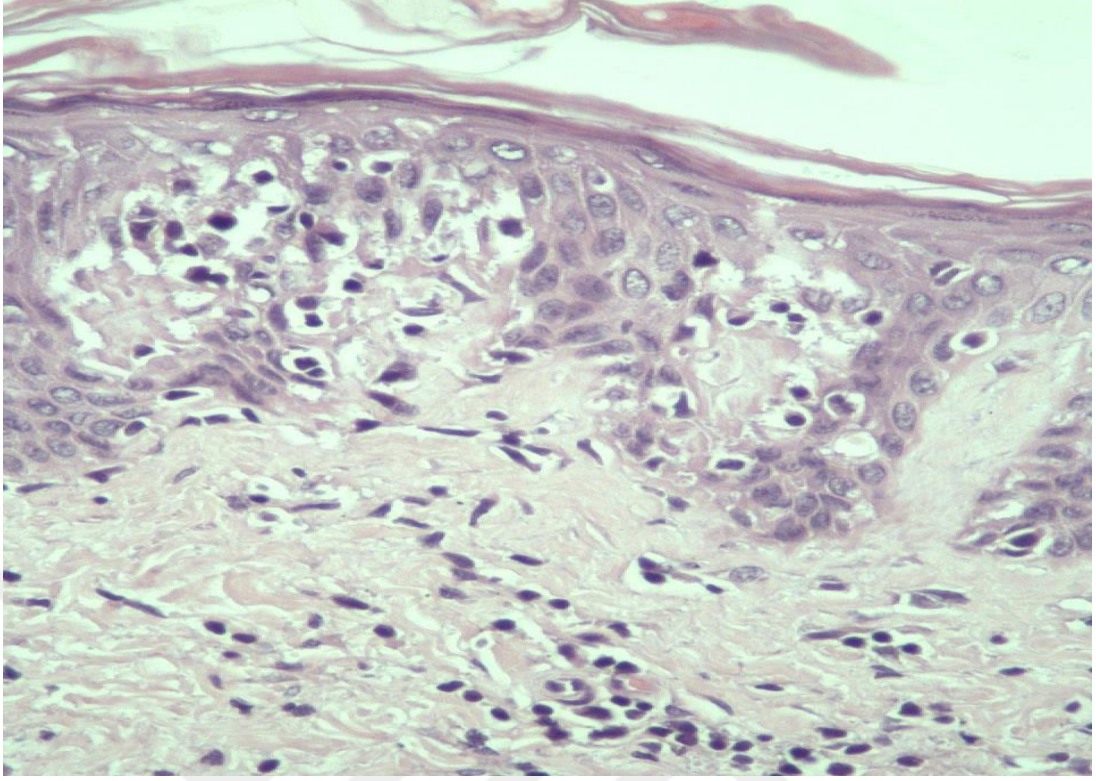
DB-UVB grubunda 6 (%33.3) olguda vasküler değişiklik görülmezken, olguların 5'inde (%27.8) vasküler dilatasyon, 7'sinde (%38.9) vasküler proliferasyon izlendi.

PUVA grubunda ise olguların 15'inde (%65.2) vasküler değişiklik mevcut değildi. Üçünde (%13.1) vasküler dilatasyon, 5'inde (%21.7) vasküler proliferasyon gözlemlendi. Bu bulgulara uygulanan Pearson ki-kare testinde gruplar arasında vasküler değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

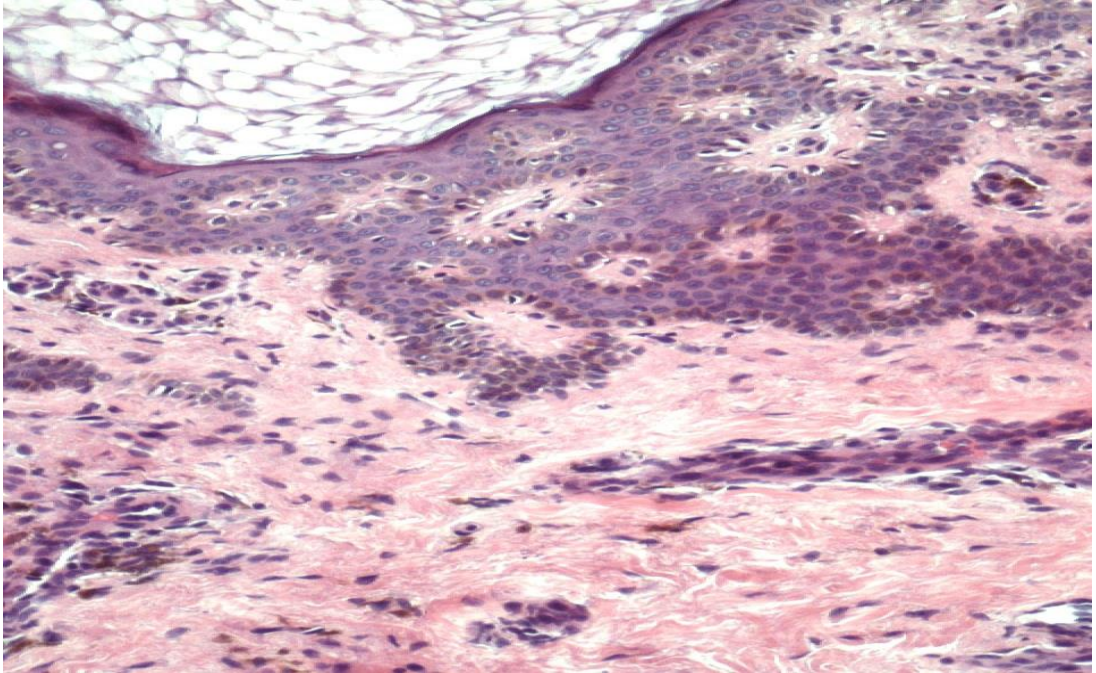
Tablo 4.22. Gruplara göre vasküler değişiklikler

	Vasküler değişiklikler				Toplam	P			
	Yok	Var							
		Vasküler dilatasyon	Vasküler proliferasyon						
		n	%	n			%	n	%
DB-UVB	6	33.3	5	27.8	7	38.9	18	100	P:0.126
PUVA	15	65.2	3	13.1	5	21.7	23	100	

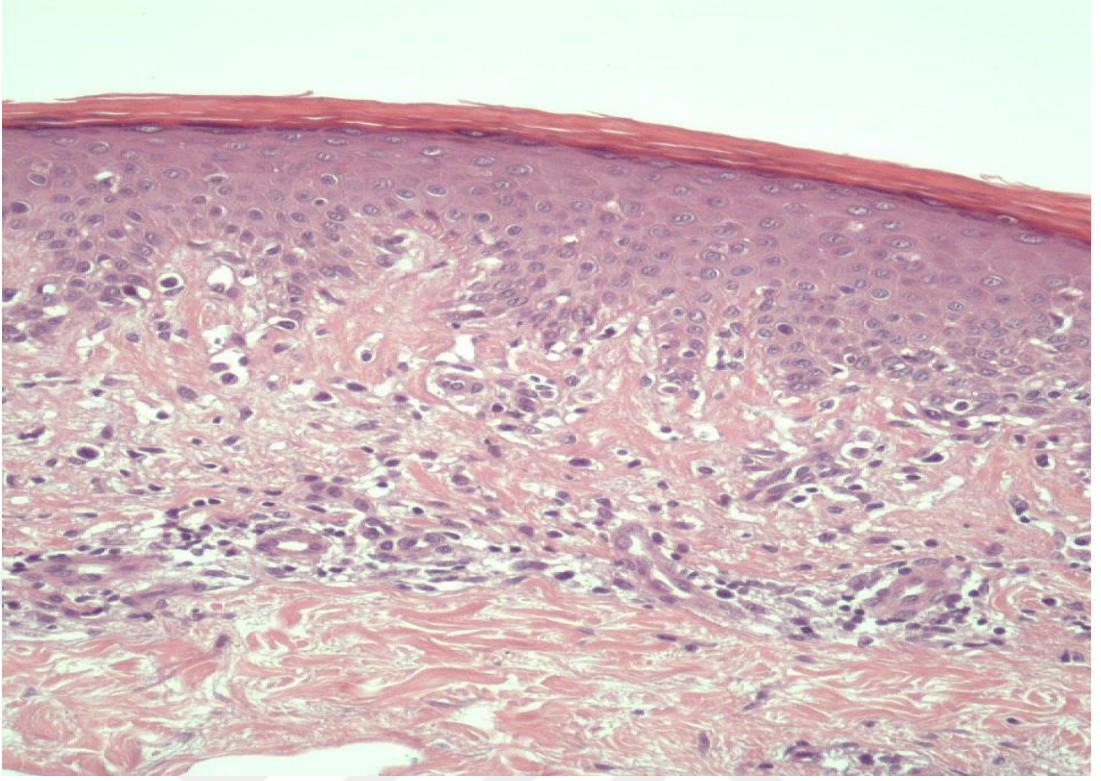
Pearson Ki-kare testi



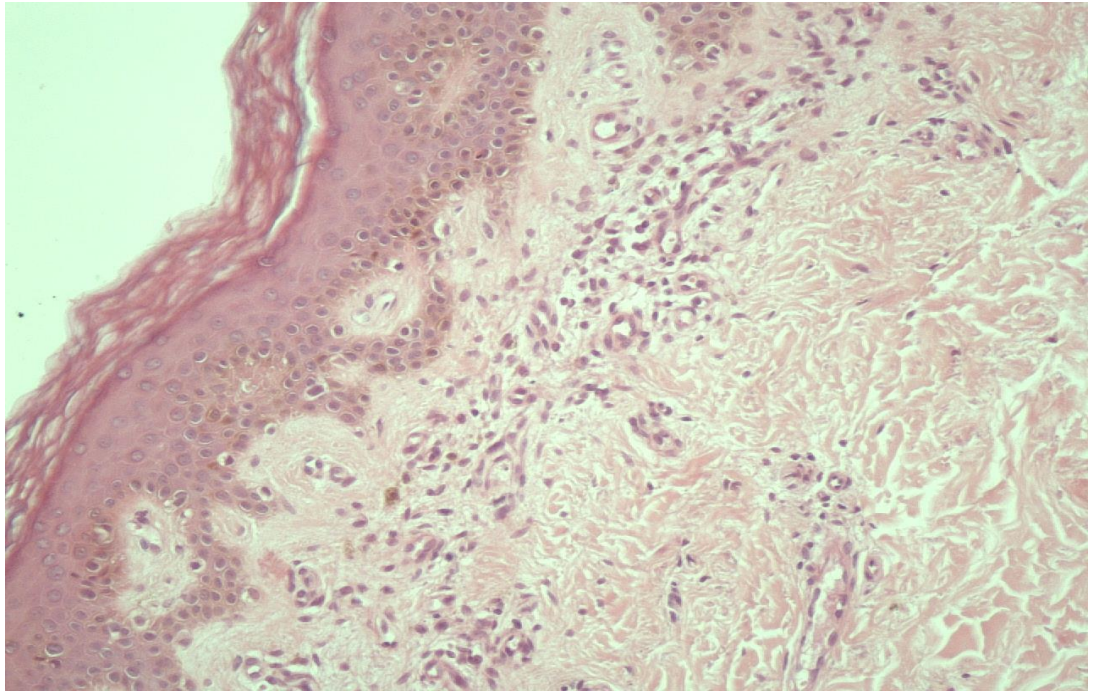
Şekil 4.4. DB-UVB öncesi epidermotropizm ve dermal lenfositik infiltrat (Olgu 4, x 400)



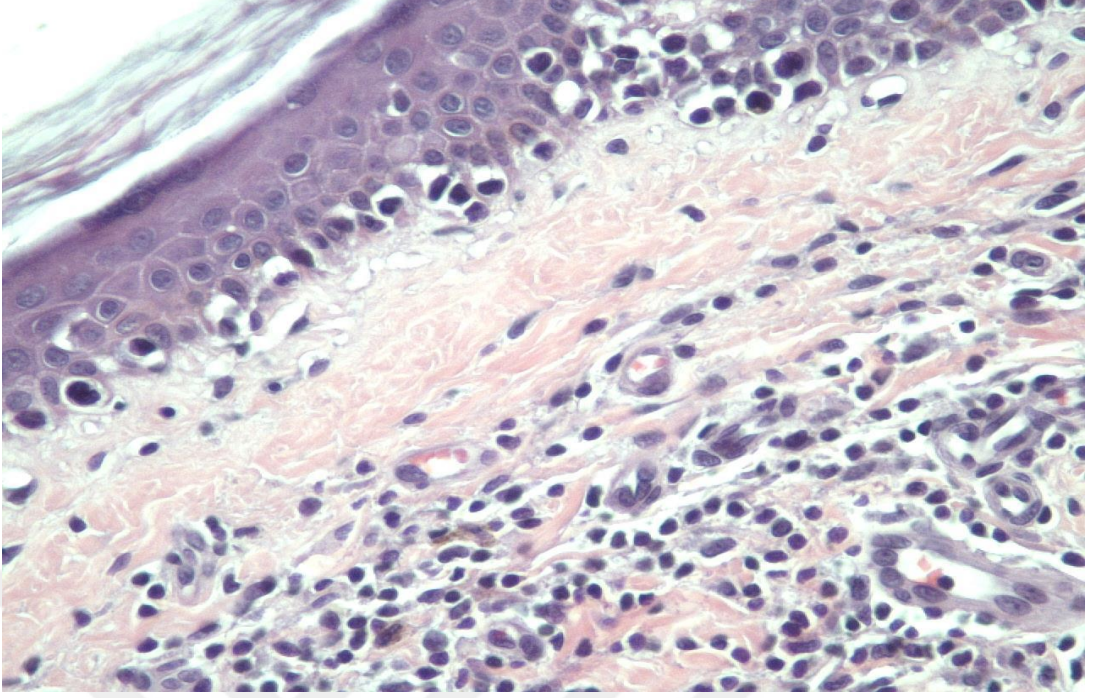
Şekil 4.5. DB-UVB sonrası epidermotropizm kaybı ve dermiste tek tük lenfositik hücre infiltrasyonu (Olgu 4, x 200)



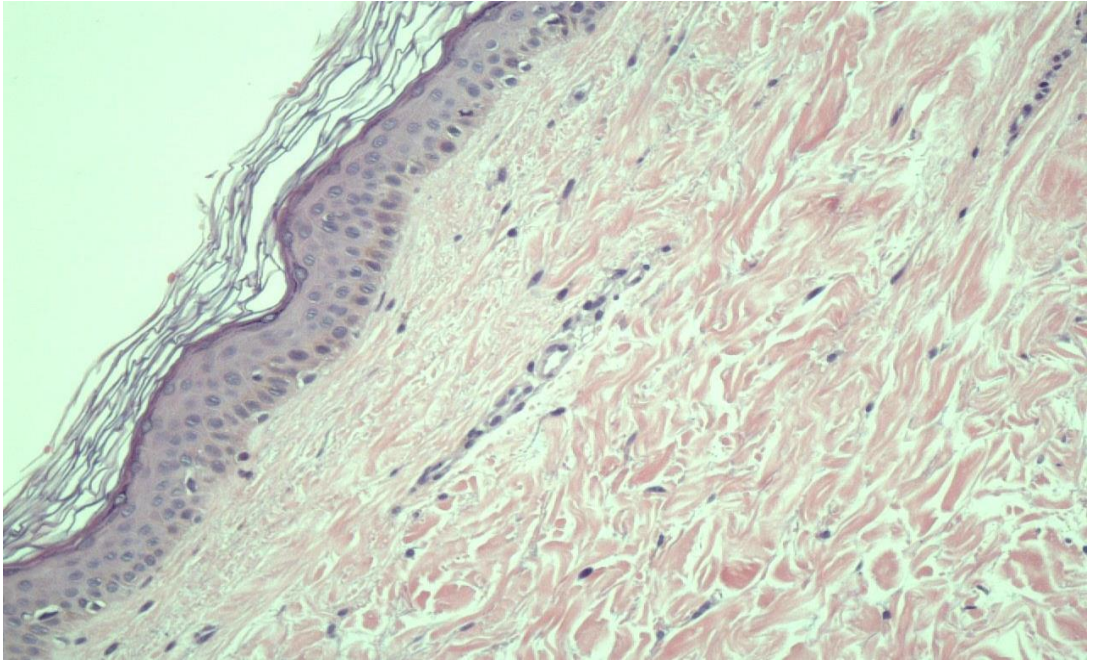
Şekil 4.6. Tanı sırasında papiller dermal fibrozis, lenfositik hücre infiltrasyonu ve epidermotropizm (DB-UVB grubu olgu 3, x 200)



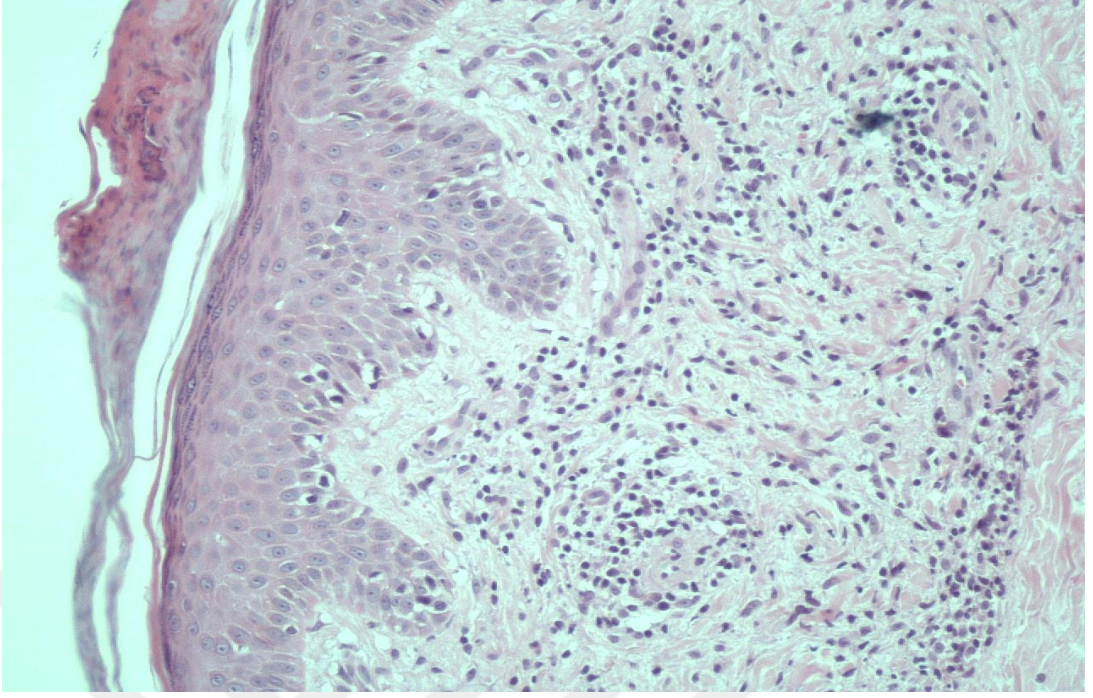
Şekil 4.7. DB-UVB sonrası aynı olguda epidermotropizm kaybı, dermal fibrozis ve infiltratta azalma (DB-UVB grubu olgu 3, x 200)



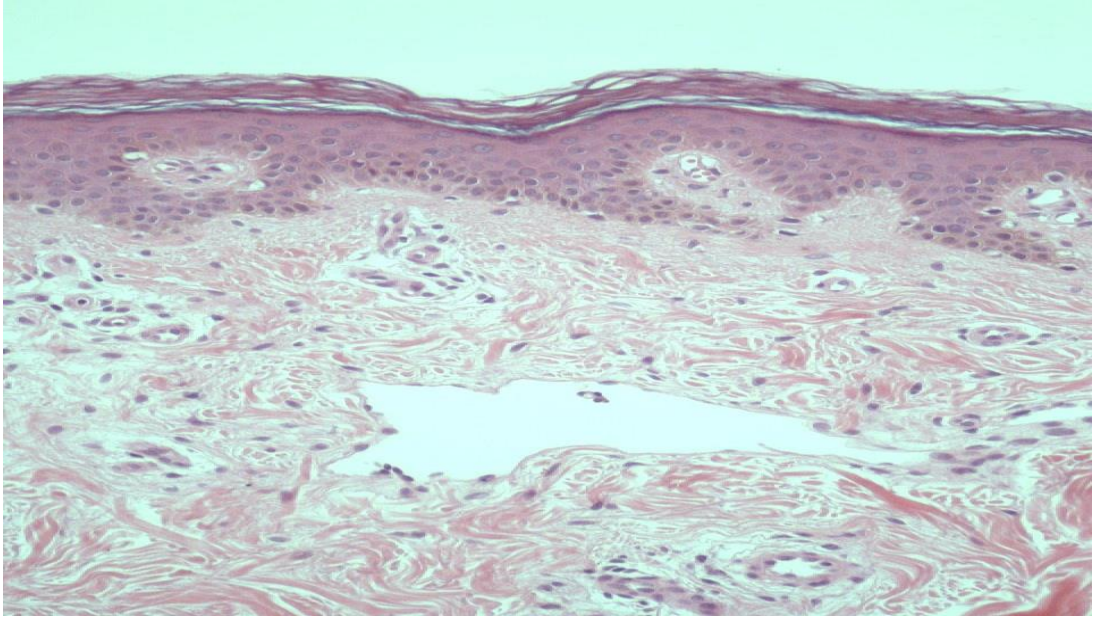
Şekil 4.8. PUVA grubunda yer alan bir olguda tedavi öncesi dermiste yoğun lenfositik infiltrat ve epidermiste yer yer lineer dizilim gösteren atipik lenfositler izlenmektedir (Olgu 16, x 400).



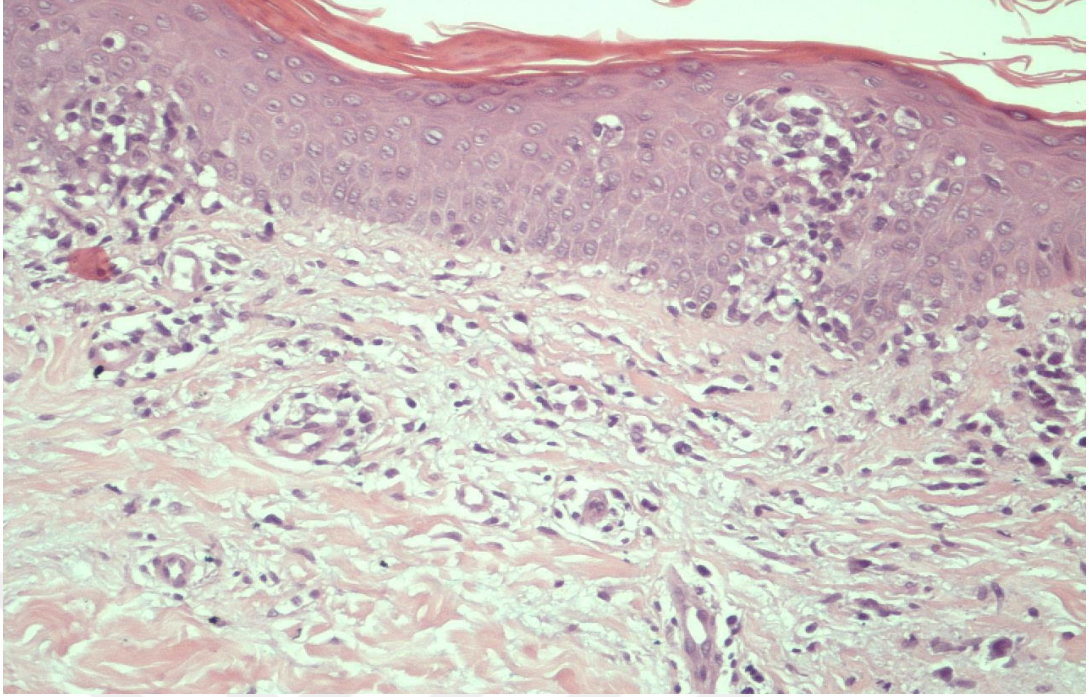
Şekil 4.9. PUVA sonrası infiltratta azalma ve epidermotropizm kaybı gözlenmektedir (Olgu 16, x 200).



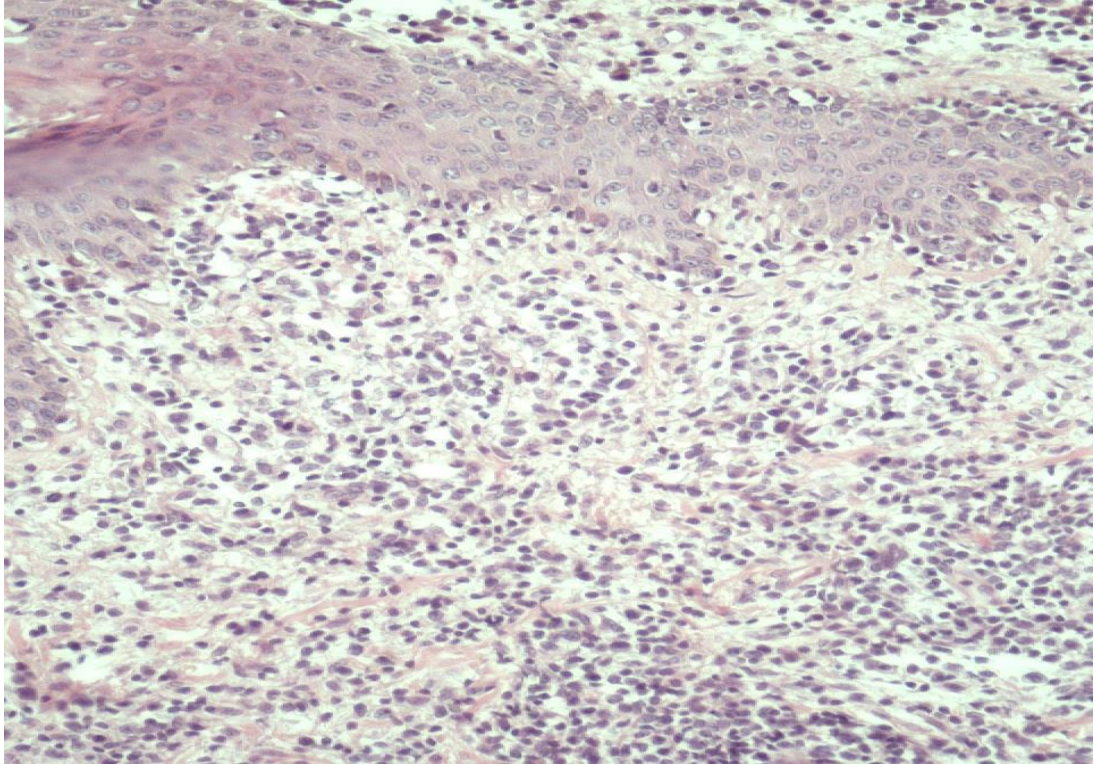
Şekil 4.10. PUVA öncesinde parakeratoz, epidermiste saçılmış olarak yer alan atipik lenfositler ve yüzeyel dermiste lenfositik hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (Olgu 15, x 200).



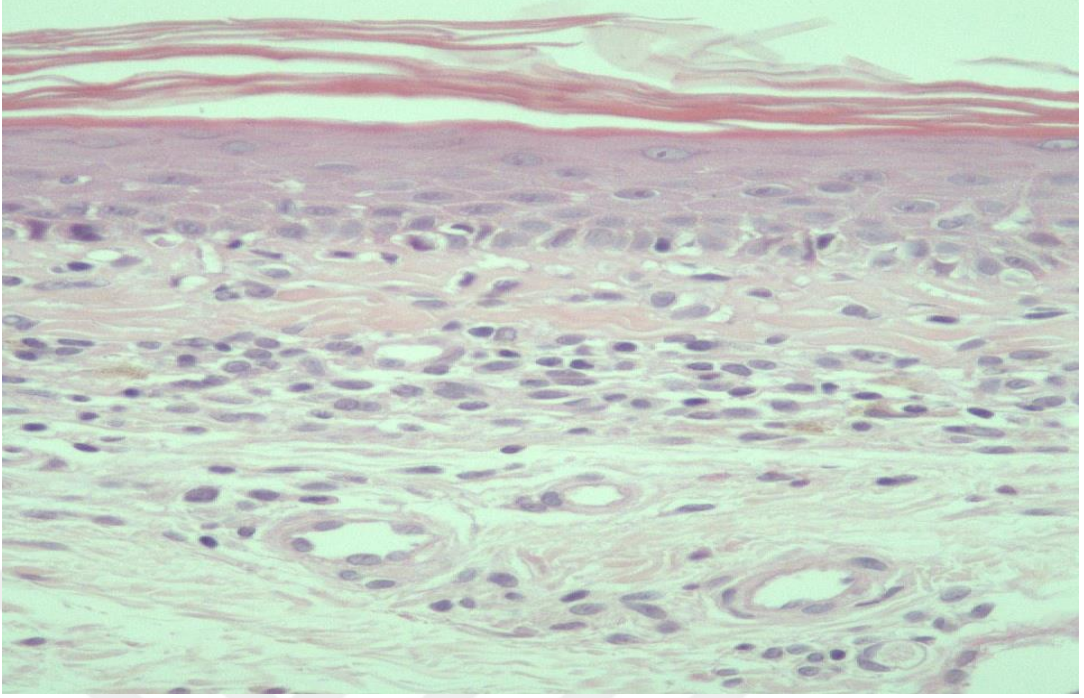
Şekil 4.11. PUVA sonrasında parakeratoz kaybı, dermal infiltrat ve epidermotropizmde silinme ve vasküler dilatasyon izlenmektedir (Olgu 15, x 200).



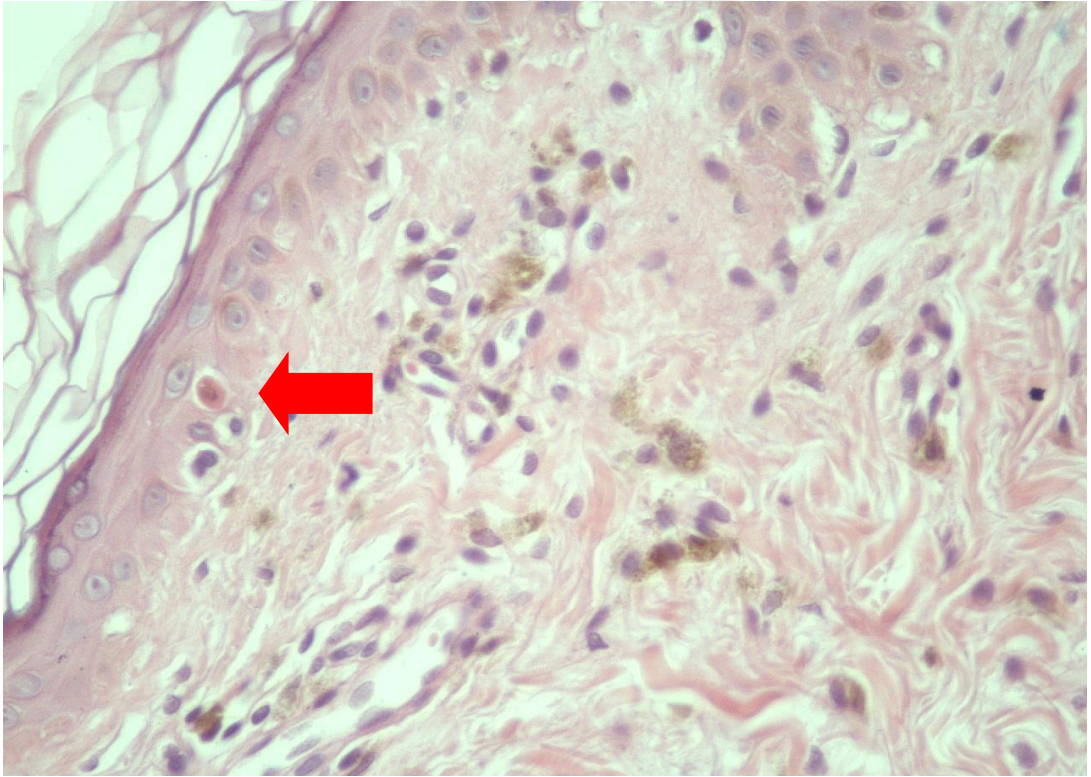
Şekil 4.12. PUVA öncesi dermiste dağınık lenfositik hücre infiltrasyonu ve epidermotropizm (Olgu 22, x 200)



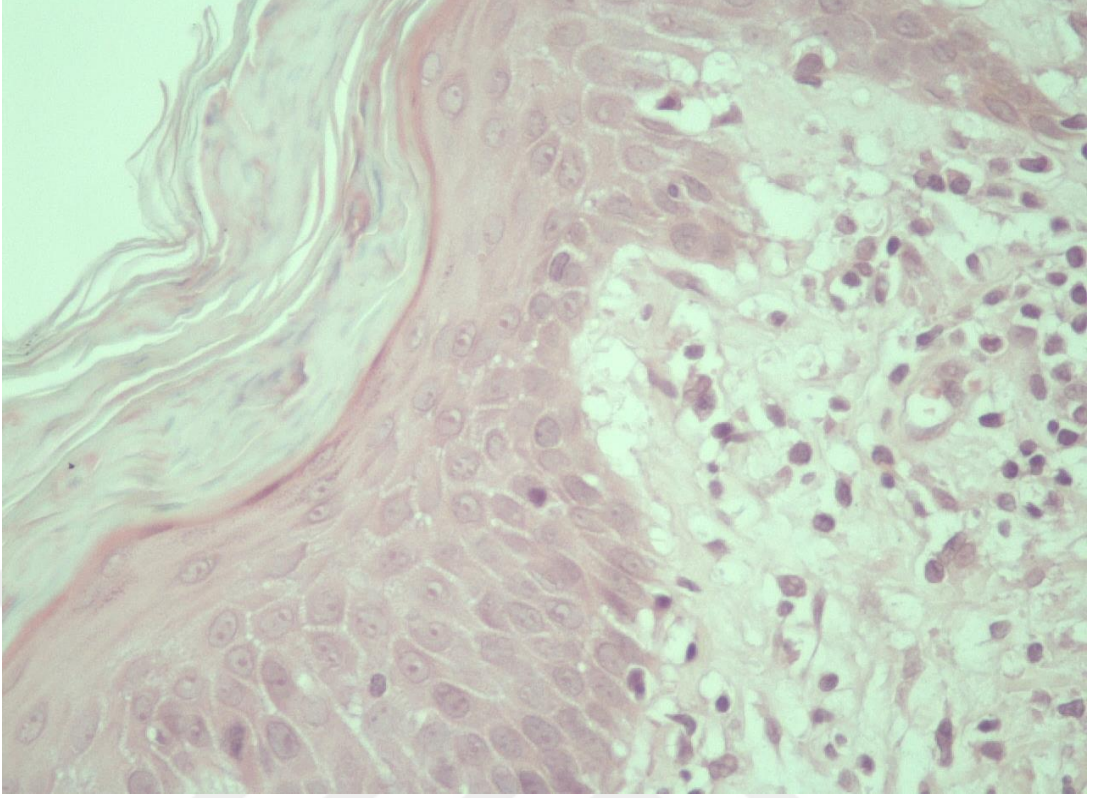
Şekil 4.13. PUVA sonrası yanıt alınmayan olguda büyük hücre transformasyonu izlenmiştir (Olgu 22, x 200)



Şekil 4.14. PUVA tedavisi sonrası dermiste fibrozis gelişimi (Olgu 4, x 400)



Şekil 4.15. DB-UVB sonrası epidermiste diskeratotik hücre ve atrofi ile dermiste saçılmış olarak melanofajlar izlenmektedir (Olgu 8, x 400).



Şekil 4.16. PUVA sonrası parakeratoz ve bazal tabakada vakuoler dejenerasyon
(Olgu 5, x 400)

5. TARTIŞMA

MF, atipik lenfositlerin papiller dermiste değişik derecelerde infiltrasyonu ile karakterize bir kutanöz T hücreli lenfomadır. Klasik MF lezyonunda parakeratoz, lenfositlerin dermiste yüzeysel bant tarzında infiltrasyonu, çentikli nüveye sahip küçük-orta boyutlu atipik lenfositlerin epidermise girmesi (epidermotropizm), atipi gösteren lenfositlerin epidermiste kümelenmesi (Pautrier mikroabsesi) histopatolojik olarak beklenen bulgulardır. Histopatolojik görünüm, erken dönem MF lezyonlarında her zaman tipik olmayabilir (2, 3, 19, 35).

MF tedavisinde geniş bant UVB (GB-UVB), dar bant UVB (DB-UVB), psoralen ile beraber olan UVA fotokemoterapisi (PUVA), topikal kortikosteroidler, topikal ve sistemik kemoterapiler, interferon- α (IFN- α), retinoidler ve total cilt elektron-beam radyasyon tedavisi kullanılır (6).

DB-UVB'nin MF tedavisindeki mekanizması tam bilinmese de, hücre siklusunda, sitokin ekspresyonunda ve immünmodülasyondaki değişiklikler gösterilmiştir (27). Bir çalışmada DB-UVB'nin keratinositlerde IL-2, IL-6 ve TNF- α ekspresyonunda artışa ve Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesinde ve aktivasyonunda azalmaya yol açtığı bulunmuştur (28). Ayrıca, klonal T hücrelerinde neoplastik çoğalmayı baskılar ve immün sistem düzenleyicisi olarak işlev görür (29).

MF'de PUVA tedavisinin etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Bunlar içerisinde en geçerli olanı psoralenin 320-400 nm UVA aralığındaki fotonları absorbe etmesi ile hücre DNA'sına etkisi sonucunda DNA sentezi ve hücre proliferasyonunu baskılamasıdır. PUVA tedavisi sonrası periferik kandaki mononükleer hücrelerde apoptoz artar, epidermiste ise Langerhans hücrelerinin sayısı azalır. PUVA tedavisi sadece epidermisi ve papiller dermisi hedef alırken, lenf nodlarına ve iç organlara doğrudan etki göstermez (36).

Çalışmamızda, deri fototipine göre, Fitzpatrick dereceleme sistemi kullanılarak DB-UVB ve PUVA tedavisi uygulanan erken evre MF olgularında tedavi sonrası klinik yanıt ile tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik değişiklikler incelenmiştir.

MF'te tedavi sonrası klinik yanıt bugüne kadar yapılan çalışmalarda farklı kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir. Jang ve ark.(5), Boztepe ve ark.(8), Hofer

ve ark.(12), Ponte ve ark.(27), Coronel-Perez ve ark.(33), Ghodsi ve ark.(37), Brazzelli ve ark.(38), ile Kural ve ark.(39) DB-UVB ile yaptıkları çalışmalarda lezyonların %95'inden fazlasının iyileşmesini tam klinik cevap, %50-95 arasında iyileşmesini parsiyel klinik cevap, %50'sinden azının iyileşmesini klinik cevap yok olarak tanımlamışlardır.

Boztepe ve ark.(8) çalışmasında erken evre 14 MF olgusunda tam klinik cevap %79, parsiyel klinik cevap %7 olarak saptanırken; %14'ünde klinik cevap izlenmemiştir. Ghodsi ve ark.(37) DB-UVB ile yaptıkları çalışmada 6'sı evre Ia, 10'u evre Ib olan toplam 16 olgunun 12'sinde (%75) tam klinik cevap, 3'ünde (%19) parsiyel klinik cevap saptanmıştır. Bir olguda ise klinik cevap alınmamıştır. Coronel-Perez ve ark.(33) DB-UVB ile yaptıkları çalışmada 23 olgunun 13'ünde (%57) tam klinik cevap, 8'inde (%35) parsiyel cevap gözlenmiştir. İki olguda (%8) ise cevap izlenmemiştir. Pavlotsky ve ark.(40) PUVA ile yaptığı çalışmada olguların 16'sında (%62) tam klinik cevap, 8'inde (%30) parsiyel klinik cevap izlenirken, 2'sinde (%8) ise cevap gözlenmemiştir.

Çalışmamızda da klinik yanıt değerlendirmesi daha önceki bu çalışmalar göz önüne alınarak yapıldı (5, 8, 12, 27, 33, 37-39). Çalışmaya alınan 41 olgunun 18'i (%43.9) DB-UVB, 23'ü (%56.1) ise PUVA tedavisi aldı. DB-UVB tedavisi alan gruptaki 18 olgunun 11'inde (%61.1) tam klinik cevap, 7'sinde (%38.9) ise parsiyel klinik cevap izlendi. Çalışmamızda saptadığımız klinik yanıt oranları Coronel-Perez ve ark.(33) çalışmasına benzerdir.

PUVA tedavisi alan 23 olgunun ise 14'ünde (%60.9) tam klinik cevap, 8'inde (%34.8) parsiyel klinik cevap gözlenirken, 1'inde (%4.3) ise klinik cevap izlenmedi. Bulgularımız Pavlotsky ve ark.(40) sonuçlarına yakındır. Çalışmamızda klinik cevap izlenmeyen olgunun tedavisi sürerken yapılan kontrol cilt biyopsisi incelendiğinde tedaviye yanıt vermediği ve large cell transformasyon gösterdiği saptanmış olup olgu ex olmuştur.

Çalışmamızda PUVA ve DB-UVB tedavileri sonrası klinik cevap yüzdeleri birbirine yakındır.

Literatürde daha önce erken evre MF olgularında DB-UVB ve PUVA tedavisinin klinik etkileri üzerine yapılmış olan çalışmalardaki toplam olgu sayıları,

olguların klinik evreleri ve klinik cevap yüzdeleri Tablo 5.1, 5.2 ve 5.3’de izlenecektir.

Tablo 5.1. DB-UVB ile tedavi edilmiş MF olgularına ait daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması

	Toplam olgu sayısı	Klinik evre	Tam klinik cevap %	Parsiyel klinik cevap %	Klinik cevap yok %
Jang ve ark.(5)	14	Ia,Ib	79	21	0
Pavlotsky ve ark.(6)	68	Ia,Ib	85	6	9
Boztepe ve ark.(8)	14	Ia,Ib,IIa	79	7	14
Clark ve ark.(9)	8	Ia	75	25	0
Hofer ve ark.(12)	6		83	17	0
Coronel-perez ve ark.(33)	23	Ib	57	35	8
Ghods ve ark.(37)	16	Ia,Ib	75	19	6
Brazzelli ve ark.(38)	20	Ia,Ib	90	10	0
Kural ve ark.(39)	23	Ia,Ib	83	17	0
Zemheri ve ark.(41)	32	Ia,,Ib,IIa	72	0	28
Gökdemir ve ark.(42)	23	Ia,Ib,IIa	92	4	4
Gathers ve ark.(43)	24	Ia,Ib	54	29	17
Bizim çalışmamız	18	Ia,Ib	61.1	38.9	0

Tablo 5.2. PUVA ile tedavi edilmiş MF olgularına ait daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması

	Toplam olgu sayısı	Klinik evre	Tam klinik cevap %	Parsiyel klinik cevap %	Klinik cevap yok %
Pavlotsky ve ark.(40)	26	-	62	30	8
Hernandez ve ark.(44)	32	Ia,Ib	71	29	-
Weber ve ark.(45)	16	-	100	0	0
Wackernagel ve ark.(46)	24	-	92	-	-
Bizim çalışmamız	23	Ia,Ib	60.9	34.8	4.3

Tablo 5.3. DB-UVB ve PUVA ile tedavi edilmiş MF olgularına ait daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması

	Toplam olgu sayısı		Klinik evre	Tam klinik cevap %		Parsiyel klinik cevap %		Klinik cevap yok %	
	DB-UVB	PUVA		DB-UVB	PUVA	DB-UVB	PUVA	DB-UVB	PUVA
Diederer ve Ark.(10)	21	35	Ia,Ib	81	71	19	29	0	0
Ponte ve Ark.(27)	19	95	Ia,Ib,IIa	68	62	26	25	6	13
Ahmad ve Ark.(47)	11	24	Ia,Ib,IIa	55	67	27	21	18	12
Düşmez Apa ve ark.(48)	22	22	Ia	57	57	-	-	43	43
Bizim çalışmamız	18	23	Ia,Ib	61.1	60.9	38.9	34.8	0.0	4.3

Fototerapinin akut ve kronik yan etkileri olabilir. Akut yan etkiler kaşıntı, bulantı, eritem, ödem ve bazen büllerle seyreden fototoksik reaksiyonlardır. Kronik yan etkiler arasında erken yaşlanma, pigment değişiklikleri ve deri kanseri riskinde artış bulunmaktadır (26).

Literatürde DB-UVB ile yapılan çeşitli çalışmalarda kaşıntı (6, 33, 37), eritem (5, 6, 33, 37), yanma (37), hiperpigmentasyon ve kserozis (5), seboreik dermatit (33) gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavi süresince DB-UVB grubunda 11 (%61.1) olguda, PUVA grubunda 14 (%60.9) olguda hafif eritem izlenmiştir.

Fototerapi sonrasında histopatolojik yanıt değerlendirilmesi ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur (12, 41, 42, 48, 49, 50, 51).

El-Mofty ve ark.(49) DB-UVB, psoralen UVB ve PUVA ile yaptıkları 20 olguluk çalışmalarında histopatolojik yanıt çok iyi cevap, iyi cevap, zayıf cevap ve kötü cevap olarak 4 kategoride değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası dermiste sadece seyrek infiltrat olması çok iyi cevap; hafif epidermotropizm, seyrek infiltratın olması ve atipik hücrelerin görülmemesi iyi cevap; epidermotropizm ile beraber yoğun band tarzında infiltrat $\pm$ atipik hücrelerin varlığı zayıf cevap; epidermotropizm ile beraber yoğun derin dermal infiltrat ve atipik hücrelerin varlığı kötü histopatolojik cevap olarak sınıflandırılmıştır. DB-UVB ve PUVA etkilerinin karşılaştırıldığı grup 1'deki 10 olguya önce vücutlarının sol tarafı kapatılarak sağ tarafa DB-UVB verilmiştir. Takiben psoralen verilmiş ve 2 saat sonra olguların sol tarafına UVA uygulanmıştır. Bu sırada sağ taraf korunmuştur. Histopatolojik olarak olguların %20'sinde her iki tarafta neredeyse tam iyileşme görülürken, geriye kalan %80'inde ise kısmi histopatolojik remisyon saptanmıştır. Tedavi sonrası epidermotropizm PUVA uygulanan tarafta 4 olguda, DB-UVB uygulanan tarafta ise 2 olguda izlenmiştir. Dokuz olguda her iki tarafta yüzeysel infiltrat izlenmiş olup sadece 1 olguda infiltrat derin lokalizasyondadır. İnfiltrat yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde PUVA tarafında sadece 1 olguda yoğun infiltrat, DB-UVB tarafında ise 2 olguda yoğun infiltrat gözlenmiştir.

Gökdemir ve ark.(42) DB-UVB ile yaptıkları 23 olgu içeren çalışmada, epidermotropizm ve Pautrier mikroabselerinin yokluğu ile irregüler nükleuslu atipik lenfositlerden oluşan yoğun infiltratın ve epidermis ile dermis içerisindeki mitozların belirgin olarak azalması tam histopatolojik cevap, epidermotropizmde belirgin azalma ve epidermis ile dermiste dağınık atipik lenfositlerin bulunması parsiyel histopatolojik cevap, hiçbir değişiklik olmaması ise histopatolojik cevap yok olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında 23 olgunun 18'inde (%78) tam histopatolojik

cevap, 3'ünde (%13) parsiyel histopatolojik cevap izlenirken, 2'sinde (%9) ise histopatolojik cevap izlenmemiştir.

Zemheri ve ark.(41) DB-UVB ile yaptıkları çalışmada epidermotropizm epidermis içerisinde atipik lenfositlerin varlığı şeklinde değerlendirilmiş ve tek veya halo lenfositler, lineer dizilim gösteren lenfositler ve Pautrier mikroabseleri olarak sınıflandırılmıştır. Tedavi öncesi tüm olgularda epidermotropizm izlenirken, sonrasında ise 7 olguda epidermotropizm saptanmıştır. Tedavi sonrasında öncesine göre epidermotropizmin tüm tiplerinde anlamlı şekilde azalma görülmüştür ($p=0.001$).

Düşmez Apa ve ark.(48) hem DB-UVB hem de PUVA verilen 22 MF olgusundan alınmış 23 adet cilt biyopsisinde tedavi sonrası histopatolojik özellikleri değerlendirmişlerdir. Epidermotropizm epidermis içerisinde atipik lenfositlerin varlığı şeklinde tanımlanmış ayrıca tek hücreler veya halo, lineer dizilim gösteren tek hücreler, pagetoid yayılım ve Pautrier mikroabseleri şeklinde sınıflandırılmıştır. Tedavi öncesinde 23 biyopside tek hücreler izlenirken, tedavi sonrası histopatolojik yanıt alınan biyopsilerin 13'ünde tek hücreler saptanmıştır. Tedavi öncesinde 23 biyopside halo görülürken, tedavi sonrasında histopatolojik yanıt alınan biyopsilerin 11'inde halo görülmüştür. Tedavi öncesi lineer dizilim gösteren lenfositler 7 biyopside gözlenirken, tedavi sonrası yanıt alınan biyopsilerin hiçbirinde lineer dizilim gözlenmemiştir. Pagetoid yayılım ise tedavi öncesi 19 biyopside izlenirken tedavi sonrası yanıt alınan biyopsilerde bu rakam 6 olarak saptanmıştır. Pautrier mikroabseleri görülen biyopsi sayısı ise tedavi sonrası yanıt alınan biyopsilerde 13'den 2'ye düşmüştür.

Ehsani ve ark.(50) 20 MF olgusunda fototerapi ve sonrası histopatolojik değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında tedavi sonrasında epidermotropizm ve infiltratta azalma anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda epidermotropizm sınıflandırılmamıştır. Tedavi öncesi iki gruptaki tüm olgularda epidermotropizm gözlenmiş olup tedavi sonrasında epidermotropizm PUVA grubunda 10 (%43.5), DB-UVB grubunda 5 (%27.8) olguda izlenmiştir. PUVA ve DB-UVB gruplarında tedavi sonrasında epidermotropizmin belirgin olarak azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak

her iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Bu bulgumuz El-Mofty ve ark.(49) çalışmasına benzerdir.

Parakeratoz, MF olgularında tanı konduğu anda sık görülen histopatolojik bulgular arasındadır (48). Naraghi ve ark.(23) yaptığı çalışmada 30 MF olgusundan %68'inde tanı anında parakeratoz izlenmiştir. Düşmez Apa ve ark.(48) yaptığı çalışmada, parakeratoz tedavi öncesinde 5 olguda, sonrasında 2 olguda gözlenmiştir. Hiperkeratoz gözlenen olgu sayısı ise 6'dan 9'a yükselmiştir. Epidermisi normal olarak izlenen olgu sayısı ise (12 olgu) aynı kalmıştır. Bu çalışmada tedavi sonrası parakeratoz izlenen olgu sayısındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Zemheri ve ark.(41) yaptığı çalışmada tedavi sonrası parakeratoz izlenen olgu sayısı 8'den 1'e düşerken, tedavi öncesi ortohiperkeratoz izlenen olgu sayısı ise 17'den 10'a düşmüştür. Tedavi öncesinde 7 olguda epidermis normalken, tedavi sonrasında bu sayı 21 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada stratum korneum değişikliklerinden normalizasyon ve parakeratozdaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızda ise DB-UVB grubunda parakeratoz tedavi sonrası 10'dan (%55.5) 4'e (%22.2) düşerken, ortohiperkeratoz izlenen olgu sayısı 8'den (%44.5) 14'e (%77.8) yükseldi. Bu grupta stratum korneum değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). PUVA grubunda ise parakeratoz tedavi sonrası 14'den (%60.9) 4'e (%17.4) düşerken, ortohiperkeratoz izlenen olgu sayısı 9'dan (%39.1) 19'a (%82.6) yükseldi. Bu grupta stratum korneum değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Bu bulgularla tedavi sonrası stratum korneumdaki değişiklikler açısından PUVA tedavisinin daha etkin olabileceği düşünüldü.

Fototerapi sonrasında epidermiste atrofi sıklığı artış göstermektedir. Zemheri ve ark.(41) DB-UVB çalışmasında normal epidermis ve atrofik epidermis izlenen olgu sayısında artış izlenirken, hiperplastik değişiklik izlenen olgu sayısında azalma mevcuttur. Bu çalışmada epidermisteki değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda ise DB-UVB grubunda tedavi sonrası normal epidermis ve atrofik epidermis izlenen olgu sayısında artış, akantoz izlenen olgu sayısında ise azalma izlendi. Bu grupta epidermal değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). PUVA grubunda ise tedavi sonrasında DB-UVB grubundaki gibi normal epidermis ve atrofi izlenen olgu

sayısında artış, akantoz izlenen olgu sayısında ise azalma gözlemlendi. Ancak PUVA grubunda bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p>0.05$). Bu bulgular eşliğinde DB-UVB tedavisinin PUVA'ya göre epidermal değişiklikler üzerine daha etkili olabileceği düşünüldü.

MF'te papiller dermiste likenoid veya bant benzeri infiltrat görülür. Zemheri ve ark.(41) yapmış olduğu çalışmada tedavi öncesi 32 olgunun hepsinde likenoid infiltrat izlenirken, tedavi sonrası bu sayı 7'ye inmiştir. Tedavi sonrasında 16 olguda yüzeysel perivasküler infiltrat saptanmıştır. Dokuz olguda ise infiltrat izlenmemiştir. Bu çalışmada likenoid infiltrattaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Hofer ve ark.(12) DB-UVB ile yaptıkları başka bir çalışmada tedavi sonrası alınan cilt biyopsilerinde hafif infiltrat gözlemlendiği bildirilmiştir. Abe ve ark.(51) UVB fototerapisi ile ilgili çalışmasında 3 olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişikliği incelenmiş, epidermis ve dermiste infiltratta azalma olduğu saptanmıştır. Düşmez Apa ve ark.(48) yaptığı çalışmada ise tedavi sonrası yüzeysel perivasküler infiltrat izlenen olgu sayısı 10'dan 6'ya, likenoid infiltrat izlenen olgu sayısı 12'den 7'ye düşerken, infiltrat izlenmeyen olgu sayısı ise 1'den 10'a çıkmıştır. Bu çalışmada tedavi sonrası infiltrat izlenmeyen olgu sayısındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Çalışmamızda ise infiltrat yok, hafif, orta şiddette ve şiddetli olarak 4 gruba ayrıldı. Tüm olgularda tedavi sonrası infiltrat yüzeysel idi. DB-UVB ve PUVA gruplarında tedavi sonrası yok-hafif gruplarında artış izlenirken, orta-şiddetli gruplarında ise azalma gözlemlendi. Çalışmamızdaki bu bulgular her iki tedavi grubu için de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve tedavi sonrası dermiste infiltrat yoğunluğunun azaldığı izlendi ($p<0.05$). Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Dermal fibrozis açısından literatür bilgileri gözden geçirildiğinde, Zemheri ve ark.(41) yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ve sonrasında dermal fibrozis için farklılık izlenmemiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Düşmez Apa ve ark.(48) yaptığı çalışmada dermal fibrozis yok, 1, 2 ve 3 olarak derecelendirilmiştir. Tedavi öncesi 15 olguda dermal fibrozis izlenmezken, tedavi sonrası bu sayı 10 olarak saptanmıştır. 1. derece dermal fibrozis izlenen olgu sayısı tedavi sonrası 8'den 1'e düşmüştür. Tedavi öncesi 2. derece ve 3. derece dermal fibrozis hiçbir olguda izlenmezken, tedavi sonrası bu sayı sırasıyla 10 ve 2 olarak

belirlenmiştir. Bu çalışmada 2. ve 3. derece dermal fibrozis varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.0001$). Çalışmamızda ise dermal fibrozis değerlendirmesi Düşmez Apa ve ark.(48) çalışmasındaki kriterler kullanılarak yapıldı. DB-UVB grubunda dermal fibrozis izlenmeyen olgu sayısı tedavi sonrası 5'den (%27.8) 11'e (%61.1), 2. derece dermal fibrozis izlenen olgu sayısı 2'den (%11.1) 3'e (%16.7) yükselmiştir. Birinci derece dermal fibrozis izlenen olgu sayısı tedavi sonrası 10'dan (%55.5) 3'e (%16.7) düşerken, 3. derece dermal fibrozis izlenen olgu sayısı ise aynı kalmıştır. DB-UVB grubunda dermal fibrozis değişiklikleri açısından tedavi öncesine göre sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$). PUVA grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Bu açıdan bakıldığında DB-UVB tedavisinin dermal fibrozis üzerine daha etkili olabileceği düşünüldü.

Fototerapi tedavisi sonrası diğer epidermal değişiklikler açısından literatür bilgileri gözden geçirildiğinde; Zemheri ve ark.(41) yaptığı çalışmada epidermiste tedavi öncesi 1 olguda bazal vakuoler dejenerasyon izlenirken, sonrasında 7 olguda saptanmıştır. Tedavi öncesi 2 olguda diskeratotik hücre izlenirken, sonrasında 7 olguda diskeratotik hücre gözlenmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bazal vakuoler dejenerasyon ve diskeratotik hücre izlenen olgu sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamızda DB-UVB grubunda tedavi öncesine göre sonrasında bazal vakuoler dejenerasyon izlenen olgu sayısında değişiklik olmadı. Tedavi öncesi hiçbir olguda diskeratotik hücre izlenmezken, tedavi sonrası ise 3 (%16.7) olguda gözlendi. PUVA grubunda ise tedavi öncesi 5 (%21.7) olguda bazal vakuoler dejenerasyon izlenirken, sonrasında 4 (%17.4) olguda izlendi. Tedavi öncesi hiçbir olguda diskeratotik hücre izlenmezken, sonrasında ise 1 (%4.3) olguda diskeratotik hücre gözlendi. Çalışmamızda diğer epidermal değişiklikler arasında değerlendirilen spongiozis ve bazal hiperpigmentasyon ile ilgili literatürde bu kriterler kullanılarak yapılan çalışma bulunmadığından tartışılmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası diğer epidermal değişiklikler değerlendirildiğinde; her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Diğer dermal değişiklikler açısından literatür bilgileri gözden geçirildiğinde; Zemheri ve ark.(41) yapmış olduğu çalışmada dermiste tedavi öncesi 8 olguda

melanofajlar izlenirken, tedavi sonrası melanofaj izlenen olgu sayısı 23 olmuştur ve tedavi sonrası melanofajlarda görülen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Düşmez apa ve ark.(48) yaptıkları çalışmada dermiste tedavi öncesi 5 olguda ekstrasvaze eritrosit görülürken, tedavi sonrası 6 olguda izlenmiştir. Dermiste tedavi öncesi 14 olguda melanofajlar izlenirken, tedavi sonrasında 10 olguda gözlenmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesine göre tedavi sonrası ekstrasvaze eritrosit izlenen olgu sayısındaki artış anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi sonrası melanofaj içeren olgu sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda ise DB-UVB grubunda dermiste tedavi öncesi hiçbir olguda ekstrasvaze eritrosit gözlenmezken, tedavi sonrası 4 (%22.2) olguda izlendi. Tedavi öncesi melanofaj izlenen olgu sayısı 4 (%22.2), sonrasında 11 (%61.1) idi. PUVA grubunda ise dermiste tedavi öncesinde 1 (%4.3), sonrasında 3 (%13.1) olguda ekstrasvaze eritrosit izlendi. Tedavi öncesinde 8 (%34.8), sonrasında 15 (%65.2) olguda melanofaj gözlendi. Çalışmamızda her iki grupta da dermal değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$).

Vasküler değişiklikler açısından değerlendirildiğinde; Zemheri ve ark.(41) yaptığı çalışmada telenjiektazi tedavi öncesi 7, sonrasında 14 olguda izlenmiştir. Vasküler proliferasyon izlenen olgu sayısı ise 1'den 4'e yükselmiştir. Bu çalışmadaki vasküler değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda ise her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi vasküler değişiklik izlenmezken, tedavi sonrası DB-UVB grubunda 5 (%27.8) olguda vasküler dilatasyon, 7 (%38.9) olguda vasküler proliferasyon; PUVA grubunda 3 (%13.1) olguda vasküler dilatasyon, 5 (%21.7) olguda ise vasküler proliferasyon izlendi. Çalışmamızda vasküler değişiklikler açısından her iki grupta da Zemheri ve ark.(41) çalışmasındakinin aksine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi ($p<0.001$). Tedavi sonrası izlenen vasküler değişiklikler açısından baktığımızda; her iki tedavi yönteminin de tedavi sonrası vasküler proliferasyon ve vasküler dilatasyon üzerine etkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda DB-UVB ve PUVA tedavilerinin klinik cevap ve yan etki açısından benzer olduğu izlenmiştir. DB-UVB grubunda tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik özellikler karşılaştırıldığında; epidermotropizm, epidermal değişiklikler, infiltrat yoğunluğu, fibrozis, diğer dermal ve vasküler değişiklikler

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. PUVA grubunda ise; epidermotropizm, stratum korneum değişiklikleri, infiltrat yoğunluğu, diğer dermal ve vasküler değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Sonuç olarak PUVA ve DB-UVB tedavisinin MF olgularında histopatolojik değişiklikler açısından hemen hemen eşdeğer olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası DB-UVB ve PUVA grubunun histopatolojik özellikler üzerine olan etkileri istatistiksel olarak kıyaslandığında birbirlerine üstünlükleri olmadığı saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan histopatolojik karşılaştırmalarda yukarıda belirtilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiş olmasına rağmen, bu özelliklerin izlendiği olgu sayıları az olduğundan bu konuda kesin bir yoruma gitmeden önce daha geniş olgu grupları ile bu bulguların teyit edilmesinin gerekli olduğu düşünülmüştür. Son olarak her iki tedavi yöntemi için de literatürde klinik etki açısından çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, histopatolojik inceleme yapılan çalışmalar oldukça azdır. Bu nedenle yapılacak ek çalışmalar bu iki tedavi yönteminin histopatolojik etkilerini ve birbirlerine olan üstünlüklerini daha iyi bir şekilde ortaya koyacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Ağustos 2007 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalları'nda tanı konan, izlemi yapılan ve PUVA veya DB-UVB tedavileri alan 41 erken evre MF olgusu dahil edildi. Bu olgulardan tanı anında ve tedavi sonrasında alınan cilt punch biyopsiler incelendi. Olguların evresi, cilt tutulumunun yaygınlığı ve tipi esas alınarak EORTC'ye göre belirlendi. PUVA ve DB-UVB'nin klinik ve histopatolojik etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca iki tedavinin birbirlerine üstünlüğünün olup olmadığı değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar şöyledir:

- 1) Bu olgulardan 18'i (%43.9) DB-UVB, 23'ü (%56.1) PUVA tedavisi aldı.
- 2) DB-UVB grubunun 7'si (%38.9) erkek, 11'i (% 61.1) kadın; PUVA grubunun 12'si (%52.2) erkek, 11'i (%47.8) kadındı.
- 3) Çalışma grubunun yaşları 18 ile 84 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları $55.6 (\pm 2.3)$ idi. DB-UVB grubunda ortalama yaş $54.4 (\pm 4.1)$, PUVA grubunda ortalama yaş $56.5 (\pm 2.5)$ idi.
- 4) Çalışmaya alınan olguların 29'u (%70.7) evre Ia, 12'si (%29.3) evre Ib idi. Olguların her iki gruptaki evre dağılımı incelendiğinde; DB-UVB grubunun 14'ü (%77.8) evre Ia, 4'ü (% 22.2) evre Ib; PUVA grubunun 15'i (%65.2) evre Ia, 8'si (%34.8) evre Ib idi.
- 5) Olguların 9'unun cilt tipi (%22) tip 1, 29'unun (%70.7) tip 2, 3'ünün (%7.3) ise tip 3 idi. Olguların gruplara göre cilt tipi dağılımına bakıldığında; DB-UVB grubunun 5'i (%27.8) tip 1 ve 13'ü (% 72.2) tip 2 cilde sahip idi. PUVA grubunun 4'ü (%17.4) tip 1, 16'sı (%69.6) tip 2, 3'ü (%13) ise tip 3 cilde sahip idi.
- 6) Çalışma grubunun tedavi seans sayısı 18 ile 120 arasında değişmekte olup ortalaması $63.1 (\pm 29.4)$ idi. DB-UVB grubunun ortalama tedavi seans sayısı $65 (\pm 25.6)$, PUVA grubunun ortalama tedavi seans sayısı $61.61 (\pm 32.6)$ idi.
- 7) Tedavi sonrası klinik cevap incelendiğinde; 25 olguda (%61) tam cevap, 15 olguda (%36.6) parsiyel cevap izlendi. Bir (%2.4) olguda

ise klinik cevap gözlenmedi. DB-UVB grubunun 11'inde (%61.1) tam cevap, 7'sinde (%38.9) parsiyel cevap izlendi. PUVA grubunun 14'ü (%60.9) tam cevap, 8'i (%34.8) parsiyel cevap olarak değerlendirildi. Olgulardan birinde (%4.3) klinik cevap alınmadı. Her iki grup arasında klinik cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

- 8) Olguların tedavi sonrası klinik cevapları ile evre ilişkisi değerlendirildiğinde; gruplar arasında klinik cevap evre ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
- 9) DB-UVB grubundaki 11 olguda tam klinik cevap görülene kadar aldıkları seans sayısı ortalaması 52.6 ± 15.6 , ortalama kümülatif doz ise 80.4 ± 23.9 J/cm² olarak hesaplandı. PUVA grubundaki 14 olguda tam klinik cevap görülene kadar aldıkları seans sayısı ortalaması 72.9 ± 32.5 , ortalama kümülatif doz ise 463.9 ± 291.9 J/cm² idi.
- 10) Tedavi sırasında gelişen yan etkiler incelendiğinde; DB-UVB grubunda 11 (%61.1) olguda hafif eritem izlenirken, 7 (%38.9) olguda ise hiçbir yan etki izlenmedi. PUVA grubunda ise 14 (%60.9) olguda hafif eritem görülürken, 9 (%39.1) olguda hiçbir yan etki görülmedi.
- 11) Tedavi öncesi ve sonrası epidermotropizm varlığı incelendiğinde her iki grup için de epidermotropizm varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$). Tedavi sonrası her iki grupta epidermotropizmin azaldığı saptandı.
- 12) Tedavi öncesi ve sonrası epidermisteki değişiklikler değerlendirildiğinde; DB-UVB grubunda epidermisteki değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). PUVA grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.05$).
- 13) Tedavi öncesi ve sonrası stratum korneum tabakasındaki değişikliklere baktığımızda; DB-UVB grubunda tedavi sonrasında stratum korneum değişikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark gözlenmedi ($p>0.05$). PUVA grubunda ise anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$).

- 14) Tedavi öncesi ve sonrası dermisteki infiltrat yoğunluğu incelendiğinde; DB-UVB grubunda infiltrat yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$). PUVA grubunda da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$).
- 15) Tedavi öncesi ve sonrası dermal fibrozis varlığı açısından değerlendirildiğinde; DB-UVB grubunda dermal fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). PUVA grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).
- 16) Tedavi öncesi ve sonrası diğer epidermal değişiklikler değerlendirildiğinde; her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
- 17) Tedavi öncesi ve sonrası diğer dermal değişikliklere baktığımızda; DB-UVB ve PUVA grubunda benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$).
- 18) Tedavi öncesi ve sonrası vasküler değişiklikleri incelediğimizde; DB-UVB ve PUVA grubunda vasküler değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$).
- 19) Tedavi sonrası epidermotropizm varlığı açısından grupları karşılaştırdığımızda, gruplar arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).
- 20) Tedavi sonrası klinik cevap epidermotropizm ilişkisine baktığımızda; DB-UVB grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). PUVA grubunda ise istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
- 21) Tedavi sonrası epidermisteki değişiklikleri incelediğimizde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
- 22) Tedavi sonrası stratum korneum değişiklikleri değerlendirildiğinde; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

- 23) Tedavi sonrası dermisteki infiltrat yoğunluğu incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
- 24) Tedavi sonrası dermal fibrozis açısından incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).
- 25) Tedavi sonrası epidermiste izlenen diğer değişiklikler incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 26) Tedavi sonrası gözlenen diğer dermal değişikliklere baktığımızda; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
- 27) Tedavi sonrası vasküler değişiklikleri değerlendirdiğimizde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Zhang C, Duvic M, Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16:322-30.
2. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee P H. McKee's pathology of the skin with clinical correlations. Goodlad J, Calonje E. Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders. 4th ed. Saunders Elsevier; 2012:1313-1341.
3. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. Skin lymphoma the illustrated guide. *Mycosis fungoides.* 3th ed. Wiley-Blackwell; 2009:11-42.
4. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996; 88:2385-2409.
5. M.S.Jang, J.W.Baek, J.B.Park, D.Y.Kang, Y.S.Kang, and K.S.Suth. "Narrowband ultraviolet B phototherapy of early stage mycosis fungoides in Korean patients," *Annals of Dermatology*, vol.23, 2011:474-480.
6. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, Shpiro D, Trau H. UVB in management of early stage of mycosis fungoides. *JEADV* 2006;20:565-572.
7. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1990; 70:212-215.
8. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kilemen F. Narrow-band ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:242-246.
9. Clark C, Dawe RS, Evans ET, et al. Narrowband TL-01 phototerapy for patch stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2000; 136:748-52.
10. Diederer PVMM, van Weelden H, Sanders CJG, Toonstra J, van Vloten WA. Narrow-band UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:215-219.

11. Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003; 16:303-310.
12. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrow-band (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999; 135:1377-1380.
13. Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976; 38:683-689.
14. Mills S E. Histology for pathologists. Li M, Urmacher CD. Normal skin. 3th ed. Lippincott Williams& Wilkins; 2007:3-19
15. Mills S E. Sternberg's diagnostic surgical pathology. Parker DC, Morris RJ, Solomon AR. Nonneoplastic diseases of the skin. 5th ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams& Wilkins; 2010:2-3.
16. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Rosai J. Dermatoses. 10th ed. Mosby; 2011: 96-97.
17. Elder DE. Lever's Histopathology of the skin. Murphy GF. Histology of the skin. 9th ed. Lippincott Williams& Wilkins; 2005:9-52.
18. Patterson JW. Weedon's skin pathology. Cutaneous infiltrates-lymphomatous and leukemic. 4th ed. Churchill livingstone elsevier; 2016:1172-1178.
19. Busam KJ, Dermatopathology a volume in the series foundations in diagnostic pathology. Junkins-Hopkins JM, Myskowski PL, Busam KJ. Hematopoietic Neoplasms. New York: Saunders Elsevier; 2010: 565-579.
20. Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke R, et al. CD8- positive tumor- infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:448-453.
21. Primary cutaneous lymphomas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 614-615.

22. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, et al. Accuracy, concordance and reproducibility of histological diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2000; 136:497-502.
23. Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M, et al. Assesment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 2003; 42:45-52.
24. Şavk E. Foto(kemo)terapinin immünolojisi. *Türkderm*. 2010; 44 Özel Sayı 2:62-66.
25. Ferahbaş A. Fototerapi uygulama şekilleri ve protokolleri. *Türkderm*. 2010; 44 Özel Sayı 2:67-72.
26. Öztürk G. Foto(kemo)terapinin erken ve geç yan etkileri. *Türkderm*. 2010; 44 Özel Sayı 2:86-90.
27. Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of mycosis of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:716-721.
28. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140:995-1009.
29. Krutmann J, Morita A. Mechanism of ultraviolet UVB and UVB phototherapy. *J Investing Dermatol Symp Proc* 1999; 4:70-72.
30. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 2008; 26:464-476.
31. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. Wiellelmeze R. Cutaneous T cell lymphoma. 2nd ed. Mosby:St. Louis; 2008: 1874.
32. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI, *Archives of Dermatology*, 1988; 124(6), p:869-871.
33. Coronel-Perez IM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martinez F. Narrow Band UVB Therapy in Early Stage Mycosis Fungoides. A Study of 23 Patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2007; 98:259-64.

34. Trump JG, Wright KA, Evans WW. High energy electrons for the treatment extensive superficial malignant lesions. *Am. J. Roentgenol.* 1953; 69:623-629.
35. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S. 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; 90(1), p:354-371.
36. 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, *Journal of Investigative Dermatology*, 1996; 107(2), p:235-242.
37. Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C. Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: Report of 16 patients. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2005; 30(4), p 376–378.
38. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G. Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23:229-233.
39. Kural Y, Onsun N, Aygin S, Demirkesen C, Büyükbabani N. Efficacy of narrowband UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoides. *JEADV*. 2006; 20:104-6
40. Pavlotsky F, Hodak E, Amitay DB, Barzilai A. Role of bath psoralen plus ultraviolet A in early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2014; 536-541.
41. Zemheri E, Ozkanli S, Zindanci I, Senol S, Akbulak O, Turfanda E, Toprak M, Kosemetin D, Aydin A. Evaluation of histopathological changes in control biopsies which taken 48 Sessions after NBUVB phototherapy for early-stage Mycosis Fungoides. *The Scientific World Journal* Volume 2012, Article ID 426732.
42. Gökdemir G, Barutcuoglu B, Sakız D, Köşlü A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and

- histopathological changes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006; 20(7) p 804–809.
43. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 191-197.
 44. Hernandez Z, Penate Y, Machin BH, Mendez LP, Hernandez JS, Hernandez J, de-Misa RF. Treatment of stage Ia and Ib mycosis fungoides with psoralen UVA monotherapy: an observational study in tertiary hospitals in the Canary Islands. *International Journal of Dermatology* 2014; 53:1417-1422.
 45. Weber F, Schmuth M, Sepp N, Fritsch P. Bath-water PUVA therapy with 8-methoxypsoralen in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:329-30.
 46. Wackernagel A, Hofer A, Legat F, Kerl H, Wolf P. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *British Journal of Dermatology* 2006; 154:519-523.
 47. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides : a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:413-417.
 48. Düşmez Apa D, Serinsoz Pfeiffer E, Baz K, Kanik EA, İnandioğlu P. Histopathological Changes Seen in Mycosis Fungoides Patients After Phototherapy. *The American Journal of Dermatopathology*, 2010; 32(3), p: 276-280.
 49. El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M, Bosseila M, Sobeih S, Leheta T, Nada H, Tawdy A, Amin I, El-Enany G. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right–left comparative study, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2005; 21(6), p 281-286.
 50. Ehsani AH, Nikoo A, Seirafi H, Khiabani M, Karimi A, Ghanadan A, Histopathological evaluation of patients with mycosis fungoides before and after phototherapy. *Acta Medica International*. 2016; 3(1):151-153.

51. Abe M, Ohnishi K, Kan C, Ishikawa O. Ultraviolet-B phototherapy is successful in Japanese patients with early-stage mycosis fungoides. *The Journal of dermatology*. 2003; 30(11):789-96.



