T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEN DÖNEM MİKOZİS FUNGOİDES VE TAKLİTÇİ LEZYONLARI ARASINDA ARGİROFİLİK ÇEKİRDEKÇİK DÜZENLEYİCİ BÖLGELER (AGNORS) BOYAMA YÖNTEMİNİN TANIYA KATKISI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. YAVUZ EYÜP

DÜZCE-2021

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEN DÖNEM MİKOZİS FUNGOİDES VE TAKLİTÇİ LEZYONLARI ARASINDA ARGİROFİLİK ÇEKİRDEKÇİK DÜZENLEYİCİ BÖLGELER (AGNORS) BOYAMA YÖNTEMİNİN TANIYA KATKISI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YAVUZ EYÜP

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. EMİN ÖZLÜ
(TEZ DANIŞMANI)

DÜZCE-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, fikir ve görüşleriyle mesleki gelişimimize katkısı olan tez danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Emin ÖZLÜ'ye;

Tezimin hazırlanması aşamasında her kademede desteğini hissettiğim ve tecrübesiyle bizleri yönlendiren hocam, Sayın Prof. Dr. Mehmet Gamsızkan'a;

Bilimselliği ve kişiliğiyle örnek aldığımız, tezimin gelişiminde büyük payı olan hocam, Sayın Doç. Dr. Recep Eröz'e;

Asistanlığım süresince iyi bir Dermatolog olabilmemiz için bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, desteğini ve sevgisini bizden esirgemeyen ve bize her zaman bir dost olarak davranıp yol gösteren değerli hocam, Doç. Dr. Ebru KARAGÜN'e;

Çok az çalışma fırsatı bulmama rağmen desteklerini hissettiğim hocam, Sayın Doç. Dr. Belkız UYAR'a;

Birlikte uzun yıllar büyük keyifle çalıştığım, zor zamanlarda hep desteğini hissettiğim asistan arkadaşım dostum, Sayın Yunus ÖZCAN'a;

Kısa süre çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarım, Sayın Dr. Fatima ERİK'e, Sayın Dr. Elif ERİŞ'e, Sayın Dr. Sümeyye GÜNEŞ'e;

Asistanlığım süresince bana bir aile ortamında bulunmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm Düzce Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire ve klinik çalışanlarına;

Büyük bir emekle bugünlere gelmemi sağlayan, eğitim sürecimin her aşamasında ve hayatım boyunca sonsuz sevgi ve anlayışla yanımda olan destekçilerim; annem, babam, kardeşim ve kayınvalideme;

Sevgi ve özverileri ile daima yanımda olan, her türlü fedakarlığa katlanan ve her zaman varlığıyla bana güç veren çok sevgili eşim Elif'e, oğlum Kaan Efe'ye ve kızım Ela'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yavuz EYÜP

6 Ekim 2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı erken evre mikozis fungoides (MF) olguları ile histopatolojik olarak ekzositoz gösteren inflamatuvar dermatozların, AgNOR (Argirofilik çekirdekçik düzenleyici bölge) boyama yöntemi kullanılarak ayırt edilmesinin sağlanması ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Histopatolojik olarak MF tanısı almış 30 olgu ve ekzositoz gösteren 30 inflamatuvar dermatoz (İD) olgusu retrospektif incelenmiştir. AgNOR boyalı preparatlardaki epidermis ve dermiste bulunan 30'ar adet lenfosit fotoğraflanıp her lenfositteki ortalama AgNOR sayısı ile total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı oranı değerleri (TAA/TÇA) hesaplanmıştır. Her bir grubun AgNOR parametrelerindeki değişiklikler karşılaştırılarak, bulunan sonuçların istatistiksel analizi yapılmıştır.

Bulgular: MF hastalarında hem dermiste hem epidermiste ortalama AgNOR sayısı ile total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı (TAA/TÇA) oranı İD'lara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p<0,005$). Her hastanın dermisteki lenfositleri ile epidermisteki lenfositlerinin ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranlandığında, MF hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük saptanmıştır ($p<0,005$).

Tartışma ve Sonuç: MF, özellikle erken evrelerde hem klinik hem histopatolojik olarak İD'larla sıkça karışabilmekte ve ayrımını yapmakta güçlükler yaşanabilmektedir. Bu yüzden, tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç duyulabilmekte ve tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Dolayısıyla tanıyı destekleyecek yeni histopatolojik belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamız, kolay ve ucuz bir boyama yöntemi olan AgNOR'un, MF'in histopatolojik ayrımına katkı sağlayabileceğini ve doğru tanıya ulaşılmasında yardımcı bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Daha geniş kapsamlı çalışmalar metodun güvenilirliğini artırabilir ve günlük pratikte kullanımına imkan sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: AgNOR, deri lenfomaları, inflamatuvar dermatozlar, mikozis fungoides, T hücreli deri lenfomaları

ABSTRACT

Introduction and Aim: The aim of our study is to use AgNOR (Argyrophilic nucleollar regulatory region) staining to differentiate between early stage mycosis fungoides (MF) cases and inflammatory dermatoses showing histopathological exocytosis, and to assess their relationship with clinicopathological parameters.

Materials and Methods: Thirty cases of histopathologically confirmed MF and thirty cases of inflammatory dermatosis with exocytosis were reviewed retrospectively. In AgNOR stained preparations, 30 cells in the epidermis and dermis were imaged, and the average AgNOR number in each lymphocyte, as well as the total AgNOR area/Total core area ratio (TAA/TCA), were computed. The results were statistically analyzed by comparing the changes in each group's AgNOR parameters.

Results: In both the dermis and epidermis of MF patients, the mean AgNOR number and total AgNOR area/Total core area (TAA/TCA) ratio were statistically higher than in IDs. ($p<0.005$). When comparing the mean AgNOR number of lymphocytes in the dermis and epidermis, as well as TAA/TCA of each patient individually, MF patients showed a statistically significant reduction. ($p<0.005$).

Discussion and Conclusion: Both clinically and histopathologically, MF and ID are frequently confused, especially in the early stages, and it can be difficult to tell the two apart. As a result, more biopsies may be required, and diagnosis may be delayed. To support the diagnosis, new histopathology markers are required. Our findings demonstrate that AgNOR, a simple and low-cost staining approach, can aid in the histopathological distinction of MF and can be a useful method in making the proper diagnosis. Additional studies may improve the method’s reliability and enable it to be used in everyday practice.

Keywords: AgNOR, skin lymphomas, inflammatory dermatoses, mycosis fungoides, T-cell skin lymphomas

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz i

Özet ii

İngilizce Özet (Abstract) iii

İçindekiler iv

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini vi

1. Giriş ve Amaç 1

2. Genel Bilgiler 3

2.1 Primer Kutanöz Lenfomalar 3

2.2 Mikozis Fungoides 3

2.2.1 Tanım 3

2.2.2 Epidemiyoloji 4

2.2.3 Etyoloji 5

2.2.4 Patogenez 6

2.2.5 Klinik Özellikler 7

2.2.6 Klinik Tipler 8

2.2.7 Histopatolojik Bulgular 12

2.2.8 İmmünfenotip 14

2.2.9 Tanı 15

2.2.10 Değerlendirme ve Evreleme 15

2.2.11 Tedavi 18

2.2.12 Prognoz 19

2.2.13 Ayırıcı Tanı 19

2.3 Çekirdekçik 21

2.3.1 Hücre Çekirdeği 21

2.3.2 Çekirdekçikte rRNA'larin Sentezi ve İşlenmesi 21

2.4 Çekirdekçik Oluşturan Bölgeler (Nucleolar Organizer Regions; NORs) 21

2.5. NOR Proteinleri 23

2.5.1 Nukleolin (C23 proteini) 24

2.5.2 Nükleofosmin (B23 Proteini, Neumatrin yada NO38) 24

2.5.3 NOPP 140 …….....25
2.5.4 RNA polimeraz-I birimleri.....25
2.5.5 UBF(Transkripsiyon Faktörü).....25
2.5.6 135 KDA'luk AgNOR Proteini…….…..25
2.5.7 Tümör patolojisinde interfaz AgNOR'ları…...……...26
3. Materyal Metod…….27
3.1 Gereçler…….....27
3.2 Yöntem ……....28
3.2.1 Çalışma gruplarının belirlenmesi ……...……28
3.2.2 Deri kesitinin alınması 29
3.2.3 Deri kesitlerindeki lenfositlerin interfaz NOR aktivitelerinin gruplara göre değişiminin değerlendirilmesi..... 32
3.2.4 Kamera ataçmanlı ışık mikroskobu kullanılarak interfaz NOR'larının analiz edilmesi işlemleri 33
3.2.5 Bilgisayarda program yardımıyla interfaz NOR'larının ölçülmesi işlemleri 33
3.3 İstatatistiksel Analiz Yöntemi 38
4. Bulgular 40
5. Tartışma 49
6. Sonuçlar 56
7. Kaynaklar 57
8. Ekler 70
8.1 Özgeçmiş 70
8.2 Şekil Listesi 71
8.3 Tablo Listesi 72
8.4 Resim Listesi 73

SİMGELER VE KISALTMALAR

AgNOR	: Argyrophylic nucleolar organizer region
BHL	: B hücreli lenfoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Ögütü
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FMF	: Folikülotropik Mikozis Fungides
GGD	: Granülomatöz gevşek deri
ISCL	: International Society for Cutaneous Lymphomas
İD	: İnflamatuvar dermatoz
İMF	: İktiyoziform Mikozis Fungoides
KBHL	: Kutanöz B hücreli lenfoma
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
MF	: Mikozis fungoides
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NHL	: Non-hodgkin lenfoma
NK	: Natural killer
SMF	: Siringotropik Mikozis Fungoides
SS	: Sezary Sendromu
TAA/TÇA	: Total AgNOR alanı/ Total çekirdek alanı
TCR	: T hücre reseptörü
Th	: Yardımcı T hücresi
THL	: T hücreli lenfoma
TLR	: Toll benzeri reseptör
Treg	: Regülatör T hücreleri
VYA	: Vücut yüzey alanı
WHO	: World Health Organization

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer kutanöz lenfomalar, heterojen bir non-Hodgkin lenfoma grubuna ait olan, malign T ve B lenfositlerin proliferasyonu ve deriyi infiltre etmesi sonucu ortaya çıkan immün sistem neoplazisidir (1). Mikozis fungoides (MF) en sık deri lenfoması tipi olup, primer T hücreli kutanöz lenfomaların yaklaşık olarak %60'ını oluşturur (1, 2). MF sıklığı milyonda 4-5'tir ve sıklığında son yıllarda artış görülmektedir (3-5).

Patogenezinde genetik mutasyonlar, enfeksiyonlar, çevresel ve mesleki maruziyet sorumlu tutulmuş ancak MF ile ilişkisi net olarak kanıtlanamamıştır (6). MF kliniğinde lokalize veya yaygın eritemli skuamlı yama ve plaklar, tümör ve eritrodermi görülebilir (7). Histopatolojisinde, epidermis ve dermise infiltrasyon gösteren veya epidermis içinde agregatlar oluşturabilen küçük veya orta büyüklükte serebriform nükleuslu T lenfositler görülür (8). Erken evre MF lezyonlarında, tipik olmayan klinik bulgular ve spesifik olmayan cilt biyopsileri nedeniyle tanı koymak zordur. Özellikle yama lezyonların hem klinik hem histopatolojik ayırıcı tanısına birçok benign inflamatuvar karakterli (kronik egzama, kontakt dermatit, psoriasis, atopik dermatit, pitriasis likenoides kronika gibi) hastalık girer (9-11).

MF tanısı, Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL)/ Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC)'nun belirlemiş olduğu klinik, histopatolojik, immünolojik ve moleküler kriterlerin kombinasyonuna dayanır (12). MF için belirlenen standart evreleme sistemi, deri (T), lenf nodları (N), iç organlar (M) ve kan (B) değerlendirmesini içeren TNMB evreleme sistemidir. Evreleme, hastalığın prognozunun değerlendirilmesi ve tedavi alternatiflerinin belirlenmesi açısından önem arz eder. (13)

Erken evre MF tedavisinde, topikal kortikosteroidler, topikal retinoidler, topikal kemoterapi (nitrojen mustard, karmustin), fototerapi ve radyoterapi gibi deriyi hedefleyen tedavi yöntemleri önerilmektedir (14).

Hücre çekirdeğinde, insan ve diğer ökaryotların kromozomlarında, çekirdekçik oluşturan DNA bölgeleri olan çekirdekçik organize edici bölgeler (NOR) bulunur. Transkripsiyon işleminde görevli proteinler Argrophylic (gümüş seven) olmaları nedeniyle AgNOR olarak adlandırılırlar. NOR proteinleri gümüş nitrat ile seçici olarak boyanır. Gümüş boyası ile, hücre çekirdeğindeki NOR proteinlerinin

boyanmasında artış olması hücrenin çoğalma hızı hakkında bilgi verir. Bu nedenle neoplastik hücrelerde AgNOR artışı beklenmektedir (15-18)

MF ve MF taklitçisi lezyonların ayrımında kullanılabilecek yeni yaklaşımlar tanı ve tedavi başarısı açısından önemli katkılar sağlayacaktır. Bu çalışmamızda MF ve İD (inflamatuvar dermatoz) tanılı hastaların arşivdeki parafine gömülmüş deri örneklerinden kesitler hazırlayarak histokimyasal inceleme ile AgNOR protein miktarlarını değerlendirmeyi amaçladık. Total AgNOR sayısı, hücrenin proliferasyonunda bir gösterge olduğu için hesaplanmıştır. Total AgNOR alanının total çekirdek alanına oranı (TAA/TÇA) ise, neoplastik hücrelerde gen ekspresyonu, gen ürünü ve hücrenin morfolojisinin değişmesi nedeniyle hesaplanmıştır. Kullandığımız yöntem ucuz ve uygulaması kolay bir yöntemdir.

Erken evre MF tanısındaki klinik ve histopatolojik zorluklar nedeniyle tanıya yardımcı olabilecek yöntemler araştırılmaktadır. AgNOR boyama yöntemi, erken evre MF lezyonlarının İD'lardan ayırt edilmesini sağlayabilecek, doğru tanıyı destekleyici bir yöntem olabilir. Literatürde MF ile ilgili AgNOR sayısı ortalamasının ve total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı oranının (TAA/TÇA) araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler erken evre MF hastalarının tanısının gecikmeden konulup prognozunun kötüye gitmesinin engellenmesinde, benign İD'larla ayrımının yapılmasında ve gereksiz biyopsilerin ve tedavilerin önüne geçilmesinde katkı sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Kutanöz Lenfomalar

Lenfomalar, lenfositler veya bunların prekürsör hücrelerinden kaynaklanan malign tümörlerdir. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) olmak üzere 2 ana gruba ayrılırlar. En sık formu NHL'lar olup, hastaların yaklaşık %90'ını oluşturur (1, 18).

Primer kutanöz lenfomalar, tanı sırasında deri dışı hastalık olmaksızın ortaya çıkan NHL olarak tanımlanır. Primer deri lenfomaları, T hücreli lenfomalar (THL) ve B hücreli lenfomalar (BHL) olarak ikiye ayrılır. Primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %75-80'ini THL'lar oluştururken, %20-25'ini ise BHL'lar meydana getirir (2). Kutanöz THL'lar ve BHL'lar, sekonder olarak cildi tutabilen ve farklı tedavi gerektirebilen, morfolojik olarak benzer nodal lenfomalarla karşılaştırıldığında, genellikle tamamen farklı bir klinik davranış ve prognoz gösterirler. Klinik ve histopatolojik özellikleri de oldukça karakteristiktir. Primer kutanöz lenfomalar bu nedenle mevcut lenfoma sınıflandırmalarına farklı antiteler olarak dahil edilmiştir (1).

2018'de, WHO-EORTC sınıflandırmasının güncellenmiş bir versiyonu yayınlanmıştır (1, 8). Sınıflandırma Tablo 1'de özetlenmiştir.

2.2. Mikozis Fungoides

2.2.1. Tanım

MF, serebriform çekirdekli küçük-orta boy T lenfositlerin malign proliferasyonu ile karakterize bir neoplazidir (2). İlk kez 1806 yılında Fransız dermatolog Jean Louis Alibert tarafından tanımlanan klasik MF, yıllarca sürebilen eritemli maküllerden oluşan nonspesifik bir evre ile başlar. Sonraki aşamalarda, hastalarda plaklar ve tümörler gelişebilir. Mikozis fungoides adı, tümörlerin mantar benzeri görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır (19). MF en yaygın KTHL formudur. KTHL'ların %60'ını ve tüm primer deri lenfomalarının da yaklaşık olarak %50'sini oluşturur (1).

Tablo 1. WHO-EORTC* sınıflandırmasının 2018 güncellemesinde yer alan primer kutanöz lenfomaların göreceli sıklığı ve prognozu (1)

WHO-EORTC* KTHL** Sınıflandırması 2018	Sıklık, %	5 yıllık sağ kalım oranı, %
Mikozis Fungoides (MF)	39	88
MF varyantları ve alt tipleri		
➢ Folikülotropik MF	5	75
➢ Pajetoid retiküloz	<1	100
➢ Granülomatöz gevşek deri	<1	100
Sezary sendromu (SS)	2	36
Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	<1	G.S.***
Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar		
➢ Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma	8	95
➢ Lenfomatoid papüloz	12	99
Subkutan panniküllit benzeri T hücreli lenfoma	1	87
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma	<1	16
Kronik aktif EBV enfeksiyonu	<1	G.S.***
Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, nadir alt tipler		
➢ Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma (geçici antite)	<1	31
➢ Primer kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma	<1	11
➢ Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalık (geçici antite)	6	100
➢ Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma (geçici antite)	<1	100
Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma (aksi belirtilmemiş)	2	15

*WHO- EORTC: World Health Organization- European Organisation for Research and Treatment of Cancer
** KTHL: Kutanöz T hücreli lenfomalar
*** G.S. : Gizlilik sözleşmesi

2.2.2. Epidemiyoloji

KTHL'nın genel insidansı milyonda 10,2'dir. Bu vakaların yarısından fazlası MF olup, insidansı milyonda 4-6'dır (5). Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. İnsidans yaşla birlikte artar, en yüksek kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) insidansı 70 yaşın üzerindedir. Siyahi hastalarda insidans beyazlardan daha yüksektir. Bu hastalar daha erken yaşta teşhis edilir (ortanca tanı yaşı 53, beyazlar için 63 yaş). Yaş ve evreden bağımsız olarak beyaz hastalar daha kötü sağkalımlıdır (20). Yetişkinlerde daha sık görülse de, çocukluk yaşlarında ve adölesan çağda tanımlanmış vakalar mevcuttur (21).

2.2.3. Etyoloji

Günümüzde halen MF'in etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, farklı çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli antijenlere uzun vadede maruz kalmanın, yardımcı hafıza T lenfositlerinin klonal olarak çoğalmasına neden olduğu ve çoğalan T lenfositlerinin epidermisi infiltre ettiği düşünülmektedir (6). Erken evre MF lezyonlarında antijen sunan hücrelerin ve dendritik hücrelerin T hücreleri ile etkileşiminde rol oynayan B7, CD40, CD28 ve CD40L gibi bağlantı moleküllerinin çoğaldığının gösterilmesi bu düşünceyi desteklemektedir (22). Bunun yanı sıra MF vakalarında keratinositlerin eksprese ettiği Toll-like reseptör (TLR) 2,4 ve 9'un arttığı görülmüştür (23).

Çeşitli antijenlerin MF'e sebep olabileceği ile ilgili hipotezler mevcuttur (11, 24). Staphylococcus aureus'un süperantijenleri ile T hücrelerinde sebep olduğu kronik uyarının MF etiyolojisinde suçlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak; çalışmalar sonucunda tetikleyici bir faktör olmadığı, progresyonda rol alabileceği ifade edilmiştir (25). Bunun yanında Borrelia burgdorferi, Merkel hücre polyoma virüs (MCPyV), Epstein-Barr virüs (EBV), human T lenfotropik virüs 1 (HTLV-1) , sitomegalovirüs (CMV), human herpes virüs 6 (HHV-6) ve human herpes virüs 8 (HHV-8) gibi bazı enfeksiyöz ajanların MF etyolojisindeki etkisi araştırılmış olup, ortaya çelişkili sonuçlar çıkmıştır (26). Bir çalışmada cam, seramik, çömlek ve tekstil işçileri ile makine sanayisi işçilerinde MF görülme sıklığında saptanan artışın, mesleki olarak maruz kalınan antijenik uyarıya bağlı olduğu düşünülmüştür (27). Fakat bu varsayım sonradan yapılan çalışlamalarla desteklenmemiştir (28). Multipl myelom hastalarında ve sigara içenlerde MF riskinin arttığını gösteren çalışma da literatürde mevcuttur (29).

MF olgularında normal popülasyondan daha sık bazı insan lökosit antijeni (HLA) allellerinin saptanması ve ailesel MF vakalarının bildirilmiş olması etyolojide genetik yatkınlığın da olabileceğini düşündürmektedir (24, 30). Çalışmaların çoğunda MF hastalarının, HLA-DR5 allelinin ekspresyonunda artış görülmüştür. Bir çalışmada ailesel MF hastalarının HLA-DQB1*03 sıklığında artış olduğu saptanmıştır (30).

2.2.4. Patogenez

Mikozis fungoidesin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Eskiden MF ile Sezary Sendromu (SS) aynı kutanöz T hücreli lenfoma grubunda sınıflandırılırken, günümüzde iki hastalığın farklı alt grup hafıza T hücelerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Son zamanlarda yayınlanan bazı çalışmalara göre, SS'da kan dolaşımı, lenf nodları ve deri arasında dolaşabilen santral bellek T hücrelerinin, malign T hücrelerin kaynağı olduğu, MF'deki malign T hücrelerininse dolaşıma tekrar girmeyen, deriye yerleşik bulunan efektör bellek T hücreleri kaynaklı olduğu gösterilmiştir (31).

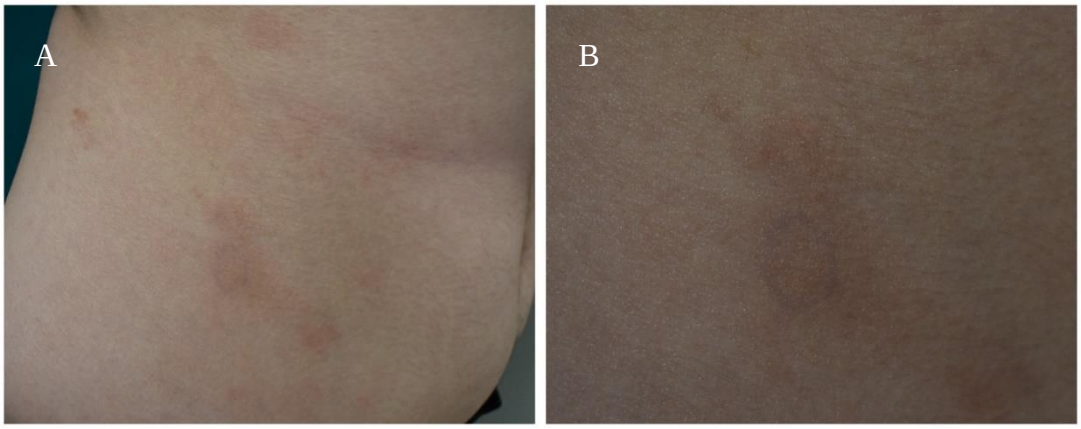
Mikozis fungoideste neoplastik lenfositlerin, CCR-4, CCR-10 gibi kemokin reseptörleri ve kutanöz lenfosit antijeni (CLA) ekspresyonu sonucu epidermis ve dermise gelip yuvalandığı gösterilmiştir (32, 33) Tümörün mikro çevresi de MF gelişiminde önemli rol oynar. Buralarda, plazma hücreleri, reaktif T lenfositleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi kronik inflamasyonda ortaya çıkan hücrelerde artış olduğu saptanmış ve tümör gelişiminde bu hücrelerin salgıladıkları sitokinlerin rol aldıkları gösterilmiştir (11). Erken dönem MF lezyonlarında Th1 hücrelerinden kaynaklanan interlökin (IL) 2 ve 12 ile interferon gama (IFN-ɣ) baskın olan sitokinlerdir. İleri evre MF lezyonlarında ise, baskın sitokin profili Th2 hücrelerinden kaynaklanan IL 4, 5, 10, 13'dür. Th2 hücrelerinden kaynaklanan sitokinler immünsüpresyon, eritrodermi, eozinofili ve yüksek IgE seviyeleri ile ilişkilidir (34).

İmmün sistemdeki değişiklikler ile birlikte, T lenfositlerinin çoğalmasında, farklılaşmasında ve apoptozisinde rol alan bazı genlerdeki anomaliler de MF patogenezinde suçlanmıştır. Bazı çalışmalar, gen mutasyonlarının, gen duplikasyonlarının ve kromozomal dengesizliklerin, gen ifadelerindeki değişiklikleri ortaya çıkardığını göstermektedir (35). Hücre döngüsünü kontrol etmekle görevli olan p15, p16 gibi proteinlerin kodlanmasını sağlayan genlerin ifadesinde azalma, 9p21 kromozomu üstündeki *CDKN2A* lokusunda ortaya çıkan delesyon, apoptozisi düzenleyen Fas reseptör ifadesinde azalma gibi farklı kromozomal ve genetik değişikliklerin de MF patogenezinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (36-38). Fakat baskın olan genetik ve epigenetik patogenez henüz net değildir (35).

2.2.5. Klinik özellikler

Mikozis Fungoides, yavaş ve ılımlı seyreden, en sık görülen KTHL formudur. Çoğu hastada lezyonlar uzun yıllar boyu deriye lokalize olarak kalır. İlerleyen evrelerde iç organ tutulumu, lenfadenopati ve büyük hücreli lenfoma dönüşümü daha nadir görülen bulgulardandır (19).

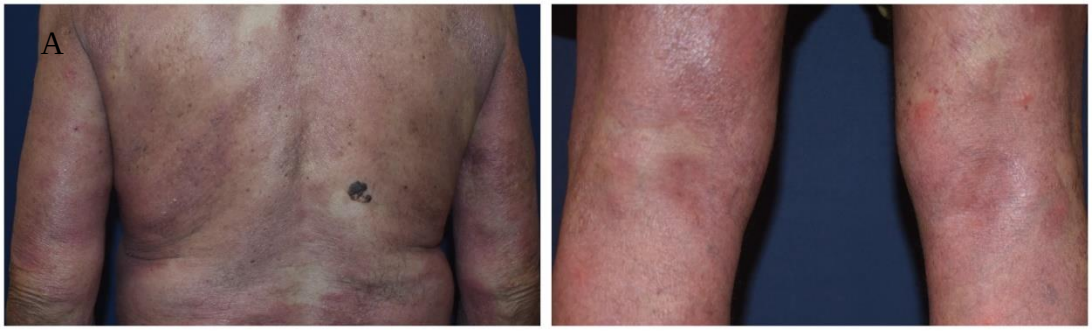
Klasik MF lezyonları yama, plak, tümör olarak 3 klinik evreye ayrılır. Aynı anda birden fazla farklı tip lezyon bir arada da görülebilir. Erken evre yama lezyonlar, değişik şekil ve büyüklükte, bir veya daha fazla sayıda, üzerinde skuam bulunan makül veya yama şeklinde karşımıza çıkar (11, 24). Göğüs, kalça, kasıklar, gövde alt kısmı gibi güneş görmeyen bölgelerde daha sık görülür (6, 11). Bu dönem premikotik dönem olarak da isimlendirilir. Premikotik dönemde tanı, klinik ve histopatolojik olarak zaman zaman özgün olmayan bulgular nedeniyle güç olabilir. Bu nedenle bazı hastalarda tekrarlayan biyopsiler ve uzun dönem takip neticesinde tanı konulabilmektedir (19, 39). Premikotik dönemdeki lezyonlar psoriasis, kontakt dermatit, atopik dermatit gibi hastalıklarla karışarak yanlış tanıya neden olabilmektedir (6). Bu yüzden bu hastalıkları düşündüğümüz, tedaviye dirençli hastalarda doğru tanıya ulaşabilmek için birden fazla biyopsi almak gerekebilir (19).



Resim 1. Mikozis fungoides'in klasik yama lezyonları (A ve B)

Yama evresindeki lezyonlar plak evresine ilerleyebileceği gibi, plak lezyonlar, yama evresi olmadan da başlayabilir. Plak lezyonlar eritemli, infiltre, iyi sınırlı, kırmızı-kahverengi, üzeri skuamlı, farklı boyutlarda olabilen lezyonlar şeklindedir (19, 24). Plaklar birleşip genişleyebileceği gibi, kısmı regresyon sonucu serpijinöz veya anuler şekiller de ortaya çıkabilir (6).

Tümöral lezyonlar, kendisinden önceki plak evresini takip edebileceği gibi, de novo olarak da başlayabilir. Tümöral lezyonlar vertikal olarak büyüyen, soliter veya generalize olabilen, kırmızı-kahverengi nodüller şeklindedir. Birkaç santimetre boyuta ulaşabilir, ülsere veya enfekte olabilir (6, 19).



Resim 2. Mikozis fungoides plak lezyonları (A ve B)

2.2.6. Klinik tipler

Klasik MF, Alibert-Bazin tipi olarak da tanımlanmaktadır. Bunun dışında çok çeşitli inflamatuvar cilt hastalıklarını taklit eden birçok klinik ve/veya histopatolojik MF varyantı tanımlanmıştır (40, 41). Bunlar, eritrodermik, hipopigmente, hiperpigmente, büllöz/veziküler, poikilodermik, folikülotropik, siringotropik, granülomatöz, görünmez, iktiyoziform, palmar ve plantar, purpurik, püstüler, verrüköz MF ve pajetoid retiküloz olarak sayılabilir (19, 42). Çoğu varyantın, klasik MF'e benzer bir klinik davranışı vardır. Bu nedenle güncel DSÖ 2018 sınıflamasında ayrı başlıklar altında sınıflandırılmazlar. DSÖ 2018 sınıflamasında ayırt edici klinikopatolojik özellikleri, klinik davranışları ve/veya prognozları nedeniyle MF'in farklı varyantları olarak yalnızca follikülotropik MF (FMF), pajetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deri (GGD) kabul edilmektedir (1, 8).

2.2.6.1. Folikülotropik MF (FMF)

En yaygın MF varyantlarından biridir ve bazı serilerde tüm MF olgularının %10' unu oluşturmaktadır (43).

Folikülotropik varyant, esas olarak yetişkinleri, genellikle de erkekleri etkiler, ancak çocukluk ve ergenlik döneminde de vakalar tanımlanmıştır (2). Baş ve boyun bölgesinde yerleşen foliküler papüller, endüre eritematöz plaklar ile gövde ve

ektremitelerde yerleşen komedonlar, küçük kistler gibi akneiform lezyonlar ve keratosis pilaris benzeri lezyonlar tipik bulgularını oluşturur (42). Sıklıkla alopesiye yol açar. Kaşlarda infiltre plaklar görülebilir. Tedaviye dirençli şiddetli kaşıntı görülür. Tümör evresi MF'deki gibi kötü prognoz ile ilişkilidir (44, 45). Klasik MF'e göre daha agresiftir ve prognozu daha kötüdür (42).

Bu varyantta histopatolojik olarak, hiperkromatik-serebriform nükleuslu küçük, orta boyutlu T hücreleri folikül epitelini infiltre eder. Bazen büyük T hücreleri de bu görünüme sebep olabilir. Yer yer perifoliküler veya diffüz infiltrasyon seçilebilir (42).

2.2.6.2. Pajetoid Retiküloz (Woringer-Kolopp Hastalığı)

Nadir görülen bu MF varyantının klinik seyri ve prognozu iyi olmakla birlikte yavaş seyirlidir. DSÖ 2018 sınıflandırmasında ayrı bir varyant olarak incelenmektedir (1). Genellikle tek ekstremitede, özellikle eller veya ayaklarda yerleşen lokalize, soliter, yavaş büyüyen, psoriaziform veya hiperkeratotik yama veya plak lezyonlar görülür. Pajetoid retiküloz isimlendirmesi lokalize tip (Woringer-Kolopp tipi) için tanımlanmış olup, yaygın formu (Ketron-Goodman tipi) için bu terminoloji artık kullanılmamaktadır (42).

Tipik histopatolojik bulgular, pajetoid yayılım gösteren veya kümeler halinde dağılan orta ve iri boyutta atipik lenfositlerin infiltrasyonu ile karakterlidir. Epidermal hiperplazi eşlik edebilir (42).

2.2.6.3. Granülomatöz gevşek deri (GGD)

Genellikle kasık ve koltuk altı gibi kıvrım bölgelerinde yerleşen, gevşek ve sarkık deri görünümünde eritemli plakların bulunduğu, MF' in çok nadir görülen bir tipi olarak tanımlanır (46). DSÖ 2018 sınıflamasında ayrı bir varyant olarak tanımlanmıştır (1, 8). Yavaş seyirlidir ancak lokal eksizyon sonrası nüks edebilir. Genç hastalarda daha sıktır. Granülomatöz gevşek derili birçok hastada ikinci bir lenfoma bulunur ve özellikle de Hodgkin hastalığı bunlara eşlik eder (2).

Tipik histopatolojik bulguları arasında, dermisin tüm kalınlığını kaplayan ve bazen subkutan dokuya uzanan yaygın granülomatöz inflamatuvar hücre infiltratı görülür. Bu infiltratı, atipik lenfositler ve çok çekirdekli dev hücreler oluşturur. Diğer

tipik bulgular olarak, elastik dokuda kayıp, çok nükleuslu dev hücrelerin sitoplazmasında bulunan elastik lif parçaları (elastofagositoz) ve lenfosit yutmuş olan dev hücreler (emperipolesis) görülür (19, 42).

2.2.6.4. Eritrodermik MF (EMF)

Vücut yüzey alanının (VYA) %90 veya daha fazlasının eritem ve skuamla kaplanması eritrodermi olarak tanımlanır. KTHL'nin lösemik ve eritrodermik varyantı Sezary sendromu (SS)' dur. Tipik olarak de novo şeklinde akut seyirli ortaya çıkar (7). Eritrodermi yanında periferal lenfadenopati de saptanabilir. Deri, lenf nodu ve kanda atipik (Sezary) hücreler bulunur. CD4/CD8 $\geq$10, mutlak Sezary hücre sayısı $\geq$ 1000/µl' dir (47). EMF'de SS'deki kan değişiklikleri gözlenmez. Genellikle MF'in tipik yama ve plak dönemlerini takip eder. Lenfadenopati daha az görülür (7, 19).

2.2.6.5. İktiyoziform MF (İMF)

MF'in nadir görülen varyantlarından biridir. İktiyoziform plaklar, folliküler papüller ve komedo benzeri lezyonlar görülür. Ağırlıklı olarak ekstremitelerde görülse de vücudun herhangi bir yerinde lezyonlara rastlanabilir. Şiddetli kaşıntıya neden olduğundan yaygın ekskoriasyonlar görülebilir (7). Histopatolojik olarak klasik MF buguları yanında hiperkeratoz, hipogranuloz gibi iktiyozda görülen bulgular saptanır (19).

2.2.6.6. Hiperpigmente MF

Hiperpigmente makül ve plakların görüldüğü, çok nadir bir MF varyantıdır. Genellikle hastalığın tek klinik ortaya çıkış şeklidir. Eski lezyonların regresyonu veya poikiloderma ile ilişkisi yoktur. Histopatolojik olarak pigment inkontinansı görülmesi ve keratinositler ile Langerhans hücrelerinde yüksek miktarda melanin birikmesi diğer varyantlardan ayırıcı özellikleridir. Hiperpigmente MF lezyonlarındaki neoplastik hücreler CD8+ 'tir (7, 19).

2.2.6.7. Hipopigmente MF

Lezyonları asemptomatik hipopigmente yamalar şeklindedir. Çocuk ve adölesan çağlarda en sık rastlanan varyanttır. Koyu tenlilerde daha sık görülür. Prognoz olarak klasik MF'e göre daha iyidir. Fototerapi (özellike darband ultraviyole B) tedavisine yanıtı çok iyidir. Histopatolojisinde MF'in erken evresinin tipik görüntüsü saptanırken, T hücrelerinde genellikle CD8+ bir profil mevcuttur (19, 42).

2.2.6.8. Palmar ve plantar MF

Klasik MF hastalarında yaklaşık %11.5 oranında palmoplantar tutulum görülür. Palmar ve plantar MF hastalarında ise lezyonlar, ilk bulgu olarak ortaya çıkar veya sadece palmoplantar bölgede lezyonlar görülür. Hiperkeratotik, hiperpigmente, anuler yama ve plak, verrüköz, vezikül veya dizhidrotik lezyonlar yanında püstüller, ülserasyon, tırnak distrofisi gibi farklı bulgular görülebilir. Genellikle yavaş seyirli bir varyanttır. Nadiren ekstremite ve gövde tutulumu olabilir (7).

2.2.6.9. Büllöz/ veziküler MF

Gövde ve ekstremitelerde yaygın olarak bulunan gevşek ve/veya gergin büllerin görüldüğü MF formudur. MF'in tipik yama-plak lezyonları da bu vezikobüllöz lezyonlara genellikle eşlik eder (19). Yaşlılarda görülen bir varyant olup, kötü prognoz göstergesidir (7). Histopatolojik olarak, klasik MF bulguları yanında intraepidermal veya subepidermal büller görülür. Direkt immünfloresan ve indirekt immünfloresanda immun kompleksler saptanmaz (7, 19).

2.2.6.10. Siringotropik MF (SMF)

MF' in nadir rastlanan klinik formlarından biridir. Ekrin gland tutulumu söz konusudur. Kahverengi-kırmızı yama lezyonlar, hafif infiltrasyon gösteren skuamlı plaklar görülebildiği gibi, kırmızı veya deri renginde olabilen küçük papüller de bulunabilir. Adneksiyal tutuluma bağlı alopesi ve anhidroz görülebilir (48) Palmoplantar tutulum sıktır. Folikülotropik MF'den ayrımını sağlayan en karakteristik histopatolojik bulgular, ekrin bezlerde ve kanallarda yoğun atipik lenfosit infiltrasyondur ve bunlara siringometaplazi (glandüler epitelde görülen

skuamöz transformasyon) eşlik edebilir (49). Foliküler tutulum ve epidermtropizm sık olarak görülür (48).

2.2.6.11. Poikilodermik MF

Poikiloderma vaskülare atrofikans olarak adlandırılan bu varyant, sık görülen MF klinik alt tiplerinden biridir. Geniş alanları kaplayan atrofi, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, telenjiektazi ve plaklar görülür. Lezyonlar genellikle kıyafetler ile cildin temas bölgelerinde ortaya çıkar. Kadınlarda kalça ve gövde ön kısmında, erkeklerde ise kalçada daha sık görülür. Diğer MF varyantlarına göre prognoz daha iyidir ve olgular fototerapiden fayda görür.

Poikilodermal MF'in histopatolojik özellikleri, atipik lenfositlerden oluşan likenoid epidermotropik infiltrat yanısıra, dermoepidermal bileşkede düzleşme, epidermal atrofi, bazal tabakanın vakuolar dejenerasyonudur. Diğer bulgular olarak apoptotik keratinositler, pigment inkontinansı ve yüzeyel dermiste damarlarda belirginleşme sayılabilir. Pautrier mikroapseleri genellikle görülmez. Neoplastik hücreler genellikle CD8 + immünofenotipindedir (7, 19, 50).

2.2.6.12. Püstüler MF

Yalnızca palmoplantar bölgede olabileceği gibi, generalize de yerleşebilen püstüler erupsiyonların görüldüğü, çok nadir bir MF varyantıdır. Klasik MF histopatolojisi yanında, subkorneal püstüllerde atipik lenfositlere eozinofiller ve nötrofiller eşlik eder (19).

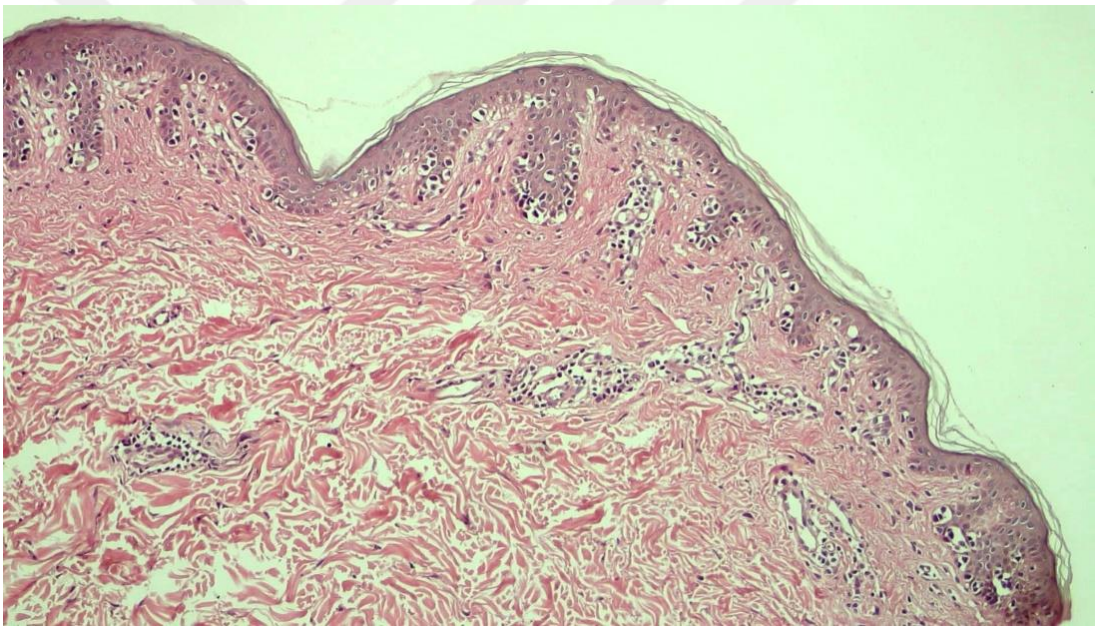
2.2.6.13. Vejetatif/ papillomatöz MF

Meme, boyun ve katlantı bölgelerinde görülür. Klinik görüntüsü seboreik keratoz yada akantozis nigrikansı andırabilir. Diffüz yada bant şeklinde atipik lenfositik infiltrat görülür. Belirgin akantoz ve papillomatöz bunlara eşlik eder (7, 19).

2.2.7. Histopatolojik bulgular

Klasik MF'te, klonal ve epidermotropik proliferasyon gösteren, hiperkromatik nükleuslu, serebriform, küçük-orta çaplı T lenfositler bulunur.

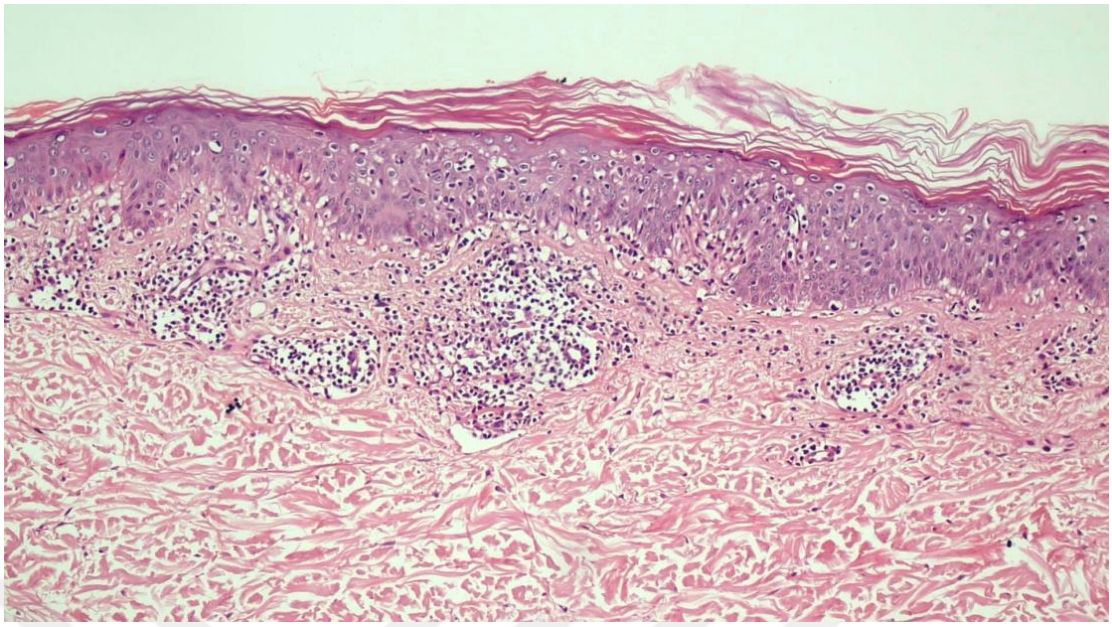
Lenfositler, dermoepidermal bileşkede tek hücre şeklinde birikim gösterebilir. Epidermisteki atipik lenfositler retraksiyon artefaktı nedeniyle berrak halolar içerir. Epidermal lenfositler atipik olduğundan dermal lenfositlere kıyasla daha büyük seçilebilir (51). Neoplastik hücreler intraepidermal birikimlerle Pautrier mikroapselerini oluşturur. Bu bulgu MF için oldukça tipiktir. Erken dönemde genellikle bant şeklinde likenoid infiltrasyon eşlik eder. Daha nadir olarak, hafif spongioz, az sayıda nekrotik keratinosit, dermal ödem ve pigment inkontinansı gibi sıradışı bulgular eşlik edebilir. Bu bulgular tanı koymada zorluklara neden olabilir. Bu yüzden, erken evre MF'te tanı için histopatolojik kriterler olsa da, benzer histopatolojik bulguların İD'larda da saptanabilmesi nedeniyle, klinik ve patolojik özelliklere dayanılarak kesin tanı konur (24, 52).



Resim 3. Belirgin epidermotropizm gösteren serebriform nükleuslu atipik lenfositler (H&E, x100)

Plak lezyonlarda ise yoğun likenoid infiltratın yanında Pautrier mikroapseleri ile epidermotropizm mevcuttur.

Tümöral lezyonlarda tüm dermisi dolduran diffüz veya nodüler bir infiltrat görülür. Hatta bu infiltrat daha derinlere, subkutan dokuya uzanabilir. Epidermotropizm ve Pautrier mikroapseleri bu dönemde kaybolur.



Resim 4. Epidermotropizm gösteren atipik lenfositler (H&E, x100)

2.2.8. İmmünfenotip

Klinik ve histopatolojik bulguların yanında, neoplastik olan T hücrelerinin immünohistokimyasal olarak analiz edilmesi tanıda yardımcıdır (19). Serebriform, küçük T lenfositler tipik olarak CD2+, CD3+,CD4+, CD45RO+, CD8-, CD25- ve CD30-'tir (7, 24). Olguların %20'sinde CD8+ T hücre fenotipi bulunabilir (19). Sıklıkla yüksek CD4/CD8 oranı (≥6) vardır, oranın normal veya düşük olması MF olasılığını dışlamaz (11). T hücre antijenlerinin (CD2, CD3, CD5, CD7) kaybı, hastalığın ilerlemesiyle ortaya çıkan, yaygın olarak görülen bir bulgudur (7, 11). Bu grupta en sık CD7 kaybına, sonrasında CD5 kaybına rastlanır (19). Dermal infiltratta, S-100+,CD1a+ interdijite dendritik hücreler ve Langerhans hücrelerinin karışımı bulunur (7, 53). Akım sitometrisi ile periferik kanın incelenmesi, dolaşımdaki Sezary tipi atipik lenfositleri gösteren, CD4+CD7- popülasyonun klonal artışını ortaya çıkarabilir (53). Erken evre MF tanısına, monoklonal T hücre reseptörü (TCR) geni yeniden düzenlenmesi yardımcı olabilir. TCR beta veya gama zincirindeki genler, MF yama evresi de dahil çoğu durumda monoklonal olarak yeniden düzenlenir (7). Bazen MF dışı İD'larda da monoklonalite görülebilir (19, 54).

2.2.9. Tanı

Şüpheli bir lezyondan yapılan cilt biyopsisi ile, klinik ve histopatolojik kriterler birlikte kullanılarak tanı konur. Biyopsi için endurasyonu daha fazla olan lezyon seçilmeli, farklı çeşit lezyonlar varsa her lezyondan birer biyopsi alınmalıdır (55). Erken evre yama dönemi premikotik dönem olarak adlandırılır ve histopatolojisi spesifik değildir. Epidermotropizm görülmeyebilir, dermisin üst kısımlarında hafif perivasküler lenfoid infiltrat bulunur (7). Monoklonal TCR geni yeniden düzenlenmesi erken dönem MF tanısını destekler, ancak sağlıklı yaşlı bireylerde ve bazı İD'larda da rastlanabilir (19, 54). MF' in klinik görüntüsü erken evrede, üzeri skuamlı, farklı renk ve boyutlarda olabilen, inatçı, ilerleyici yama ve plaklar şeklindedir (56). Klinik ve histopatolojik olarak taklitçi bir hastalık olması sebebiyle, MF hastaları uzun yıllar egzema veya parapsoriasis gibi farklı tanılarla takip edilebilir (6, 54). CD3+CD4+CD8- immünfenotipli atipik lenfositler, genellikle diğer pan-T hücre antijen ekspresyonlarını yitirmiştir. Bu sebeple, CD2, CD5 ve/veya CD7 ekspresyonu kaybının, MF için oldukça spesifik bir immünohistokimyasal gösterge olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (54). ISCL tarafından 2005 yılında, erken evre MF tanısını kolaylaştırmak için tanı algoritması oluşturulmuştur (12). MF tanı algoritması Tablo 2' de gösterilmiştir.

2.2.10. Değerlendirme ve evreleme

Hastalığın evresi klinik seyrini belirleyen en önemli prognostik faktördür. MF evrelemesi yapılırken deri ve lenf nodu muayenesi yapılır. Evrelemede, deri (T), lenf nodları (N), iç organlar (M) ve kan (B) değerlendirilmesine dayanan TNMB evreleme sistemi kullanılır (13). T evresi için lezyonun hangi tip olduğu (yama, plak vs.) ve kapladığı VYA yüzde olarak belirlenir. N evresi için detaylı lenf nodu muayenesi yapıldıktan sonra geniş veya anormal, ≥1,5 cm olan lenf nodları görüntüleme yöntemleri ve eksizyonel biyopsiler ile değerlendirilir. Şüpheli MF/SS hastalarında planlanması gereken temel kan testleri tam metabolik panel, tam kan sayımı (CBC) ve laktat dehidrojenaz (LDH)' dır. B evresi açısından Flow sitometri yöntemi ile Sezary hücrelerinin yüzdesi, CBC'nin buffy coat içeriğinden belirlenmelidir. T hücre reseptörü gen düzenlenmesi klonalite çalışması yapılmalıdır (55).

Tablo 2. Erken Evre MF için Tanı Algoritması* (12)

KRİTER	SKORLAMA
KLİNİK	
Temel ➢ İnatçı ve/veya progresif yama veya ince plaklar **Ek** ➢ Güneş görmeyen bölgelerde bulunması ➢ Farklı boyut/şekil ➢ Poikiloderma	▪ Temel kriter + 2 ek kriter olması 2 puan ▪ Temel kriter + 1 ek kriter olması 1 puan
HİSTOPATOLOJİ	
Temel ➢ Yüzeyel lenfositik infiltrat **Ek** ➢ Spongioz olmadan epidermotropizm ➢ Atipik lenfositler	▪ Temel kriter + 2 ek kriter olması 2 puan ▪ Temel kriter + 1 ek kriter olması 1 puan
MOLEKÜLER BİYOLOJİ	
➢ Klonal T hücre reseptör gen yeniden düzenlenmesi	▪ Klonalite olması 1 puan
İMMÜNOPATOLOJİ	
➢ <%50 CD2, CD3 ve/veya CD5+ T hücresi ➢ <%10 CD7+ T hücresi ➢ CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/ dermal uyumsuzluk	▪ 1 veya daha fazla kriter olması 1 puan

* MF tanısı için klinik, histopatolojik, moleküler biyolojik ve immünopatolojik kriterlerlerden toplam 4 puan gereklidir.

Tablo 3' te MF ve SS için NCCN(National Compherensive Cancer Network) tarafından 2021 yılında revize edilen primer kutanöz lenfomalar V2.2021 kılavuzuna göre TNMB sistemi özetlenmiştir (57).

NCCN V2.2021 kılavuzuna göre, sadece yama ve plakları olan hastalar evre 1 olarak değerlendirilir ve VYA tutulumuna bağlı olarak evre IA (T1, VYA <%10) ve evre IB (T2, VYA >%10) olarak 2'ye ayrılır. T1 veya T2'ye ek olarak yapısı korunmuş anormal lenf nodları olan hastalar evre IIA' dır (57). Tanı anındaki hastaların çoğunun dahil olduğu evre I-IIA sınıflandırmasına giren hastalar erken

evre MF hastaları olarak değerlendirilir. Erken evre MF hastalarında sağkalım yüksektir ve on yıllar olarak saptanır (47). NCCN tarafından 2021 yılında güncellenen MF/SS klinik evrelemesi Tablo 4'te özetlenmiştir (57).

Tablo 3. NCCN primer kutanöz lenfomalar V2.2021 kılavuzuna göre TNMB Sınıflandırması (57)

Deri Tutulumu (T)
T1: VYA*'nın <%10'unda papül, yama ve/veya plak lezyonlar **T2:** VYA*'nın >%10'unda papül, yama ve/veya plak lezyonlar T2a: Yalnızca yama lezyonlar T2b: Plak ± yama lezyonlar **T3:** Bir veya birden fazla tümöral lezyon (≥1 cm çap) **T4:** Eritrodermi(VYA*'nın %80 inden fazla eritem)
Lenf nodu tutulumu (N)
N0: Anormal lenf nodu yok; biyopsi gerekli değil **N1:** Anormal lenf nodları var, histopatolojisi Dutch grade 1 veya NCI LN0-2 **N2:** Anormal lenf nodları var, histopatolojisi Dutch grade 2 veya NCI LN3 **N3:** Anormal lenf nodları var, histopatolojisi Dutch grades 3-4 veya NCI LN4 **Nx:** Anormal lenf nodları var, histolojik kanıt yok
İç organ tutulumu (M)
M0: Viseral organlarda tutulum yok **M1:** Viseral tutulum (Patoloji teyidi olmalı, ilgili organ belirtilmelidir) **MX:** Anormal viseral organ tutulmu, histolojik kanıt yok
Periferik kan tutulumu (B)
B0: Belirgin kan tutulumu yok: Periferik kan lenfositlerinin ≤ %5'i veya <250/mcL'nin atipik (Sézary) hücreleri veya toplam lenfositlerin <%15 CD4+/CD26- veya CD4+/CD7- hücreler olması **B1:** Kan tümör yükü düşük: Periferik kan lenfositlerinin >%5'i atipik (Sézary) hücrelerdir veya toplam lenfositlerin >%15'i CD4+CD26- veya CD4+CD7-'dir, ancak B0 veya B2 kriterlerini karşılamaz. **B2:** Kan tümör yükü yüksek: ≥1000/mcL sitopatoloji ile belirlenen Sezary hücreleri veya ≥1000 CD4+CD26- veya CD4+CD7- hücreleri/uL veya deridekiyle aynı şekilde kanda akım sitometrisi ile T lenfositlerin diğer anormal alt kümesinin bulunması

*VYA: Vücut yüzey alanı

Tablo 4. NCCN primer kutanöz lenfomalar V2.2021 kılavuzuna göre MF/SS klinik evrelemesi (57)

Evre	T(Deri)	N(Lenf Nodu)	M(İç organ)	B(Kan)
IA (Sınırlı deri tutulumu)	**T1** (VYA<%10Yama, papül ve/veya plak)	**N0**	**M0**	**B0** veya **B1**
IB (Yalnızca deri tutulumu)	**T2** (VYA>%10Yama, papül ve/veya plak)	**N0**	**M0**	**B0** veya **B1**
IIA	**T1-2**	**N1-2**	**M0**	**B0** veya **B1**
IIB (Tümör evresi)	**T3** (Bir veya birden fazla tümör, çapı>1cm	**N0-2**	**M0**	**B0** veya **B1**
IIIA (Eritrodermi evresi)	**T4** (VYA ≥%80 eritem)	**N0-2**	**M0**	**B0**
IIIB (Eritrodermi evresi)	**T4** (VYA ≥%80 eritem)	**N0-2**	**M0**	**B1**
IVA1 (Sezary sendromu)	**T1-4**	**N0-2**	**M0**	**B2**
IVA2 (Sezary sendromu +/-)	**T1-4**	**N3**	**M0**	**B0, B1** veya **B2**
IVB (Viseral hastalık)	**T1-4**	**N0-3**	**M1**	**B0, B1** veya **B2**
Büyük hücre transformasyonu				

2.2.11. Tedavi

MF tedavisi hastalığın evresi ve yaygınlığı değerlendirildikten sonra planlanır (2, 12). Erken evre MF hastalarında yavaş seyir nedeniyle agresif olmayan tedaviler tercih edilir. Bu evrede, ilk basamak olarak deriyi hedefleyen topikal ajanlar önerilir (33). Topikal kortikosteroidler, mekloretamin (topikal kemoterapötik), dar bant Ultraviyole B (dbUVB) fototerapi, psoralen-Ultraviyole A (PUVA) fototerapisi, beksaroten (topikal retinoid) birinci basamak olarak kullanılabilecek tedavilerdir (50)

Birinci basamak tedavilere kontrendikasyonu yada direnci olan hastalarda ikinci basamak tedaviler olan sistemik retinoidler, interferon alfa, düşük doz metotreksat ve tüm vücut elektron bombardımanı kullanılabilir. İleri evre hastalıkta ise, sistemik kemoterapi, ekstrakorporeal fotoforez, radyoterapi, alemtuzumab (anti CD52 monoklonal antikoru) ve brentuksimab vedotin (anti CD30 monoklonal antikoru) gibi hedef tedaviler ve allojenik kök hücre transplantasyonu tedavi seçenekleri arasında yer alır (49).

2.2.12. Prognoz

MF, değişken prognozlu bir hastalıktır. En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Evre IA (T1N0M0), IB (T2N0M0) ve IIA (T1/2N1/2M0) TNMB sınıflamasına göre erken evre MF olarak kabul edilir (57). Hastaların büyük bir kısmı tanı konulduğunda erken evrededir (58). Evre IA hastalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında sağ kalım oranları benzerdir. Erken evreler olarak kabul edilen Evre IB ve IIA hastaların 5 yıllık süreçteki sağ kalım oranları, evre IB'de %84, evre IIA'da %78' ir. Evre IIB ileri evre MF olarak kabul edilmekte olup sağ kalım oranı %47 olarak bildirilmiştir (59). Evre I MF hastalarının yaklaşık dörtte birinin evresi ilerler (60). Evrelemenin yanında, ileri yaş, erkek cinsiyet, LDH yüksekliği ve folikülotropizm azalmış sağ kalım ile ilişkilidir (59). Özellikle SS olgularında daha sık görülen yüksek beta 2 mikroglobulin düzeyi kötü prognoz ile ilişkili olup, hastalık aktivitesini belirlemede kullanılmaktadır (61). Büyük hücre transformasyonu hastalığın hızlı ilerlemesi ile ilişkilidir (59).

2.2.13. Ayırıcı tanı

Erken evre MF'in histopatolojik tanısı dermatopatolojideki en zor ve tartışılan konulardan biridir. MF'in histopatolojik özellikleri epidermotropizm gösteren T hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. T lenfositlerde minimal spongioz ve hafif atipi eşlik ettiğinde tanı koymak güç olabilir. Erken MF'in histopatolojik olarak doğru tanı olasılığını arttırmak için, topikal kortikosteroidler biyopsiden en az 2 hafta önce kesilmeli ve farklı lezyonlardan (tercihen 6 mm üzeri) biyopsiler yapılmalıdır. Bazı durumlarda tekrarlanan biyopsiler ve yakın gözlem gerekebilir (62).

MF, erken evrelerde benign reaktif inflamatuvar süreçlerden, başta alerjik kontakt dermatit olmak üzere özellikle spongiotik dermatit formlarından ayırt edilmelidir. Bu tür hastalıklarda sıklıkla spongioz görülmekte olup, oldukça yoğun dermal infiltrat ve lenfositlerin ekzositozu yanısıra epidermis içinde Pautrier mikroabselerini taklit eden hücre koleksiyonları bulunabilir. MF'te bu özellik sıklıkla mevcut değildir. Bunun yanında, spongiotik dermatitte görülen Pautrier mikroapse benzerleri, sıklıkla vazo benzeri şekle sahiptir. Küçük nukleuslu aktif T hücreleri, kontakt dermatit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda görülebilirken, erken dönem MF lezyonlarında sıklıkla minimal sitolojik atipi görülür. Spongiotik dermatozların

yanında likenoid ve psoriaziform dermatozlar da erken evre MF lezyonlarının histopatolojisi ile benzerlikler göstererek tanı koymada zorluklara neden olmaktadır (63). Büyük bir taklitçi olan MF'in farklı tipleri ile karışabilen hastalıklar Tablo 5' te özetlenmiştir (62).

Tablo 5. MF tipleri/ karışabilen hastalıklar (62)

MF TİPİ	Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar
Folikülotropik	Alopesik lezyonlar: Alopesi areata, trikotillomani, skatrisyel alopesiler Saçlı deride eritematli lezyonlar: Seboreik dermatit, atopik dermatit, psoriazis Foliküler dikenli papüller: Keratoz pilaris, liken spinulosus, pitriyazis rubra pilaris, liken planopilaris Kılsız yama/ plaklar: Alopesi müsinoza Akneiform lezyonlar: Favre-Racouchot sendromu, klorakne, foliküler-komedojenik graft-versus-host hastalığı, rozasea, erişkin başlangıçlı akne
Hipopigmente	Vitiligo, sarkoidoz, lepra, tinea korporis, pitriasis alba, tinea versikolor, postinflamatuvar hipopigmentasyon, progresif maküler hipomelanozis, idiyopatik guttat hipomelanozis
Hiperpigmente	Postinflamatuvar hiperpigmentasyon, fiks ilaç erupsiyonu, pigmente kontakt dermatit, eritema diskromikum perstans (ashy dermatozu), kutanöz amiloidoz, Pasini ve Pierini atrofoderması, idiyopatik erüptif maküler hiperpigmentasyon
İktiyoziform	Hastalığın spesifik bir deri bulgusu olarak sarkoidoz İkincil bir bulgu olarak edinsel iktiyoz ile ilişkili durumlar
Papüler ve Pityriasis Likenoides Kronika Benzeri	Lenfomatoid papüloz tip B, pitriyazis likenoides kronika, persistan artropod ısırma reaksiyonları, lenfomatoid ilaç döküntüsü
Palmar ve Plantar	Dermatofit enfeksiyonu, psöriasis, egzamatöz dermatitler, sekonder sifiliz, hiperkeratotik liken planus, siğil, granüloma annulare
Psoriasiform	Psoriasis
Pajetoid Retiküloz	Papüloskuamöz, ekzematoid, bulaşıcı veya neoplastik hastalıklar
Unilezyonal	Papüloskuamöz, ekzematoid veya dermatofitik hastalıklar, Bowen hastalığı
Poikilodermik	Kollajen vasküler hastalığın bir belirtisi veya radyasyon dermatiti gibi edinilmiş poikiloderma
Kronik Pigmente Purpurik Dermatoz Benzeri	Kronik pigmente purpura
Figüre Eritem Benzeri	Eritema annulare santrifüj, eritema gyratum repens, Lyme hastalığı, mantar enfeksiyonu
Verrüköz	İnflamatuar lineer verrüköz epidermal nevüs, palmoplantar hiperkeratoz, verruka vulgaris, keratoz likenoides kronika, keratoakantom, seboreik keratoz, Mibelli porokeratozisi
Büllöz	Bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, otoimmün büllöz hastalıklar, ilaç erüpsiyonu
Püstüler	Enfeksiyonlar, püstüler psoriasis, ilaç döküntüsü
İnterstisyel	İnterstisyel granüloma annulare, lokalize sklerodermanın inflamatuvar aşaması, interstisyel granülomatöz dermatit
Granülomatöz	Benign granülomatöz deri hastalıkları
Diğer	Atopik dermatit, generalize nonspesifik dermatit

2.3. Çekirdekçik

2.3.1. Hücre Çekirdeği

Hücre çekirdeği; canlılardaki genomun bulunduğu, DNA duplikasyonu, DNA ve RNA onarım mekanizmaları, RNA sentezi, işlenmesi ve taşınması gibi işlevlerin gerçekleştiği yerdir. Yapılan çalışmalar, çekirdeğin bir canlıdaki en karmaşık ve önemli organellerden biri olduğunu göstermektedir (64-68).

Tümör hücrelerinde ortaya çıkan çekirdek değişiklikleri, patologlar açısından teşhis ve prognozu göstermede önem arz etmektedir (69-71). Uzun yıllardır kanser gelişim mekanizmaları ile çekirdekte ortaya çıkan değişiklikler arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Her ne kadar bildiklerimiz artmış olsa da bu ilişki tamamen ortaya çıkarılamamıştır. Bu konuda çok sayıda çalışma devam etmektedir (67, 72, 73).

2.3.2. Çekirdekçikte rRNA'larin Sentezi ve İşlenmesi

Pre-ribozomal RNA'lar, çekirdekçikte sentezlenir ve işlenir (74). Çekirdekçik oluşturan bölgeler; peri-intra nukleolar kromatin, granüler bölge, ipliksi bölge, yoğun ipliksi bölge olmak üzere 4 sınıfta toplanabilir. Hücrelerdeki RNA'ların yüzde elliden fazlası çekirdekçikte sentezlenir ve işlenir (75). Çekirdek içerisinde bulunan oval şekilli dört alan, 1978 yılında Fontana tarafından çekirdekçik olarak tanımlanmıştır. Çekirdekçigin, çekirdekçik organize edici bölgenin (NOR) aktivasyonu boyunca telofazda organize olduğu, 1934 yılında McClintock tarafından öne sürülmüştür (76). Bazı çalışmalarda , NOR'ların, Zea mays'ın 6. kromozomunun spesifik bir bölgesine uyduğunun belirlenmesi, nukleolusun gen aktivitesiyle ilişkisinin olduğunun düşünülmesini sağlamıştır. Çekirdekçikte RNA'ların bulunduğu, 1950'lerde gösterilmiş olup, 1960'larda çekirdek organize edici bölgelerde ribozomal genler (rDNAs) belirlenmiştir (77, 78). Çekirdekçiğin küme şeklinde izolasyonu, ribozom biyogenezisinin çekirdekçikte gerçekleştiğinin ileri sürülmesine katkı sağlamıştır (79).

2.4. Çekirdekçik Oluşturan Bölgeler (Nucleolar Organizer Regions; NORs)

Çekirdekçik olusturan bölgeler (NORs), Heitz (1931) ve McClintock (1934)

tarafından ilk kez belirlenmiştir (80). NOR'lar başlangıçta, mitozun sonlarında ortaya çıkan, çekirdekçik etrafında bulunun morfolojik bölgeler olarak değerlendirilmiştir (76). NOR'lar, 45S (18S + 5.8S + 28S) pre-ribozomal RNA gen kodlarının ardışık bir şekilde tekrarlanan kopyalarını bulundurur (81). Ortalama 43.3 kb 400 ribozomal gen ünitesi birimi, insan haploid genomunda bulunur (82). Her bir ünite 13.3 kb transkribe edilebilen (18S + 5.8S + 28S) ve 30 kb transkribe edilemeyen bölgelerden oluşmaktadır (83). Akrosentrik kromozomlardaki rDNA kümelerinin heterojen olması ve hücre tipleri klasik moleküler yaklaşımlar açısından engel oluşturmaktadır (84). Srivastava ve ark. (1993), 0.7 ile 1.6 mb uzunlugunda restriksiyon fragman serileri gözlemlemiş olmalarına rağmen (85), Sakai ve ark. (1995), insan genomik rDNA'sının EcoRV ile restriksiyon kesimi sonucunda rDNA kümelerinin büyük kısmının benzer uzunlukta bulunduğunu saptamıştır (86). Bu sonuçlara göre, Sakai ve ark. (1995), rDNA genlerinin ardışık tekrarlanan sayısını her bir kümede yaklaşık 70 olarak bildirmiştir. Bu rDNA genleri, DNA topoizomeraz I (Topo I), upstream binding faktör (UBF), RNA polimeraz I (RPI) ve promotor seçici faktör (SL1) gibi transkripsiyonel proteinler ile ilişkili olarak bulunmuştur (87-90).

AgNOR bantlama tekniğinin temelini, NOR'ların ve çekirdekçiklerin iyi bilinen bir özelliği olan gümüş sevme (Argirofili) özelliği oluşturmaktadır (91). Nonhiston proteinler sayesinde gümüşle boyanabilen bu bölgeler, AgNOR proteinleri olarak isimlendirilmektedir (17). Bu proteinler, metafazda rDNA genleri etrafında, asıl olarak da interfazdaki çekirdekçigin ipliksi komponentinde yerleşim göstermekte ve RPI ve UBF major metafaz AgNOR proteinleri şeklinde adlandırılmaktadır (90). Konfokal mikroskop ile, bu proteinlerin NOR'lardaki immünolojik ko-lokalizasyonu incelenmiştir (92-95). AgNOR proteinlerinin hücre tipi ve fiksasyonundan bağımsız şekilde farklı morfolojiler oluşturduğu in situ çalışmalar ile gösterilmiştir. Konfokal mikroskop (96) ve konvensiyonel elektron mikroskobu ile şerit benzeri ve çift AgNOR yapıları tanımlanmıştır (97).

NOR'lar aktif haldeyken gümüş ile boyanabilen, beş çift bulunan akrosentrik kromozomun (13, 14, 15, 21 ve 22'nci çiftler) ikincil boğumu olarak adlandırılan, satellit saplarında yerleşmiş ribozomal gen bölgeleridir. NOR'lar ile ilişkili proteinler, gümüş iyonları tarafından seçici olarak bağlanıp boyanabilen, asidik non-histon tip proteinlerdir. Gümüş boyası, transkribe edilebilen veya transkripsiyonel

aktif haldeki rDNA bölgelerine bağlanıp rRNA'daki non-histon proteinlerine tutunur (98). Aktif transkripsiyon boyunca, ribozomal RNA (rRNA) genleri nükleolusta RNA polimeraz I ile birlikte bulunurlar. NOR'lar insan diploid hücrelerinin akrosentrik kromozomlarının kısa kollarında bulunan, ribozomal RNA (rRNA) için şifrelenmiş olan, birbiri ardına tekrarlanan fazla sayıdaki ribozomal genlerin, ortalama 300-400 kopyasını içermektedir (99). Gümüş ile boyanmanın yoğunluğu, ribozomal genlerin transkripsiyonel aktivitelerinin göstergesidir (100, 101). Transkripsiyonel açıdan aktif rDNA küme bölgeleri, AgNOR boyası ile saptanabilir (102). NOR'lardaki asidik proteinler (AgNOR proteinleri), AgNOR boyama tekniği ile boyanır. İnterfaz süresi boyunca NOR'lar ile nükleolus arasında ilişki bulunur (103). AgNOR proteinleri çekirdekçigin ipliksi merkezi bölgesinde yerleşim göstermekte olup, metafaz NOR'larını belirtmek için kullanılırlar (104). Bu sebeple AgNOR boyama tekniği, interfazdaki nükleolusları göstermek amacıyla (98, 105) veya metafaz kromozomlarında bulunan aktif NOR yerleşimlerini saptamak amacıyla (106) kullanılan en güvenilir yöntemlerden biridir.

2.5. NOR Proteinleri

Çekirdekçik proteinlerinin bazılarının ekspresyon düzeyleri, hücre çoğalması için iyi bir göstergedir. Çünkü p120 (107) gibi bazı çekirdekçik proteinleri ve Ki-67 (108) antijeni, sadece bölünen hücrelerde görülür veya hücre bölünmesi sırasında Ag-NOR proteinleri gibi bu proteinlerde de ekspresyon düzeyi artar. Bu yüzden insan kanserlerinin prognuzunun belirlenmesinde, çekirdekçik proteinlerinin ekspresyonu, hücrelerin çoğalma hızı hakkında bir belirteç olarak kullanılmaktadır.

AgNOR proteinleri gümüş seven, bölünmekte olan hücrelerde hızlıca biriken bir nükleolus protein setidir (109, 110). Bu protein setinin ekspresyonu bölünmeyen hücrelerde çok düşük olarak görülür. Morfometrik ve görüntü analizleri kullanılarak, gümüş boyası ile boyanma düzeylerinin belirlenmesi sayesinde, Ag-NOR proteinlerinin ekspresyonu ölçülebilir. Rastgele seçilen hücrelerdeki, Ag-NOR protein miktarının ortalama olarak tespiti, kanser hücrelerindeki çoğalmaya yönelik potansiyelin önceden belirlenebilmesine imkan sağlar (111). AgNOR proteinlerinin miktarının bölünen hücrelerde, hücre katlanma zamanı ile ilgili bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (110). En fazla AgNOR proteini, hücre siklusunun en

hızlı olduğu zamanlarda sentezlenmektedir (112). Genel boyanmanın %60-75'ini oluşturan Nukleolin (C23 Proteini) ve Nükleofosmin (protein B23), memelilerin bölünen hücrelerindeki ana proteinlerdir (113, 114). Bunların yanında Nopp 140, RNA Polimeraz-I Alt Birimleri, UBF (Transkripsiyon Faktörü), 135 kDa'luk AgNOR Proteini de bulunmaktadır.

2.5.1. Nukleolin (C23 proteini)

Nukleolin, sıkça görülen çekirdekçikte bulunan fosfoproteinlerden biri olup, çekirdekçiğin birçok fonksiyonunda rol almaktadır. Öncü rRNA'nın parçalanmasının başlaması için, yapılan çalışmalarda, nukleolinin, mutlak olması gerektiği gösterilmiştir (115). Bunun yanında, Nukleolinin, pol II'nin transkripsiyonel düzenlenmesi, immünoglobulin sınıfından genlerin çalışması gibi farklı ekstranüklear görevleri de vardır (116). Nukleolin, ekspresyonu hücre döngüsüne bağlı olan temel bir AgNOR proteinidir. AgNOR boyanma miktarına bakılarak bu proteinin ekspresyonu belirlenebilir (110).

Bölünmeyen, dinlenme halindeki hücrelerde Nukleolinin ekspresyonu azalmaktadır (117). Nukleolinin ekspresyon düzeyi, hücre siklusu boyunca artıp azalabilir. G1/S geçisinde artış, G2/M geçisinde de olası bir azalma gerçekleşir. Nukleolin ekspresyon düzeyinin saptanması, hücrenin çoğalma aktivitesinin değerlendirilmesine olanak sağlar (118, 119).

2.5.2. Nükleofosmin (B23 Proteini, Neumatrin yada NO38)

Nukleositoplazmik geçiş işleminde ve pre-ribozomal partiküllerin olgunlaşmasında görevli, fazla miktarda bulunan bir çekirdekçik proteinidir. Bir şaperon olarak, ribozomların bir araya gelmesini sağladığını gösteren araştrmalar mevcuttur (120).

B23 proteini, 35–40 kDa moleküler ağırlığında ribozomal olmayan RNA'ya bağlanan bir fosfoproteindir. İnterfazdaki major AgNOR proteinlerinden biridir. En az iki form olarak insanlarda ve ratlarda sentezlenir. Bunlar; B23 proteininin majör nükleolar formu 37–38 kDa'luk B23.1 formu ve 35–36 kDa'luk B23.2 formudur. Her iki form, tek bir gen ile kodlanır. B23 temel olarak ön ribozomların bulunduğu çekirdekçik içi bir alan olan granüler bölgede bulunur. Aktif olarak prolifere olan hücrelerde bu alan, çekirdekçik hacminin yaklaşık %60'ını oluşturur. İnsan periferik

kan lenfositlerinde görüldüğü gibi, prolifere olmayan hücrelerde bu bölge ciddi şekilde küçülmüştür. Bu nedenle B23 proteini, hücre çoğalma hızını gösteren güvenilir bir immünositokimyasal belirteçtir. Nükleofosmin seviyesinin saptanması, bazı hastalıklarda teşhis ve prognozu tahmin etmekte faydalı olabilir (121).

2.5.3. NOPP 140

Bir diğer çekirdekçik fosfoproteini de NOPP 140'tır. Bir çalışmada, Nopp 140'ın küçük nükleolar ribonükleoproteinler (snoRNPs)'nin komponentlerinden nükleolus fibrillarin proteini ile NAP57'nin yalnızca nükleolusa değil, eş zamanlı katlanmış cisimciklere (coiled body) kılavuzluk yaparak, her iki yapının arasında işlevsel bir bağlaç şeklinde rol aldığı gösterilmiştir (121). Farklı çalışmalarda da çekirdekçik ile katlanmış cisimciklerin arasında snoRNPs (122) ve küçük nüklear ribonükleoproteinler (snRNPs) (123) için bir trafik akışı olduğu saptanmıştır.

2.5.4. RNA polimeraz- I A- alt birimleri

RNA polimeraz-I'in en büyük alt öğesi olan AgNOR proteini, 180 kDa'dur. RNA polimeraz-I'ler transkripsiyonda ve transkripsiyonun aktif olmadığı zamanlarda çekirdekçiklerdeki boyanmaya katılabilirler. İnterfaz süresince asıl AgNOR boyanmayı sağlayan, ribozomal genlerle birleşebilen mitotik AgNOR proteinleridir (90).

2.5.5. UBF (Transkripsiyon Faktörü)

97–94 kDa'luk, RNA polimeraz-I'in transkripsiyon faktörü olan proteindir. Mitoz süresince, RNA polimeraz-I yukarı kanat bağlanma faktörü'nün ribozomal genlerle birleşip bu şekilde kaldığı bilinmektedir (90).

2.5.6. 135 KDA'luk AgNOR Proteini

Kromozomal ekstraktlarda, 135 kDa'luk bir AgNOR proteini bulunur. Oldukça fosforlanmış olan bu protein, AgNOR proteini olarak tanımlanan ilk proteindir. NOR'ların ana bileşeni olan bu proteinin, proliferasyonun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Fakat bu ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (90).

2.5.7. Tümör patolojisinde interfaz AgNOR'ları

AgNOR parametresi tümör patalojisinde ilk kez Ploton ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (124). Daha sonra kanser hücreleri ile normal hücreleri ayırt etmek için, interfaz AgNOR proteinlerinin çekirdek içindeki dağılmalarını esas alan, çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kanserli hücreler ile sağlam hücreleri ayırmada interfaz AgNOR proteinleri sıkça kullanılmıştır (80). Tümör patolojisinde en verimli AgNOR parametre uygulaması, kanserin ilerleyişini tanımlamak için yapılmaktadır. İnterfaz AgNOR parametrelerinde ortaya çıkan farklılıkların, karaciğer ve akciğer kanseri olan hastalardaki tümör boyutunun hızlı artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125, 126). AgNOR boyama yönteminin malign ve benign lezyonları ayırt etmek amacıyla, farklı tipteki kanserlerin patoloji materyalleri üzerinde başarılı olarak uygulanabildiği bilinmektedir (127, 128).

AgNOR proteinleri bir çok malign hastalıkta hücresel proliferasyonun bir göstergesidir (129-131). Bu bölgelerdeki aktivite, direkt bir şekilde protein sentezi ile ilişkilidir. Bu yüzden, hücresel aktivitenin artmasıyla aktif NOR sayıları artar. AgNOR yöntemi kullanılarak yapılan daha önceki çalışmalarda, papiller tiroid kanseri ile benign tiroid nodülleri arasında kıyaslama yapıldığında, ortalama AgNOR sayısının ve total AgNOR alanı (TAA)/ Total çekirdek alanı (TÇA) oranının, papiller tiroid kanseri lehine anlamlı ölçüde arttığı tespit edilmiştir (130). Yeni bir yaklaşım olarak TAA/TÇA oranının, neoplastik ve normal dokuyu ayırmada, hücrelerin proliferasyon aktivitesinin tespitine imkan vermesi nedeniyle, uygun bir yöntem olduğu ve rutin sitopatolojiye katkı sağlamak amacıyla kullanılabileceği tespit edilmiştir (129, 130). Bir diğer çalışmada, bu yeni yaklaşım ile ortaya çıkan cut-off değerlerinin foliküler tiroid karsinomu ile foliküler adenomun cerrahi öncesinde ayırt edilebilmesine yardımcı olabileceği ve rutin olarak yapılan sitopatolojik incelemeye destek sağlayabileceği bildirilmiştir (132). Bunun yanında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan materyalin doğru alandan alınıp alınmadığının belirlenmesi amacıyla, sağlıklı tiroid dokusundan benign nodülleri ayırmak için bir cut-off değeri elde edilmiştir (131).

3. MATERYAL METOD

3.1. Gereçler

1. Etüv (Thermo Scientific)
2. Karbondioksitli (CO^2) 'li inkübatör (SANYO)
3. Su banyosu (PolySciencet)
4. Santrifüj (Heraeus)
5. Vorteks (IKA MS1)
6. Mikroskop (Olympus, BX51)
7. Mikroskop ataşmanlı renkli dijital video kamera (TOUPCAM XCAM Family)
8. Mikroskop (Nikon Labophot 2, Olympus model CHK)
9. Fotomikroskop (Olympus)
10. Bilgisayar (DELL Optiplex 3020)
11. Manyetik karıştırıcı (IKA cMAG HS7)
12. Laminar air flow kabin (NÜVE LN 120)
13. Hassas terazi (RADWAG AS 220/C/2)14.
14. Buzdolabı (Arçelik)
15. Derin dondurucu (Ugur Derby)
16. Otomatik pipet (Socorex Swiss,1000µL)
17. Zaman ayarlayıcı
18. pH metre (Ino Lab)
19. Vortex (BiöCote Staurt)
20. Invert Mikroskop (WESCO)
21. Bilgisayar yazıcısı (Samsung CLP-315)
22. Bidistile su cihazı (PURE LAB flex)
23. Isıtıcı tabla (Barnstead/Labline)
24. Mikrotom (Shandon Finesse ME)

Sarf Malzemeler

1. İnsan deri kesiti
2. Metanol (Merck, 502K5275408)
3. Glasial asetik asit (Merck, 247K18855556)
4. Lamel yapıştırıcı (Entellan, Merck, 640171987)
5. İmmersiyon yağı (imersiol, Merck, 09406599)
6. Kurutma kağıdı
7. Hidroklorik Asit (HCL,Merck,0070135)
8. Ksilol (Carlo Erba, 492306)
9. AgNO3 (Gümüş Nitrat) (Merck,30474310228)
10. Jelatin (Merck, 39166778-839)
11. Etanol (Merck, K21078586)
12. Formik asit (Merck, K39189264836)
13. pH Universal indikatör pH 0-14 (Merck)
14. Çesitli cam laboratuar malzemesi
15. Distile su
16. Konik tabanlı 10ml'lik steril kültür tüpü (Grainer, polystrene)
17. Filtre kâgıdı (Whatman Filter Papers 25mm)
18. Pastör pipeti
19. Enjektör 2ml, 5ml, 10ml (Sterijen)
20. Alüminyum Folyo
21. Lam (Objektträger)
22. Lamel (Menzel-Glasser 24x32mm)
23. Hematoksilen (Biopath)

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma gruplarının belirlenmesi

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilimdalı laboratuvarlarında çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2007-2020 yılları arasında MF tanısı almış 30 olgu ve belirgin egzositoz buguları gösteren 30 İD

olgusu dahil edilmiştir. Olguların klinik verileri otomasyon sistemi, hasta dosyaları ve gerektiğinde hastalarla telefonla iletişim yoluyla edinilmiştir. Histokimyasal değerlendirme için yeterli tümöral/lezyoner doku içermeyen, parafin blokları arşivde olmayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu gruplardaki her bir preparatın parafine gömülmüş deri parçalarından polilizin lama kesitler alınıp, deparafinizasyon işlemi yapıldıktan sonra, 2 dakika hematoksilende bekletilerek hazırlanan preperatlar havada kurutulup metanolde 5 dakika fikse edildi. Bu işlemlerden sonra AgNOR boyama işlemi uygulanmıştır. Lenfositlerdeki AgNOR sayısı ile total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı (TAA/TÇA) değerleri bir bilgisayar programı (ImageJ version 1.47t, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) kullanılarak hesaplanmıştır.

3.2.2. Deri kesitinin alınması

Kullanılan Çözeltiler

%100'lük Etil Alkol

Bir şalenin içerisine %100'lük etil alkol konulmuştur.

%96'lık Etil Alkol

Absolute % 100'lük etil alkolden 96 ml bir mezüre alınıp, 4ml distile su ile üzeri 100 ml'ye tamamlanmıştır

%70'lik Etil Alkol

Absolute (%100)'lük etil alkolden 70 ml bir mezüre alınarak üzeri 30 ml distile su ile
100 ml'ye tamamlanmıştır.

Ksilol

Bir şalenin içerisini dolacak sekilde ksilol konulmuştur.

3.2.2.1. Doku kesiti preperatı hazırlanması ve fiksasyon aşaması

Çalışma hipotezine uygun olarak, önceden tespit edilen mikozis fungoides ve inflmatuvar dermatoz hastalarına ait parafin bloklardan mikrotom vasıtasıyla 5 mikron'luk kesitler yapılıp fırça yardımıyla su banyosu içine bırakılmış ve sonrasında bir polilizin lamın üstüne alınmıştır. Parafin bloğun erimesi için, hazırlanan bu lam ısıtıcı bir tabla üzerinde yaklaşık olarak 15 dakika bekletilip

parafinin erimesi sağlandıktan sonra, daha önceden hazırlanmış olan bir şalenin içerisinde bulunan ksilole konulup 15 dakika bekletilerek deparafinizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından 2 dakika hematoksilende bekletilmiştir. Daha sonra da sırasıyla azalan etil alkol oranı serilerinde (%100, %96 ve %70'lik) 5'er dakika bekletilmiştir. Sonrasında, rehidrasyon işlemi için 5 dakika boyunca distile suda bekletilip, oda havası sıcaklığında kurumaya bırakılıp NOR boyama işlemine hazır hale getirilmiştir.

3.2.2.2. AgNOR boyama işlemi

Kullanılan Çözeltiler

% 50'lik AgNO3 Çözeltisi

1g AgNO3, 2 ml enjeksiyonluk bidistile su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözelti kullanılana kadar karanlıkta ve +4 ^{0}C' de saklanmıştır.

% 1'lik Formik asit çözeltisi

1 ml formik asitin üzerine 100 ml'ye tamamlayacak şekilde distile su eklenerek homojen dağılım sağlanarak hazırlanmıştır.

% 2'lik jelatinli formik asit çözeltisi

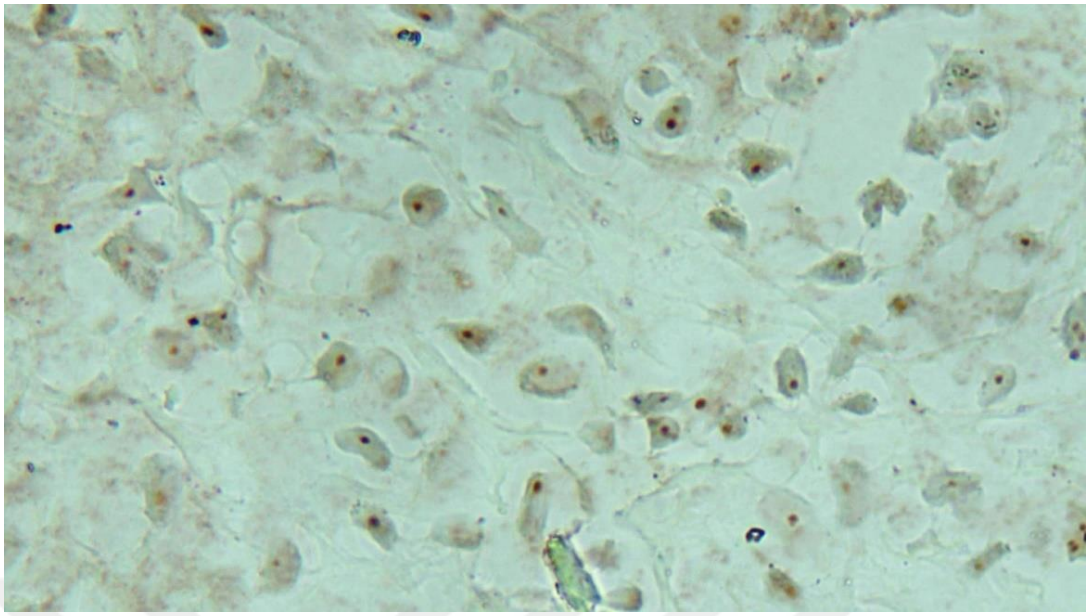
Oda sıcaklığında bulunan 98 ml % 1'lik formik asit içerisinde 2g jelatinin manyetik ısıtmalı karıştırıcı yardımıyla çözünmesi sağlanarak (% 2'lik jelatin) elde edilmiştir. Filtre kâğıdından süzülen bu karışım kullanılana kadar oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

Gümüş Boyama Çözeltisi

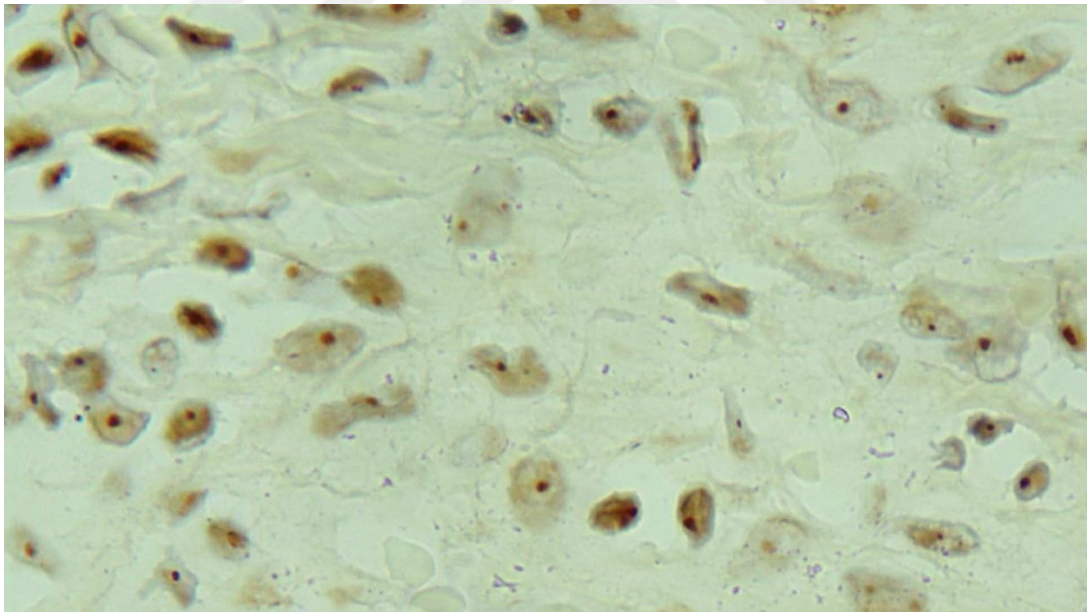
Önceden hazır hale getirilen % 50'lik AgNO3'den 1 ml (iki hacim), % 2'lik Jelatinli Formik asit çözeltisinden 0.5 ml (bir hacim) alınarak, ışıktan etkilenmemesi amacıyla çevresi alüminyum folyo ile sarılmış haldeki bir tüp içinde pastör pipeti ile

karıştırılarak hazırlanmıştır. Her kullanımında, gümüş boyama solüsyonu tekrar hazırlanmıştır.

Deri kesitinden elde edilen preparatlara, Benn-Perle ve Lindnerin protokolünün (133, 134) hafif modifiye şekli ile AgNOR boyama işlemi uygulanmıştır. Kullanmış olduğumuz bu yöntemde, sıcaklık 37^0C'ye yükseltilip zaman 15 dakika olarak düşürülmüştür. Deri hücrelerinin bulunduğu bu preparatlar öncelikle 10 dakika metanolde tutulup fiksasyon sağlandıktan sonra oda sıcaklığında havada kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan preparatlar, içerisinde nemli bir ortam sağlamak için su ile ıslatılmış olan, içinde kurutma kâğıdı bulunan petri kabına yerleştirilmiştir. Preparatların üstüne, preperattaki hücre yoğunluğu dikkate alınarak, önceden hazırladığımız gümüş boyama solüsyonundan pastör pipeti kullanılarak 3-4 damla damlatılıp üstleri lamelle kapatılmıştır. Sonrasında hızlıca petri kabının kapağı kapatılarak, ışık almasını engellemek için çevresi alüminyum folyo ile kaplandıktan sonra, 15 dakika boyunca 37^0C'deki etüvde bekletilmiştir. Preparatlar, 15. dakika dolduktan sonra etüvden alınıp üstlerindeki lameller düşene kadar distile suyla yıkanmış ve kurutma kağıdının üzerine beklemeye bırakılmıştır. Sonuç olarak preparatların üstündeki tüm alanlarda istenilen kalitede homojen AgNOR boyalı mikozis fungoides ve İD'ların deri hücrelerini içeren preparatlar elde edilmiştir.



Resim 5. AgNOR boyama işlemi yapılmış mikozis fungoides hastası deri kesitinde görülen dermal lenfositler (x400)



Resim 6. AgNOR boyama işlemi yapılmış psoriazis hastası deri kesitinde görülen dermal lenfositler (x400)

3.2.3. Deri kesitlerindeki lenfositlerin interfaz NOR aktivitelerinin gruplara göre değişiminin değerlendirilmesi

Mikozis fungoides ve diğer İD'ların karşılaştırmasını yaparken lenfositlerdeki interfaz NOR aktivitelerinin değişimini belirlemek amacıyla, her iki grup deri kesitinde, her preparattan, epidermisten 30 adet ve dermisten 30 adet lenfosit

çekirdeği incelenip ölçümü yapılmıştır. Çalışmamızda ayırt edici özellik olarak, epidermisteki lenfositlerin keratinosit nükleuslarından kolay ayrımını sağlamak için hematoksilen boyası kullanılmıştır. Bu bağlamda koyu nükleuslar çalışmanın veri setini oluşturmuştur. Her iki grupta da lenfositlerin interfaz NOR aktivitelerinin değerlendirilmesi kamera ataçmanlı ışık mikroskobu kullanılarak bir bilgisayar programı vasıtasıyla yapılmıştır.

3.2.4. Kamera ataçmanlı ışık mikroskobu kullanılarak interfaz NOR'larının analiz edilmesi işlemleri

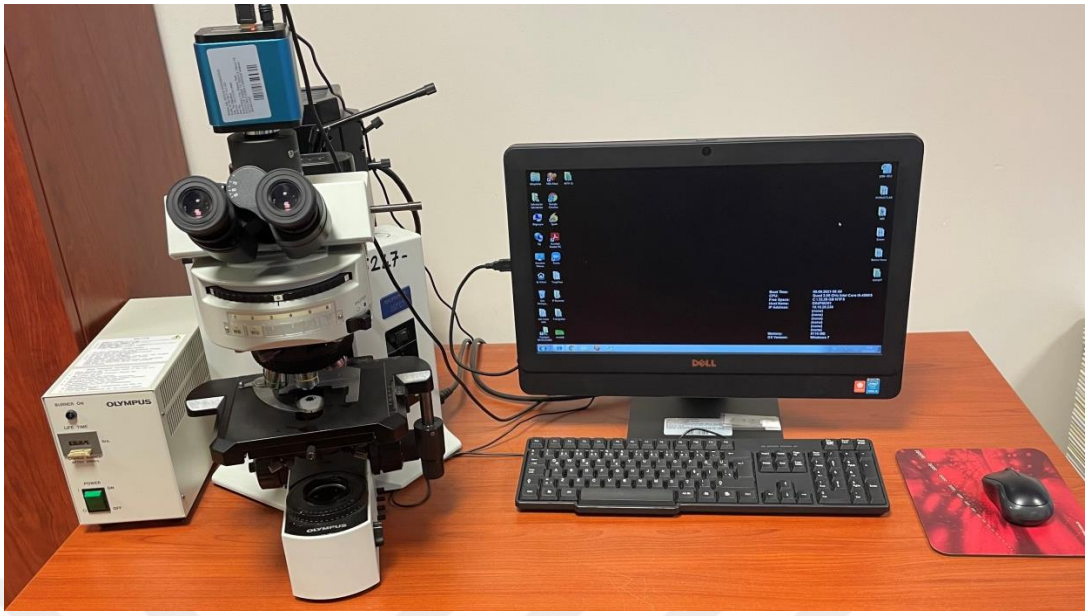
Her iki grubun interfaz NOR aktivitelerinin değişikliklerinin belirlenmesi için, her bir preparattan epidermisteki 30 lenfosit ve dermisteki 30 lenfosit, direkt olarak kamera ataçmanlı bir ışık mikroskobu kullanılarak yüksek büyütmede (100X) görüntüler elde edilmiştir. Toplam 60 lenfositteki AgNOR sayıları sayılıp, ortalama AgNOR sayısı belirlenmiştir. Aşağıdaki basamaklar sırasıyla takip edilerek bilgisayar programı yardımıyla ölçüm işlemleri yapılmıştır.

3.2.5. Bilgisayarda program yardımıyla interfaz NOR'larının ölçülmesi işlemleri

MF ve diğer İD'lardaki lenfositlerin interfaz NOR aktivitelerindeki değişimleri değerlendirmek amacıyla, AgNOR boyalı her bir preparattaki lenfositler aşağıdaki basamaklara uygun şekilde değerlendirilmiştir.

3.2.5.1. Epidermis ve dermisteki lenfositlerin görüntülerinin elde edilmesi

Analizde kullanılacak epidermis ve dermisteki lenfositlerin çekirdeklerinin görüntüleri kamera ataçmanlı bir ışık mikroskobundan (100x10 büyütme) bilgisayara bir video kamera (TOUPCAM XCAM Family) vasıtasıyla aktarılmıştır. Kameradan alınmış olan resimler, analiz edilmek için jpg türünde resim formatı olarak bilgisayarda kayıt altına alınmıştır (Resim 7, 8).

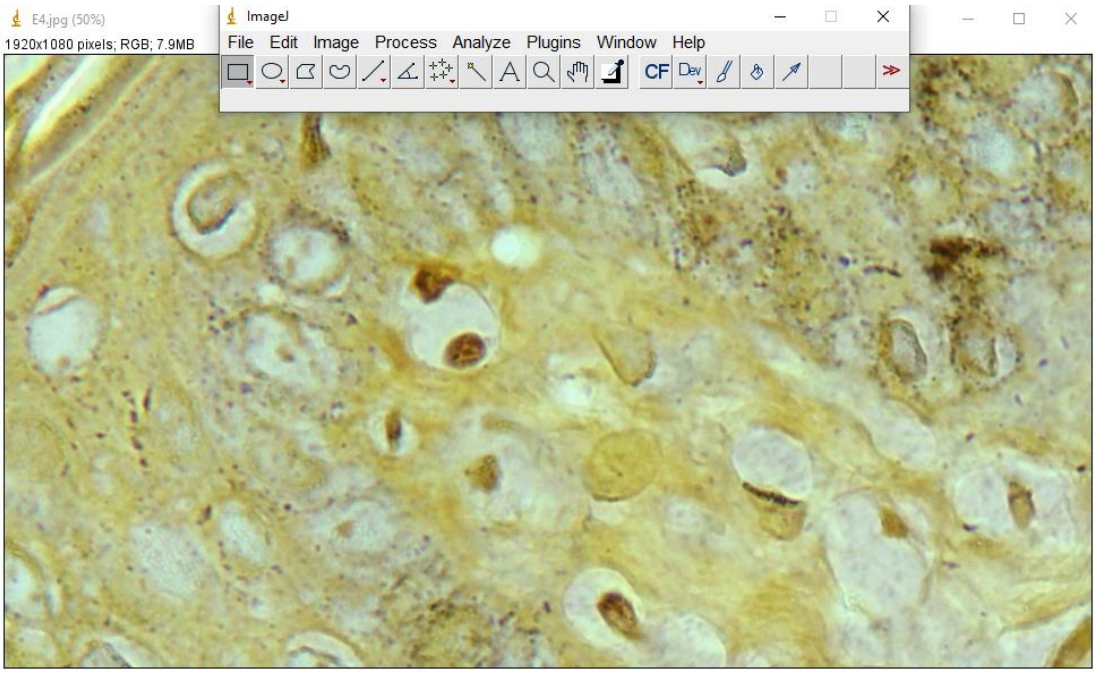


Resim 7. Analiz işlemi için kullanılan kamera ataçmanlı ışık mikroskobu ve bilgisayar düzeneği

Resim 8. Analiz için kullanılan kamera ataçmanlı ışık mikroskobu

3.2.5.2. Elde edilen görüntülerin analiz işlemi

Kaydedilen görüntüler aynı programla (ImageJ version 1.47t, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) analiz edilmiştir. Kullanılan program Resim 9'de görülmektedir.

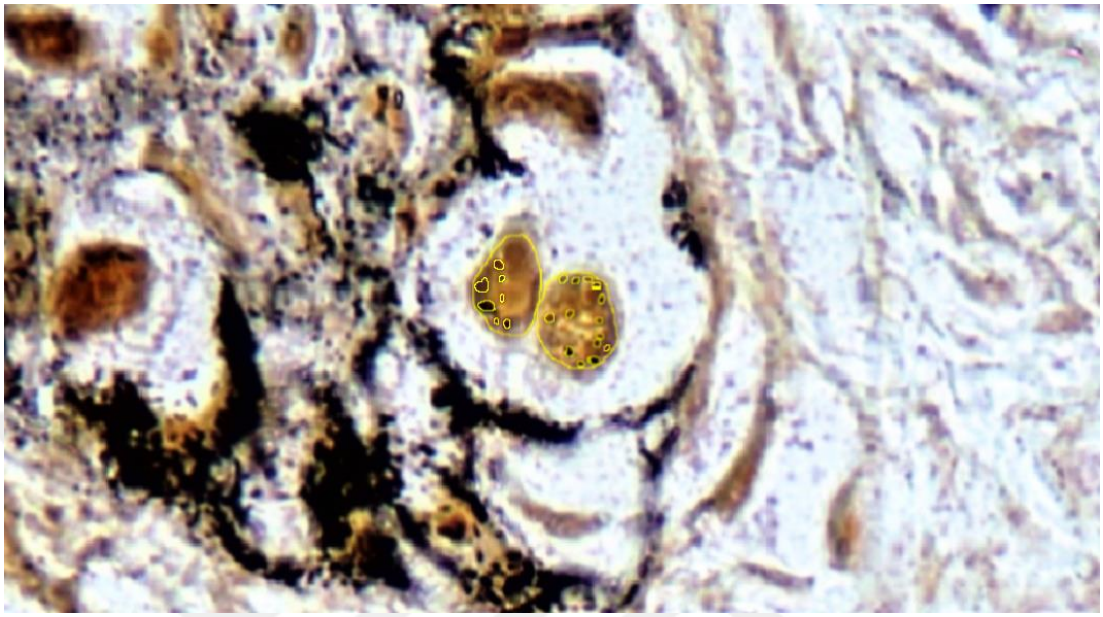


Resim 9. Analizde kullanılan program ve analiz edilecek mikozis fungoides örneği

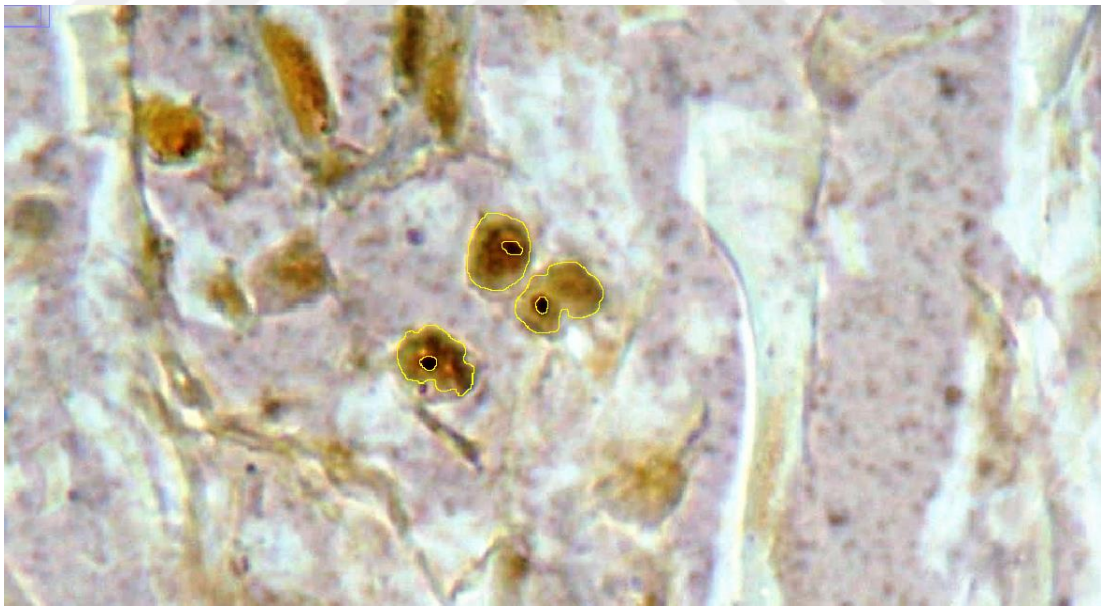
3.2.5.3. NOR bölgelerinin tespiti

Kullanılan analiz programı ile NOR içeren bölgelerin seçimi ''freehand selection'' paneli kullanılarak yapılmıştır. Bu şekilde belirlenen bölgelerin dışında, fazla seçilmiş, NOR bölgesi olmadığı düşünülen diğer alanlar ise programın sağladığı farklı araçlar kullanılarak seçime dahil edilmeyip, seçimin dışında bırakılmıştır. NOR alanlarının saptanmasında bilgisayar programı kılavuz olarak kabul edilip analiz ve değerlendirme yapan kişinin kararları esas olarak alınmıştır. Sonrasında, analiz edilen bu NOR alanları hesaplanarak, çekirdek alanının belirlenmesi işlemine geçilmiştir. MF ve İD grubundan bir hastanın deri kesitlerindeki epidermal ve dermal lenfositlerin AgNOR sayıları ve çekirdek çevresi ölçümü Resim 10, 11, 12 ve 13'te gösterilmiştir. Her iki gruptaki ortalama AgNOR sayıları sayılıp, epidermal ve dermal lenfositler için ayrı ayrı kaydedilmiştir. MF

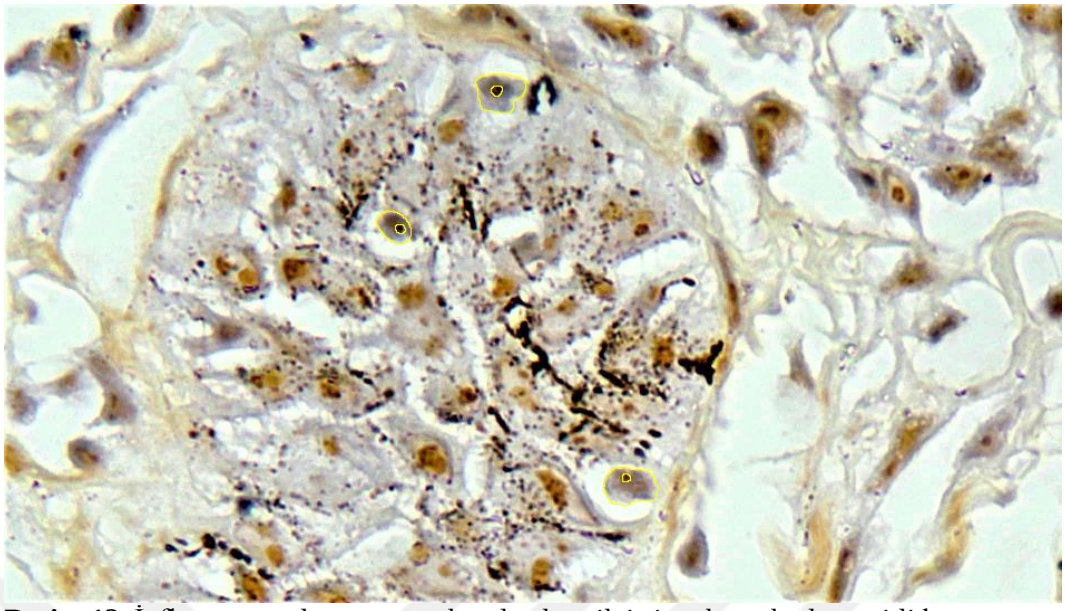
hastasına ait dermal lenfositlerin total çekirdek alanı ve NOR alanları ile NOR sayıları sonuçları Şekil 1'de görülmektedir.



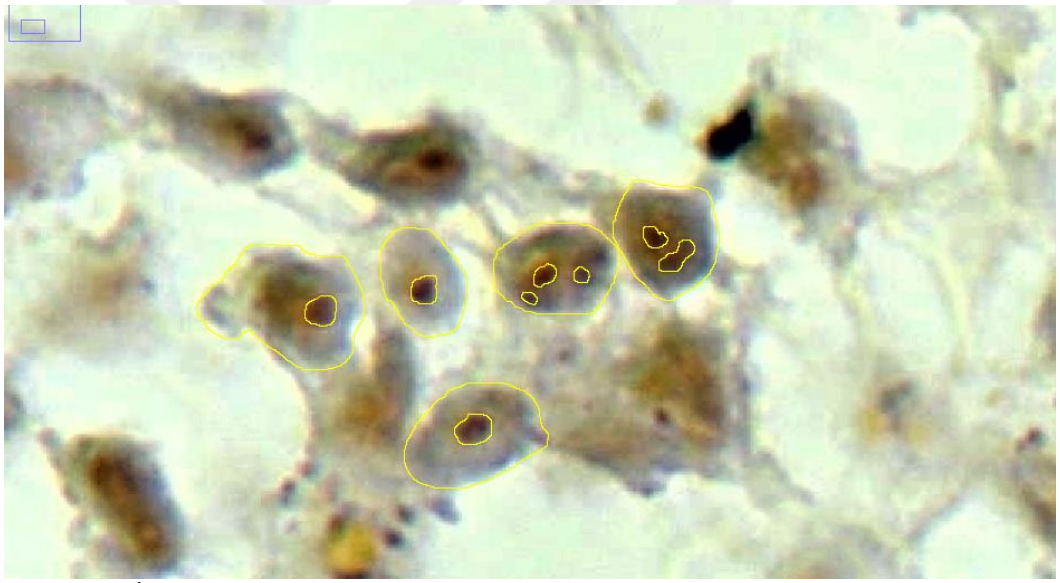
Resim 10. MF hastasının çekirdek alanı işaretlenmiş epidermal lenfositleri ve NOR bölgeleri



Resim 11. MF hastasının çekirdek alanı işaretlenmiş dermal lenfositleri ve NOR bölgeleri



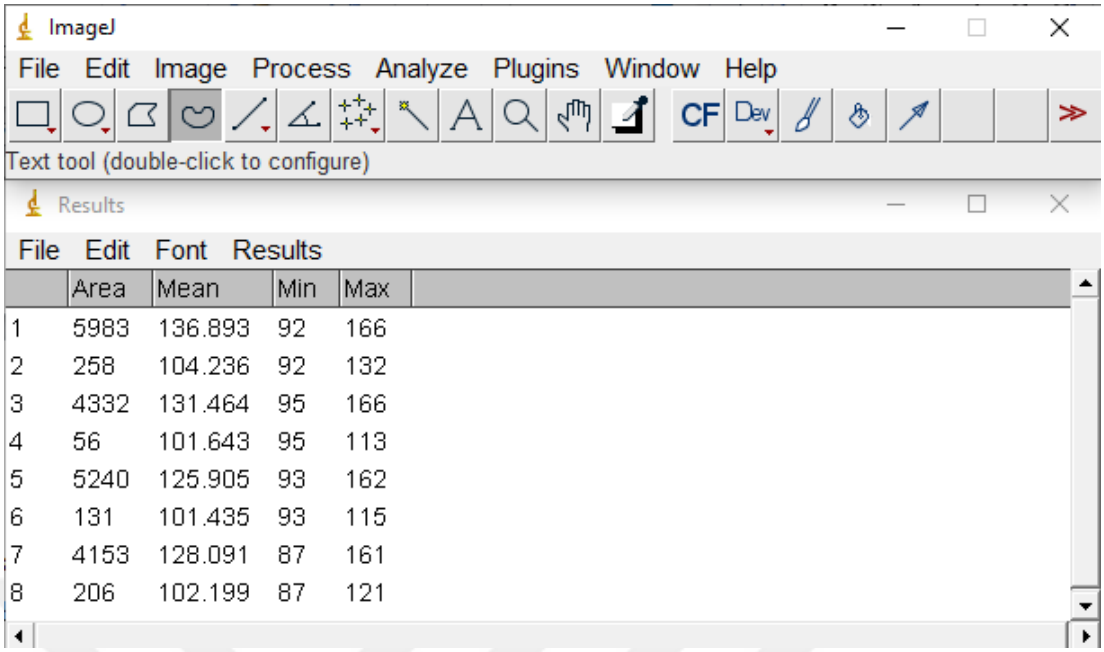
Resim 12. İnflamatuvar dermatoz grubundan kronik irritan kontakt dermatitli hastanın çekirdek alanı işaretlenmiş epidermal lenfositleri ve NOR bölgeleri



Resim 13. İnflamatuvar dermatoz grubundan kronik irritan kontakt dermatitli hastanın çekirdek alanı işaretlenmiş dermal lenfositleri ve NOR bölgeleri

3.2.5.4. Lenfositlerin çekirdek alanının belirlenmesi

Çekirdek alanı belirlenirken de NOR bölgesinin belirlenmesine benzer şekilde ‘‘freehand toll’’ paneli kullanılmıştır. Bazı görüntülerde sitoplazma gölgesinin bulunması, çekirdeğin ayırt edilmesinde zorluğa neden olmaktadır. Bu şekildeki görüntülerde çekirdeğin kenar sınırları (crisp boundary) dikkatlice elle çizilip, programın saptanan bölgeyi çekirdek alanı olarak görmesi sağlanmıştır.



	Area	Mean	Min	Max
1	5983	136.893	92	166
2	258	104.236	92	132
3	4332	131.464	95	166
4	56	101.643	95	113
5	5240	125.905	93	162
6	131	101.435	93	115
7	4153	128.091	87	161
8	206	102.199	87	121

Şekil 1. MF'li bir olguya ait lenfositlerin çekirdek ve NOR alanları (Tek sayılar çekirdek alanının, çift sayılar aynı nükleusun NOR alanının ölçümünü göstermektedir.)

3.2.5.5. Ölçütlerin hesaplanması

Çalışmamızda değerlendirme kriteri olarak, total NOR yüzey bölgesinin çekirdeğin total yüzey alanına oranı yapılarak, bu oran kullanılmıştır. Bu ölçütü belirleyebilmek amacıyla kullanmış olduğumuz bilgisayar programı vasıtasıyla, NOR alanı olarak saptanan bölgedeki noktaların sayısı ve çekirdek alanı olarak saptanan alandaki noktaların sayısı (pixel) hesap edilerek, içerisine NOR alanının da bulunduğu çekirdek alanına göre NOR bölgesinin yüzde olarak oranı hesaplanmıştır (Şekil 1).

3.3. İstatatistiksel Analiz Yöntemi

Her iki grupta interfazdaki NOR alan oranı ortalaması ve ortalama NOR sayıları belirlendikten sonra, SPSS 17,0(SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak bu değerlerin her biri için gruplar birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Araştırmadaki tüm veriler için öncelikle tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Ölçüm sonucunda bulunan değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Kullandığımız verilerin, ilk olarak normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapılmıştır. Yapılan testlere

göre verilerin normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler ile istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ikili kıyaslamalarda Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla kıyaslamalarda ise Kruskal–Wallis Testi kullanılmıştır. Ortaya çıkan 0,05'ten küçük p değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 MF ve 30 İD hastasını içerecek şekilde toplam 60 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen İD'ın yaş ortalaması (43,1±20,856) ile MF gurubunun yaş ortalaması (53,800±13,44) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Z=-1,901; p=0,06).

Tablo 6. İnflamatuvar dermatozlar ve MF'in biyopsi lokalizasyonlarının kıyaslanması

Lokalizasyon	İnflamatuvar dermatozlar n(%)	MF n(%)
Alın	1 (%3,3)	0(%0)
Ayak	9 (%30)	0(%0)
Bacak	9 (%30)	9 (%30)
El	3(%10)	0(%0)
Gövde	5(%16,7)	16(%53,3)
Kol	3(%10)	4(%13,3)
Skalp	0(%0)	1(%3,3)
Total	30(%100)	30(%100)

MF: Mikozis fungoides

Lezyonun lokalizasyonuna göre karşılaştırıldığında İD ve MF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($\chi 2$=19,905; p=0,003) (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen İD'ın 1(%3,3)'ü allerjik kontakt dermatit, 1(%3,3)'ü atopik dermatit, 1(%3,3)'ü dishidrotik egzama, 1(%3,3)'ü guttat psöriazis, 1(%3,3)'ü hiperkeratotik egzama, 1(%3,3)'ü kontakt egzama, 10(%33,3)'ü kronik egzama, 6(%20)'si kronik irritan dermatit, 1(%3,3)'ü liken simpleks kronikus, 2(%6,6)'sı morbiliform ilaç erupsiyonu, 1(%3,3)'ü küçük plak parapsöriazis, 1(%3,3)'ü pigmente purpurik dermatoz, 1(%3,3)'ü pityriasis likenoides kronika, 2(%6,6)'sı psöriazis tanılı idi.

Tablo 7. İnflamatuvar dermatozlar ve MF'in cinsiyete göre kıyaslanması

Cinsiyet	İnflamatuvar dermatozlar n(%)	MF n(%)	χ^2	p
Erkek	15 (%50)	12(%40)	0,606	0,436
Kadın	15 (%50)	18(%60)		

MF: Mikozis fungoides

Cinsiyete göre karşılaştırıldığında İD ve MF gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (χ^2=0,606; p=0,436) (Tablo 7).

MF grubu dikkate alındığında; 10(%33,3)'ünde akantoz varken 20(%66,7)'sinde akantoz yoktu. MF grubunun 4(%13,3)'ünde atrofi varken 26(%86,7)'sinde atrofi yoktu. MF grubunun 8(%26,7)'inde parakeratoz varken, 22(%73,3)'ünde parakeratoz yoktu. MF grubunun 11(%36,7)'inde bazal hücre vakuolasyonu varken, 19(%63,3)'ünde bazal hücre vakuolasyonu yoktu. MF grubunun 5(%16,7)'inde minimal-hafif spongioz varken, 25(%83,3)'ünde spongioz yoktu. MF grubunun 3(%10)'inde seyrek nekrotik keratinosit varken, 27(%90)'nında nekrotik keratinosit yoktu. MF grubunun 11(%36,7)'inde hafif şiddette lenfosittik infilitrasyon, 14(%46,7)'inde orta şiddette lenfositik infilitrasyon ve 5(%16,7)'inde şiddetli lenfositik infilitrasyon vardı. MF grubunun tamamında epidermotropizm mevcuttu. MF grubunun 11(%36,7)'sinde pautrier mikroabsesi varken 19(%63,3)'ünde yoktu. MF grubunun 4(%13,3)'ünde folikulotropizm varken 26(%86,7)'sinde yoktu. MF grubunun 3(%10)'unda siringotropizm varken 27(%90)'ünde yoktu. MF grubunun 5(%16,7)'sinde anjiosentrisite varken 25(%83,3)'ünde yoktu. MF grubunun 3(%10)'unda bant tipi infilitrat varken 27(%90)'ında yoktu. MF grubunun 27(%90)'ında serebriform nukleus varken 3(%10)'unda yoktu. MF grubunun 22(%73,3)'unda perinükleer halo varken 8(%26,7)'sinde yoktu. MF grubunun 22(%73,3)'unda nükleer hiperkromazi varken 8(%26,7)'sinde yoktu. MF grubunun 22(%73,3)'unda pigment çıkışı varken 8(%26,7)'sinde yoktu.

Tablo 8: İnflamatuvar dermatozların yaş, cinsiyet, tanı, ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

			Dermis		Epidermis	
Yaş	**Cinsiyet**	**Tanı**	**Ortalama AgNOR Sayısı**	**TAA/TÇA**	**Ortalama AgNOR Sayısı**	**TAA/TÇA**
45	Kadın	Pigmente purpurik dermatoz	1±0	0,015±0,006	1±0	0,012±0,004
76	Erkek	Morbiliform ilaç erupsiyonu	1±0	0,016±0,007	1,03±0,183	0,014±0,009
40	Kadın	Kronik egzama	1±0	0,016±0,009	1,03±0,183	0,013±0,006
49	Kadın	Kronik irritan dermatit	1±0	0,012±0,005	1,03±0,183	0,013±0,007
14	Kadın	Atopik dermatit	1±0	0,025±0,012	1,167±0,379	0,018±0,009
15	Kadın	Kronik Egzama	1,033±0.183	0,027±0,014	1,267±0,450	0,025±0,018
37	Kadın	Kronik Egzama	1±0	0,021±0,011	1,1±0,305	0,021±0,014
20	Erkek	Pityriasis likenoides kronika	1±0	0,030±0,019	1,067±0,014	0,016±0,014
62	Kadın	Kronik irritan dermatit	1±0	0,037±0,022	1,067±0,254	0,022±0,015
33	Erkek	Psoriazis	1,067±0.254	0,015±0,006	1,2±0,407	0,017±0,008
78	Erkek	Kronik egzama	1,033±0.183	0,019±0,014	1,233±0,430	0,015±0,010
14	Kadın	Morbiliform ilaç erupsiyonu	1±0	0,022±0,011	1±0	0,022±0,011
55	Erkek	Kronik egzama	1,033±0.183	0,023±0,01	1,033±0,183	0,020±0,012
66	Erkek	Parapsoriasis	1±0	0,025±0,012	1±0	0,016±0,011
15	Erkek	Kronik irritan	1±0	0,016±0,011	1,133±0,434	0,013±0,008
57	Kadın	Allerjik kontakt dermatit	1±0	0,017±0,016	1±0	0,017±0,01
59	Erkek	Kronik irritan dermatit	1±0	0,019±0,017	1±0	0,010±0,006
69	Erkek	Guttat psoriazis	1±0	0,027±0,018	1,133±0,434	0,021±0,017
63	Kadın	Kronik irritan dermatit	1±0	0,016±0,009	1,1±0,305	0,021±0,015
49	Kadın	Liken simpleks kronikus	1±0	0,012±0,007	1,033±0,183	0,012±0,005
56	Erkek	Kontakt egzama	1±0	0,013±0,007	1,067±0,254	0,013±0,008
60	Kadın	Kronik egzama	1±0	0,035±0,021	1±0	0,015±0,009
37	Erkek	Kronik irritan dermatit	1±0	0,014±0,007	1,033±0,183	0,012±0,009
15	Erkek	Kronik egzama	1±0	0,021±0,015	1±0	0,013±0,007
14	Erkek	Kronik egzama	1±0	0,015±0,006	1,2±0,407	0,014±0,006
15	Kadın	Psoriazis	1±0	0,024±0,012	1,233±0,504	0,023±0,016
52	Erkek	Dishidrotik egzama	1±0	0,022±0,013	1,033±0,183	0,018±0,009
16	Kadın	Kronik egzama	1±0	0,017±0,01	1,033±0,183	0,021±0,015
54	Erkek	Kronik egzama	1±0	0,020±0,015	1,1±0,305	0,018±0,011
54	Kadın	Hiperkeratotik egzama	1±0	0,013±0,007	1±0	0,015±0,008

TAA/TÇA: Total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı

Tablo 9: MF grubunun yaş, cinsiyet, tanı, ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

			Dermis		Epidermis	
Yaş	**Cinsiyet**	**Tanı**	**Ortalama AgNOR Sayısı**	**TAA/TÇA**	**Ortalama AgNOR Sayısı**	**TAA/TÇA**
17	Kadın	MF	1,2±0,407	0,037±0,017	2,4±1,192	0,036±0,014
43	Kadın	MF	2,533±1,137	0,021±0,015	2,7±0,988	0,031±0,017
68	Kadın	MF	1,9±0,96	0,032±0,018	2,367±1,098	0,033±0,019
61	Kadın	MF	2,133±0,819	0,032±0,014	2,767±0,898	0,032±0,017
69	Erkek	MF	2,033±0,89	0,02±0,01	3,233±1,305	0,022±0,01
55	Kadın	MF	1,433±0.368	0,021±0,013	2,3±1,055	0,022±0,01
36	Kadın	MF	1,5±0,63	0,032±0,016	2,433±1,104	0,032±0,019
47	Erkek	MF	1,067±0,254	0,038±0,019	1,8±0,61	0,037±0,028
71	Erkek	MF	1,5±0,466	0,025±0,015	1,4±0,563	0,028±0,019
48	Erkek	MF	1,767±0.774	0,023±0,012	2,1±0,803	0,024±0,011
63	Erkek	MF	1,1±0.305	0,05±0,025	1,5±0,777	0,04±0,023
55	Erkek	MF	1,333±0,479	0,022±0,02	1,267±0,45	0,013±0,008
53	Kadın	MF	1,233±0.430	0,017±0,008	2,033±0,669	0,022±0,011
43	Kadın	MF	1,4±0,563	0,019±0,013	1,7±0,75	0,02±0,013
58	Kadın	MF	1,433±0,504	0,024±0,011	1,3±0,466	0,024±0,017
63	Erkek	MF	1,5±0,572	0,025±0,012	2±0,788	0,019±0,007
67	Kadın	MF	1,167±0,379	0,019±0,01	1,3±0,535	0,021±0,012
67	Kadın	MF	1±0	0,025±0,013	1,433±0,568	0,02±0,008
51	Kadın	MF	1,1±0,305	0,016±0,008	1,533±0,571	0,021±0,014
56	Erkek	MF	1,033±0,183	0,016±0,013	1,433±0,626	0,021±0,014
52	Erkek	MF	1,267±0,52	0,013±0,007	1,533±0,681	0,014±0,007
72	Erkek	MF	1,433±0,568	0,022±0,018	1,633±0,556	0,018±0,008
49	Kadın	MF	1,733±0,691	0,020±0,013	1,667±0,547	0,022±0,011
42	Kadın	MF	1,5±0,820	0,022±0,011	2,333±1,061	0,027±0,014
57	Erkek	MF	2,1±0,885	0,025±0,016	2,1±0,923	0,025±0,015
44	Kadın	MF	1,7±0,877	0,025±0,016	1,233±0,430	0,017±0,012
39	Kadın	MF	2,6±1,003	0,035±0,02	2,767±0,971	0,024±0,01
75	Kadın	MF	1,767±0,774	0,022±0,014	1,9±0,885	0,021±0,012
30	Kadın	MF	1,267±0,521	0,025±0,017	1,833±0,791	0,026±0,019
63	Erkek	MF	1,5±0,572	0,019±0,016	1,7±0,596	0,014±0,01

TAA/TÇA: Total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı **MF:** Mikozis fungoides

Tablo 10. MF ve diğer dermatozların dermis ve epidermisteki AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları verilmiştir.

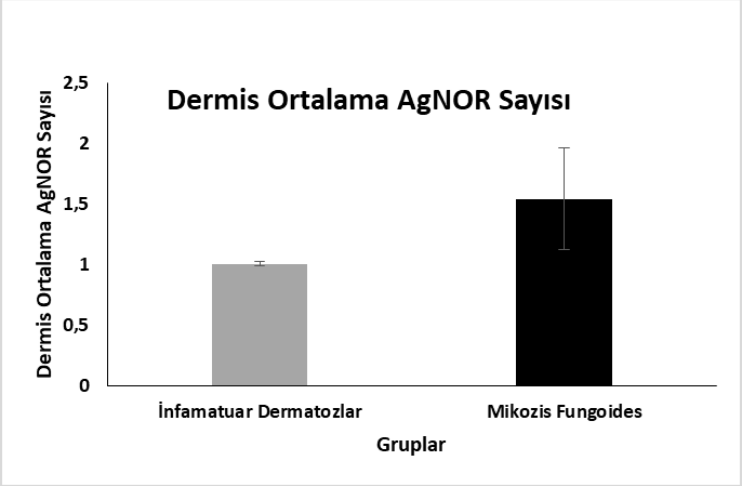
	Dermis		**Epidermis**	
Grup	**Orta AgNOR Sayısı Ort±SS(Medyan/Range)**	**TAA/TÇA Ort±SS(Medyan/Range)**	**Orta AgNOR Sayısı Ort±SS(Medyan/Range)**	**TAA/TÇA Ort±SS(Medyan/Range)**
İD	1,006±0,015 (1/0,067)	0,02±0,06 (0,19/0,025)	1,077±0,082 (1,033/ 0,267)	0,017±0,04 (0,016/0,015)
MF	1,541±0,418 (1,467/1,6)	0,025±0,08(0,023/0,037)	1,923±0,526 (1,817/2)	0,024±0,007(0,022/0,027)
Z	-6,672*	-2,491&	-6,628*	-4,410&
p	0,000*	0,013&	0,000*	0,000&

***:** Ortalama AgNOR sayısı için &= TAA/TÇA için **İD:** İnflamatuvar dermatozlar **MF:** Mikozis fungoides

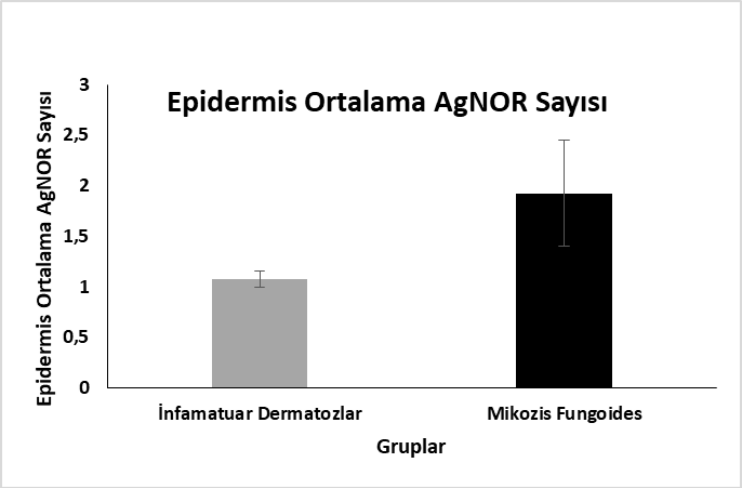
MF ve İD'ın dermisteki AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları kıyaslandığında; İD'ın ortalama AgNOR sayısı **(**1,006±0,015) MF grubunun AgNOR sayısından (1,541±0,418) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (Z=-6,672; p=0,000). Yine İD'ın TAA/TÇA oranı **(**0,02±0,06) MF grubunun TAA/TÇA oranından (0,025±0,08) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (Z=-2,491; p=0,013).

MF ve İD'ın epidermisteki AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları kıyaslandığında; İD'ın ortalama AgNOR sayısı **(**1,077±0,082) MF grubunun ortalama AgNOR sayısından (1,923±0,526) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (Z=-6,628; p=0,000). Yine İD'ın TAA/TÇA oranı **(**0,017±0,04) MF grubunun TAA/TÇA oranından (0,024±0,007) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (Z=-4,410; p=0,000).

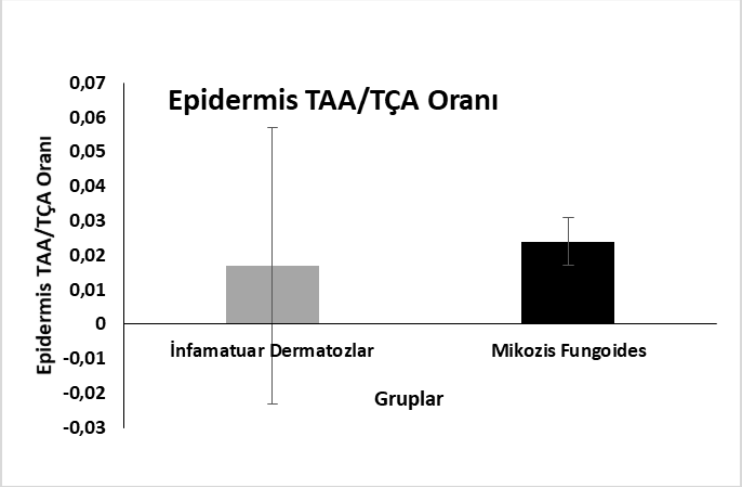
Şekil 2 : İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin ortalama dermis AgNOR sayısı kıyaslaması



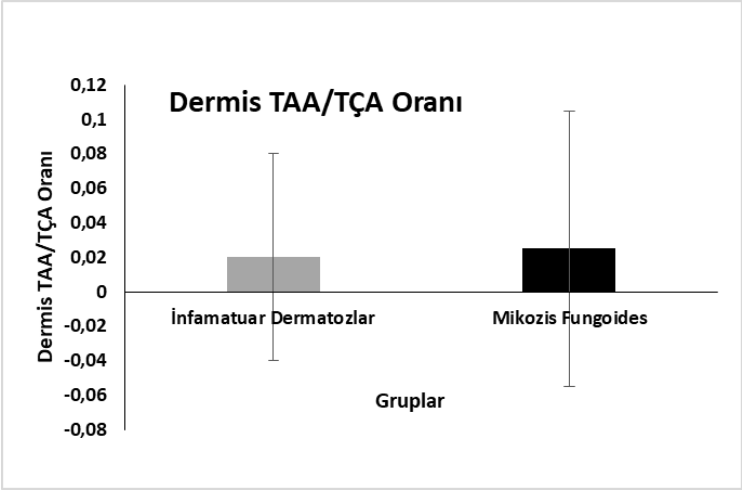
Şekil 3: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin ortalama epidermis AgNOR sayısı kıyaslaması



Şekil 4: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin epidermis TAA/TÇA oranı kıyaslaması



Şekil 5: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin dermis TAA/TÇA oranı kıyaslaması



Tablo 11: İnflamatuvar dermatozlar grubunun dermis/epidermis ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

			Dermis/Epidermis Oranı	
Yaş	**Cinsiyet**	**Tanı**	**Ortalama AgNOR Sayısı**	**TAA/TÇA**
45	Kadın	Pigmente purpurik dermatoz	1,000	1,250
76	Erkek	Morbiliform ilaç erupsiyonu	0,971	1,143
40	Kadın	Kronik egzama	0,971	1,231
49	Kadın	Kronik irritan dermatit	0,971	0,923
14	Kadın	Atopik dermatit	0,857	1,389
15	Kadın	Kronik Egzama	0,815	1,080
37	Kadın	Kronik Egzama	0,909	1,000
20	Erkek	Pityriasis likenoides kronika	0,937	1,875
62	Kadın	Kronik irritan dermatit	0,937	1,682
33	Erkek	Psoriazis	0,889	0,882
78	Erkek	Kronik egzama	0,838	1,267
14	Kadın	Morbiliform ilaç erupsiyonu	1,000	1,000
55	Erkek	Kronik egzama	1,000	1,150
66	Erkek	Parapsoriasis	1,000	1,563
15	Erkek	Kronik irritan	0,883	1,231
57	Kadın	Allerjik kontakt dermatit	1,000	1,000
59	Erkek	Kronik irritan dermatit	1,000	1,900
69	Erkek	Guttat psoriazis	0,883	1,286
63	Kadın	Kronik irritan dermatit	0,909	0,762
49	Kadın	Liken simpleks kronikus	0,971	1,000
56	Erkek	Kontakt egzama	0,937	1,000
60	Kadın	Kronik egzama	1,000	2,333
37	Erkek	Kronik irritan dermatit	0,968	1,167
15	Erkek	Kronik egzama	1,000	1,615
14	Erkek	Kronik egzama	0,833	1,071
15	Kadın	Psoriazis	0,811	1,043
52	Erkek	Dishidrotik egzama	0,968	1,222
16	Kadın	Kronik egzama	0,968	0,810
54	Erkek	Kronik egzama	0,909	1,111
54	Kadın	Hiperkeratotik egzama	1,000	0,867

TAA/TÇA: Total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı

Tablo 12. MF grubunun dermis/epidermis ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

			Dermis/Epidermis Oranı	
Yaş	**Cinsiyet**	**Tanı**	**Ortalama AgNOR Sayısı**	**TAA/TÇA**
53	Kadın	MF	0,606	0,773
56	Erkek	MF	0,721	0,762
47	Erkek	MF	0,593	1,027
42	Kadın	MF	0,643	0,815
63	Erkek	MF	0,733	1,250
43	Kadın	MF	0,824	0,950
39	Kadın	MF	0,940	1,458
51	Kadın	MF	0,718	0,762
61	Kadın	MF	0,771	1,000
63	Erkek	MF	0,750	1,316
49	Kadın	MF	1,040	0,909
69	Erkek	MF	0,629	0,909
55	Erkek	MF	1,052	1,692
58	Kadın	MF	1,102	1,000
36	Kadın	MF	0,617	1,000
68	Kadın	MF	0,803	0,970
43	Kadın	MF	0,938	0,677
57	Erkek	MF	1,000	1,000
52	Erkek	MF	0,826	0,929
67	Kadın	MF	0,898	0,905
71	Erkek	MF	1,071	0,893
67	Kadın	MF	0,698	1,250
17	Kadın	MF	0,500	1,028
75	Kadın	MF	0,930	1,048
30	Kadın	MF	0,691	0,962
63	Erkek	MF	0,882	1,357
72	Erkek	MF	0,878	1,222
44	Kadın	MF	1,379	1,471
48	Erkek	MF	0,841	0,958
55	Kadın	MF	0,623	0,955

TAA/TÇA: Total AgNOR alanı/Total çekirdek alanı **MF:** Mikozis fungoides

Tablo 13. MF ve inflamatuvar dermatozların dermis/epidermis AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranlarının kıyaslaması

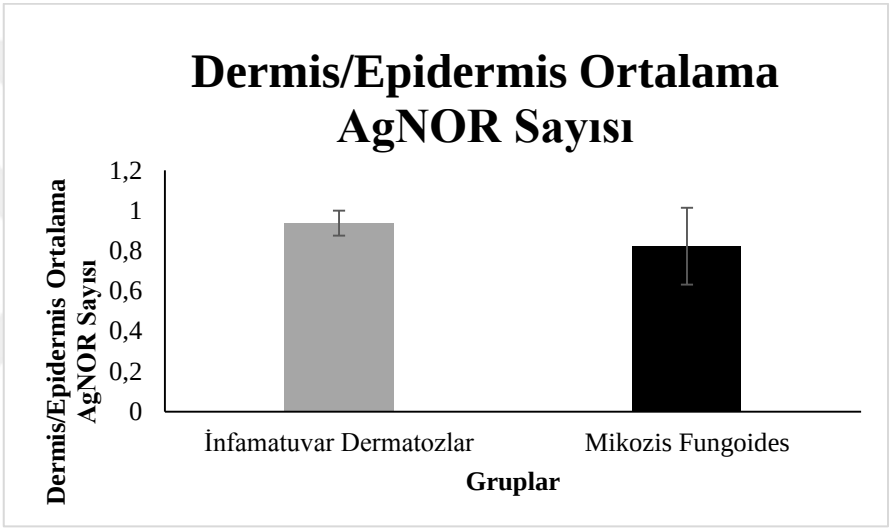
Grup	Dermis/Epidermis Ortalama AgNOR Sayısı Ortalama± SS(Median/Range)	Dermis/Epidermis TAA/TÇA Ortalama± SS(Median/Range)	Z	p
İD	0,938±0,062 (0,968/0,189)	1,228±0,357 (1,146/1,571)	-3,105*	0,002*
MF	0,823±0,191 (0,813/0,879)	1,042±0,236 (0,984/1,015)	-2,326&	0,018&

***:** Ortalama AgNOR sayısı için **&:** TAA/TÇA oranı için **İD:** İnflamatuvar dermatozlar **MF:** Mikozis fungoides

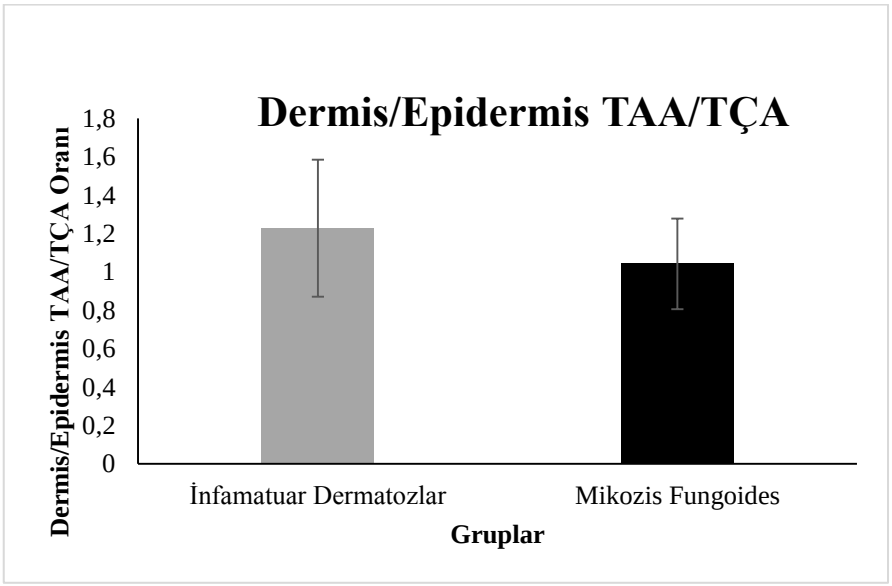
İD grubundaki bireylerin her birinin ortalama dermis/epidermis AgNOR sayısı (0,938±0,062) MF grubundaki hastaların ortalama dermis/epidermis AgNOR sayısından (0,823±0,191) istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktü (Z=-3,105; p=0,002).

İD grubundaki bireylerin her birinin dermis/epidermis TAA/TÇA oranı (1,228±0,357) MF grubundaki hastaların dermis/epidermis TAA/TÇA oranından (1,042±0,236) istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktü (Z=-2,326; p=0,018).

Şekil 6: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin her birinin ortalama dermis/epidermis AgNOR sayısı oranları kıyaslaması



Şekil 7: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin her birinin dermis/epidermis TAA/TÇA oranları kıyaslaması



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda MF ile İD'ların AgNOR boyası kullanılarak yapılan karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür. Ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranı MF grubunda, hem dermiste hem de epidermiste İD grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Hastaların dermisteki ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA ile epidermisteki ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA değerleri birbirine oranlandığında, İD grubunda MF'e göre iki değişken için de daha yüksek değerler görülmüştür.

MF, deri lenfomaları içerisinde en sık görülen form olup, bu grubun yaklaşık %50'sini oluşturur (1, 2, 9). MF insidansı milyonda 4-6 vaka olup son yıllarda sıklığında giderek artış görülmektedir (3-5). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastaların yaklaşık 13 yıllık taraması yapıldığında senelik ortalama 2-3 yeni vakaya tanı konduğunu saptadık. Bu bağlamda dünya ortalaması ile kıyaslandığında, serimizde de benzer oranlar olduğu söylenebilir. Hastalığın ilk olarak tanımlandığı 1806 yılından günümüze hastalık ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıksa da erken evre MF tanısının konulmasında hala zorluklar bulunmaktadır (10). Bununla ilişkili olarak günlük pratiğimizde de erken evre MF tanısının konmasında hastaların yakın takibine ve çoklu biyopsilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda her iki hasta grubundaki biyopsi alınan lokalizasyonlar karşılaştırıldığında İD'lar ve MF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (χ^2=19,905; p=0,003). MF'te klinik olarak özellikle güneşe maruz kalmayan bölgelerde eritemli, skuamlı yama lezyonlar görülebileceği gibi bu lezyonlar infiltre plaklara ve eritrodermiye kadar ilerleyebilir. Serimizde MF hastalarında en fazla biyopsi alınan lokalizasyon gövde olarak saptanmıştır. Benzer şekilde serimizde de güneş görmeyen bölgelerde lezyonların ağırlıkta olduğu izlenmiştir. Hastalık yıllar içerisinde yavaş yavaş ilerleme eğilimindedir (1, 2, 13, 24, 135). Hastalığın ileri evrelerinde, lenfadenopati, iç organ tutulumu ve büyük hücreli lenfomaya dönüşüm nadir görülen bulgulardır (11). Olgularımızın tümü erken evre MF olup takiplerinde lenfadenopati, iç organ tutulumu ve büyük hücre transformasyonu saptanmamıştır.

Bunun yanında, erken evre MF lezyonlarının histopatolojisinde görülen bulgular kişiden kişiye, biyopsi alınan bölgeye, lezyonun ne kadar süredir var olduğuna ve biyopsi öncesinde uygulanmış tedavilere göre farklılık gösterebilmektedir (10, 52). Mevcut serimizde de tekrarlanan biyopsiler öncesinde en az 2 ay ilaçsız takip sonrası tanısal biyopsi uygulanmıştır.

Çalışmamıza 30 MF ve 30 İD'lar olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. İnflamatuvar dermatozların ortalama yaşı (43,1±20,856) ile MF grubunun ortalama yaşı (53,800±13,44) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,06). Cinsiyete göre karşılaştırma yapıldığında İD'lar ve MF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (χ^2=0,606; p=0,436). MF hastalarında erkek-kadın oranı 1:1,5 olarak saptandı. Scarisbrick ve ark.ları (136) tarafından çok merkezli ve çok uluslu olarak yapılan bir kohort çalışmasında 348 erken evre MF tanılı hasta değerlendirilmiştir. Ortalama hasta yaşı 57 ve erkek-kadın oranı 1,7:1 olarak saptanmıştır. Hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde, %46'sında sadece yama lezyonlar, %14,9'unda sadece plak lezyonlar ve %39,1'inde yama ve plak lezyonların birlikte olduğu izlenmiştir. Hastaların evrelemesi değerlendirildiğinde %49,4'ü evre 1a, %42,8'i evre 1b ve %7,8'i evre 2a olarak saptanmıştır. Tanıda gecikme süresi ortalama 36 ay olarak bildirilmiş olup, hastaların %85,6'sında tanının geciktiği görülmüştür. Gecikme süresinde, evrelere göre kıyaslama yapıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Amorim ve ark.ları (56) tarafından yapılan, 102 erken evre MF hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 55,16 yıl ve erkek-kadın oranı 1,17:1 olarak bildirilmiştir. Serimizde yaş ortalaması bu çalışmaya benzerdir. Aynı çalışmanın (56) klinik bulguları değerlendirildiğinde hastaların %45'inde yama lezyonlar ve %55'inde plak lezyonlar olduğu görülmüştür. Hastaların evreleri değerlendirildiğinde %43'ünün evre 1a ve %57'sinin evre 1b olduğu izlenmiştir. Lezyonların ilk çıktığından MF tanısı alana kadar geçen süre en az 2 ay, en çok 360 ay olarak bildirilmiş olup, ortalaması 51 aydır. MF tanısı konuluncaya kadar hastalardan en az 1, en çok da 7 biyopsi olmak üzere ortalama 2,5 adet biyopsi alınmıştır.

Eklund ve ark.ları (137) tarafından yapılan çalışmada 44 MF hastası değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşının 64 ve erkek-kadın oranının 1,6:1

olduğu saptanmıştır. %50 hasta evre 1a, %36 hasta evre 1b ve %14 hasta ileri evre olarak değerlendirilmiştir. Erken evre MF hastalarının klinik bulgularına bakıldığında %32'sinde yama lezyonlar, %68'inde yama ve plak lezyonlar izlenmiştir. Lezyonların başlamasından tanıya kadar geçen zaman ortalama 7,6 yıl olarak saptanmıştır.

Van Doorn ve ark.larının (43) yapmış olduğu bir çalışmaya 89 evre 1a ve 135 evre 1b hasta alınmıştır. Hastalığın başlamasından tanı alana kadar geçen süre ortalaması evre 1a hastalarda 60 ay (en az 1, en çok 371 ay), evre 1b hastalarda ise 48 ay (en az 1, en çok 600 ay) olarak saptanmıştır.

Skov ve ark.larının (138) yapmış olduğu çalışmada, 157 MF hastasından tanısal amaçlı en az 1, en çok 12 biyopsi uygulanmış, ortalama olarak da 2,9 adet biyopsi alınmıştır. Sadece %25 hastaya ilk biyopsi sonucunda tanı konulabilmiştir. Lezyonların başlamasından tanı konuluncaya kadar geçen zamanın ise ortalama 5,5 yıl olduğu bildirilmiştir.

Nikolaou ve ark.larının (139) yapmış olduğu, 473 MF hastasını içeren çalışmada, ortalama hasta yaşı 61,7 yıl ve erkek-kadın oranı 2,05:1 olarak izlenmiştir. Hastaların evreleri değerlendirildiğinde, %82,2'sinin evre 1a-1b olduğu görülmüştür. Başlangıç lezyonlarından tanıya kadar geçen zaman ortalama 7,8 yıl olarak saptanmıştır. Her bir yıllık tanı gecikmesinin, hastalığın progresyon riskini %3 oranında arttırdığı belirlenmiştir. Tüm bu çalışmalarda cinsiyet oranları kıyaslandığında çalışmamızda çelişkili olarak kadın cinsiyetin daha ön planda olduğu görülmüştür (E:K=1:1,5). Bu farkı genetik, çevre kirliliğinin fazla oluşu ve kadınların daha fazla tarımsal insektisitlere maruziyeti açıklayabilir.

MF ile İD'ların klinik ve histopatolojik bulguları sıkça örtüşebildiğinden, tanıda zorluklara neden olmaktadır. Psöriazis, allerjik kontakt dermatit, numuler dermatit, ilaç erupsiyonları, pigmente purpurik dermatozlar gibi klinik olarak eritemli, skuamlı yama ve plak lezyonlu bu İD'lar MF klinik bulgularını taklit edebilmektedir (9-11, 52, 53, 140, 141). Erken evre MF hastalarının bazılarında, hafif bir epidermotropizm görülmesi, Pautrier mikroabselerinin görülmemesi ve hatta egzema lezyonlarının özelliği olan hafif spongiozun MF hastalarında %30 oranında eşlik etmesi histopatolojik olarak da MF tanısının konulmasını zorlaştırmaktadır (141). Ek olarak, T hücre reseptör klonalitesini değerlendirmek bile tanının

kesinleşmesi için yeterli olmayabilmektedir (11). Bazı inflamatuvar dermatozların da monoklonalite gösterdiği bilinmektedir (19, 54). Bu klinik ve histopatolojik ayrımdaki zorluklar nedeniyle MF ve İD'ların ayırt edilmesi her zaman kolay olmamakta, yanlış tanılar veya tanıda gecikmeler ortaya çıkmaktadır (9-11, 52, 53, 140, 141). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte prognoz kötüye gitmekte, tedavi alternatifleri değişmekte ve sağ kalımda belirgin şekilde azalma görülmektedir (1, 2, 12, 59, 60). Bu sebeple hastalığın erken dönemde tanısının konulabilmesi önem arz etmektedir. Fakat MF tanısı konulmasında altın standart olabilecek bir yöntem yoktur. Birçok çalışma MF tanısını erken dönemde doğru bir şekilde koymayı sağlayabilecek çeşitli kriterler üzerine odaklanmıştır (10, 52, 140, 141). Bu çalışmalar içerisinde diğerlerine göre daha çok bilinen ve ISCL'nin desteklediği Pimpinelli ve ark.larının (12) yapmış olduğu MF tanı algoritmasıdır. Tanıyı doğru olarak koymayı amaçlayan bu algoritmada, histopatolojik bulgular, immünohistokimyasal bulgular ve T hücre reseptör gen yeniden düzenlenmesi kriterleri bulunur. Yapılan çalışmalara rağmen, erken evre MF tanısını pratikte doğru ve hızlı bir şekilde koyabilmek her zaman mümkün olmamaktadır (142). Bu bağlamda, basit uygulanabilir yöntemler doğru tanıyı koymada yol gösterici olabilir. Mevcut kullandığımız histokimyasal yöntem maliyet açısından kurumlara büyük yük ve altyapı gereksinimi getirmeden yapılabilir niteliktedir.

Neoplastik hücrelerde gen ekspresyonu yanında genin ürünü ve hücrenin morfolojisi (çekirdekçik, çekirdeğin hacmi vb) de değişikmektedir. Bu yüzden hem çekirdek içinde bulunan AgNOR alanının hem de çekirdek alanının hesaplama yaparken değerlendirilmesi hücrenin protein sentez kapasitesi ile ilgili daha iyi bilgiler verir. TAA/TÇA oranının tespiti sayesinde, hücrelerin proliferatif ve metabolik aktiviteleri hakkında daha net bilgiler saptanabilmektedir. AgNOR tekniğini neoplastik hücrelerde ilk kez Ploton ve arkadaşları kullanmıştır (124). Bu öncü çalışma sonrasında, interfaz AgNOR proteinlerini esas alan, neoplastik hücreleri normal hücrelerden ayırt etmeyi amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ekstrakutanöz lenfomalarla yapılan çalışmalarda AgNOR değişkenlerinin reaktif ve neoplastik koşulların ayrımında yol gösterebileceği ifade edilmiştir (143-146).

Yaptığımız literatür taramalarında MF hastalarında AgNOR'un değerlendirildiği bir çalışma bildirilmemiştir. Bununla birlikte MF olgularında İD ile

karşılaştırıldığında, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden daha iri olabileceği ve erken dönemde epidermotropizm gösteren lenfositler neoplastik kökenli iken dermal neoplastik lenfositlere reaktif lenfositlerin de eşlik edebileceği bilinmektedir (51). Bu veriler ışığında çalışmamız dizayn edilmiştir. MF ve İD olgularında lenfositlerdeki ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA'da anlamlı farklılıklar bulunmuştur. MF ve İD'ların dermisteki AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları karşılaştırıldığında; MF grubunun ortalama AgNOR sayısı, İD'ların ortalama AgNOR sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). MF grubunun TAA/TÇA oranı**,** İD'ların TAA/TÇA oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,013$). MF ve İD'ların epidermisteki AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları karşılaştırıldığında; MF grubunun AgNOR sayısı, İD'ların ortalama AgNOR sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Yine MF gurubunun TAA/TÇA oranı**,** İD'ların TAA/TÇA oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). İnflamatuvar dermatoz ve MF grubundaki bireylerin her birinin dermis ortalama AgNOR sayısı ile epidermis ortalama AgNOR sayısı oranlandığında, İD grubunun dermis/epidermis ortalama AgNOR sayısı, MF grubunun dermis/epidermis ortalama AgNOR sayısından istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük saptandı ($p=0,002$). İD ve MF grubundaki bireylerin her birinin dermis TAA/TÇA oranı ile epidermis TAA/TÇA oranı karşılaştırıldığında, İD grubunun dermis/epidermis TAA/TÇA oranı, MF gurubunun dermis/epidermis TAA/TÇA oranından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,018$).

Bunun dışında literatürde farklı neoplastik hastalıklarda da AgNOR değişkenleri incelenmiştir. Tiroid papiller karsinomu ile normal tiroid hücre çekirdeklerindeki ortalama AgNOR sayılarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, ortalama AgNOR sayısı, papiller tiroid karsinomu grubunda, normal tiroid dokusu grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Bunun yanında, ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları için belirlenen cutoff değerlerinin, malign ve benign tiroid lezyonlarındaki hücrelerin proliferasyonunu değerlendirmede kullanılabileceği tespit edilmiştir (129). Mesane tümörü şüphesi olan hastalar ile sağlıklı bireylerden alınan idrar örneklerinin incelendiği bir çalışmada, mesane hücrelerindeki ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları arasındaki fark değerlendirilmiştir. TAA/TÇA

oranları, AgNOR sayısı ve AgNOR kütlesi, benign ve malign lezyonlarda anlamlı ölçüde farklı olarak saptanmış olup, mesane tümörü tanısı alan hastalarda bu değerler önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (147). Meme kanseri hastaları ile yapılan bir çalışmada malign hasta grubunda TAA/TÇA oranı benign hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmış olup, ortalama AgNOR sayısı açısından iki grupta anlamlı fark gözlenmemiştir (148). Çalışmamızda ise farklı dokularda yapılan diğer çalışmalar ile benzer şekilde hem ortalama AgNOR sayısı hem de TAA/TÇA oranı MF grubunda, İD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızdaki veriler MF ile İD'ların ayırt edilmesi için AgNOR yönteminin kullanılabileceğini göstermektedir. MF ile İD'ın ayrımının histopatolojik yöntemlerle net olarak yapılamadığı durumlarda, sağlık personelinin fazladan harcamış olduğu zaman ve enerji kaybı, hastalığın oluşturduğu psikolojik sorunlar, hasta yakınlarının yaşadığı sorunlar ve doğru tanıyı koyabilmek için yapılacak ilave tüm tibbi işlemlerin getireceği mali yükler gibi birçok sorun yaşanmaktadır. Kullandığımız yöntemin ucuz ve kolay uygulanabilir olması ve malign ve benign lezyonların ayırt edilmesinde yüksek duyarlılığı olması nedeniyle yaşanabilecek tüm bu olumsuzlukların azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Daha fazla sayıda hasta içeren benzer çalışmaların yapılması ile bu konuda daha fazla bilgi edinilebileceği öngörülmektedir.

Sonuç olarak MF şüphesi taşıyan bireylerin kesin tanısının konulabilmesi için, AgNOR boyama yöntemi ile lenfositlerin ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA değerlerinin hesaplanmasının klinik ve histopatolojik bulgulara yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda epidermisteki doğru çekirdek seçimi (lenfosit-keratinosit) kısıtlılıklardan birini oluşturmaktadır. Bunu önleyebilmek için AgNOR boyama öncesinde hematoksilenle boyanan koyu çekirdeklerin lenfositlerin seçiminde kolaylık sağlayabileceği pratikte görülmüştür. Hücre sınırlarının otomatize sistemlere kıyasla manuel olarak belirlenebilmesi, kullandığımız yöntemin kıstlılıklarından bir diğeri olarak ifade edilebilir. Geçmişe dönük hasta kayıtları incelendiğinde, hastaların yama ve plak lezyonlara sahip olduğu, erken evre olarak değerlendirildiği

belirtilmiş olup hastaların evre bilgisine ulaşılamamış olunması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

6.SONUÇLAR

1. MF ile İD'lar kıyaslandığında, MF'te ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olup, AgNOR boyama yönteminin histopatolojiye yardımcı olarak kullanılabeceğini düşündürmektedir.

2. Her bir hastanın dermisteki lenfositlerinin ortalama AgNOR sayısının epidermisteki lenfositlerinin ortalama AgNOR sayısına oranı, MF hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş olup, AgNOR boyama yönteminin MF ile İD'ların ayırt edilmesinde histopatolojiye katkı sağlayabilecek bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

3. Her bir hastanın dermisteki lenfositlerinin TAA/TÇA ile epidermisteki lenfositlerinin TAA/TÇA birbirine oranlanan değerleri, MF hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış olup, AgNOR boyama yönteminin MF ile İD'ların ayırt edilmesinde histopatolojiye yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

4. Kullandığımız yöntem ile daha geniş serilerle ve daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. 2019;133(16):1703-14.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. 2005;105(10):3768-85.
3. Criscione VD, Weinstock MAJAod. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. 2007;143(7):854-9.
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116(19):3724-34.
5. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock MJJd. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. 2013;149(11):1295-9.
6. Girardi M, Heald PW, Wilson LDJNEJoM. The pathogenesis of mycosis fungoides. 2004;350(19):1978-88.
7. Kazakov D, Burg G, Kempf WJJotEAoD, Venereology. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. 2004;18(4):397-415.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016;127(20):2375-90.
9. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. Hematology/oncology clinics of North America. 2019;33(1):103-20.
10. Kelati A, Gallouj S, Tahiri L, Harmouche T, Mernissi FZ. Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis. International journal of women's dermatology. 2017;3(2):100-6.
11. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld CJJotAAoD. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. 2014;70(2):205. e1-. e16.
12. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. 2005;53(6):1053-63.

13. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2007;110(6):1713-22.
14. Lovgren M-L, Scarisbrick JJJCco. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. 2018;8(1):7-.
15. Shiina H, Urakami S, Shirakawa H, Shigeno K, Himeno Y, Mizutani M, et al. Evaluation of the argyrophilic nucleolar organizer region, nuclear DNA content and mean nuclear area in transitional cell carcinoma of bladder using a quantitative image analyzer. 1996;29:99-105.
16. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LNJC. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. 1988;61(6):1272-81.
17. Howell WMJCN. Selective staining of nucleolus organizer regions (NORs). 1982;11:89-142.
18. Specht L, Skov LJCO. Cutaneous lymphomas. 2019;31(11):797-807.
19. Muñoz-González H, Molina-Ruiz A, Requena LJAD-S. Clinicopathologic variants of mycosis fungoides. 2017;108(3):192-208.
20. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJJL, lymphoma. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. 2013;54(4):752-9.
21. Pope E, Weitzman S, Ngan B, Walsh S, Morel K, Williams J, et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. 2010;14(1):1-6.
22. Storz M, Zepter K, Kamarashev J, Dummer R, Burg G, Häffner ACJCr. Coexpression of CD40 and CD40 ligand in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). 2001;61(2):452-4.
23. Jarrousse V, Quereux G, Marques-Briand S, Knol A, Khammari A, Dreno BJEJoD. Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). 2006;16(6):636-41.
24. Cerroni LJSCMS. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. 2018;37(1):2-10.

25. Vonderheid E, Bigler R, Hou JJTBjod. On the possible relationship between staphylococcal superantigens and increased Vbeta5. 1 usage in cutaneous T-cell lymphoma. 2005;152(4):825-6; author reply 7.
26. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJJJotAAoD. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. 2011;64(2):423-31.
27. Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. Seminars in dermatology. 1994;13(3):154-9.
28. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. 2004;46(3):205-11.
29. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2014;2014(48):98-105.
30. Hodak E, Friedman EJCL, Myeloma, Leukemia. Familial mycosis fungoides: model of genetic susceptibility. 2010;10:S67-S9.
31. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TSJB, The Journal of the American Society of Hematology. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. 2010;116(5):767-71.
32. Yagi H, Seo N, Ohshima A, Itoh T, Itoh N, Horibe T, et al. Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas: immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay. 2006;30(9):1111-9.
33. Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehuji H, Karube K, Nakayama J, et al. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte- associated antigen (CLA), and Th1- and Th2- associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T- cell leukemia\lymphoma. 2003;13(6):553-9.
34. Chong BF, Wilson AJ, Gibson HM, Hafner MS, Luo Y, Hedgcock CJ, et al. Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. 2008;14(3):646-53.

35. Damsky WE, Choi JJCtoio. Genetics of cutaneous T cell lymphoma: from bench to bedside. 2016;17(7):1-14.
36. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A, Ferreira S, Orchard G, et al. Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome. 2002;118(3):493-9.
37. Dereure O, Levi E, Kadin ME, Vonderheid ECJJoid. Infrequent Fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoides: a possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. 2002;118(6):949-56.
38. Laharanne E, Chevret E, Idrissi Y, Gentil C, Longy M, Ferrer J, et al. CDKN2A–CDKN2B deletion defines an aggressive subset of cutaneous T-cell lymphoma. 2010;23(4):547-58.
39. Morales M, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case–control study. 2003;39(4):511-6.
40. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger T, Stadler RJBJoD. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. 2007;156(1):1-10.
41. Martínez-Escala ME, González BR, Guitart JJSpc. Mycosis fungoides variants. 2014;7(2):169-89.
42. Willemze RJSCMS. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. 2018;37(1):11-7.
43. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts M-L, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. 2000;136(4):504-10.
44. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. 2010;62(3):418-26.
45. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart JJAod. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. 2008;144(6):738-46.
46. LeBoit PEJDc. Granulomatous slack skin. 1994;12(2):375-89.

47. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RAJAjoh. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk- stratification, and management. 2019;94(9):1027-41.
48. Pileri A, Facchetti F, Rütten A, Zumiani G, Boi S, Fink-Puches R, et al. Syringotropic mycosis fungoides: a rare variant of the disease with peculiar clinicopathologic features. 2011;35(1):100-9.
49. Yost JM, Do TT, Kovalszki K, Su L, Anderson TF, Gudjonsson JEJJotAAoD. Two cases of syringotropic cutaneous T-cell lymphoma and review of the literature. 2009;61(1):133-8.
50. Abbott RA, Sahni D, Robson A, Agar N, Whittaker S, Scarisbrick JJJJotAAoD. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. 2011;65(2):313-9.
51. Gamsizkan M, Demiriz M, Karslioğlu Y, Günhan O. Comparative morphometric analysis of intraepidermal and dermal lymphocytes in early mycosis fungoides and some inflammatory dermatoses. Analytical and quantitative cytology and histology. 2007;29(3):153-8.
52. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni LJTAjosp. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. 2005;29(4):550-60.
53. Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni LJCrioh. Mycosis fungoides. 2008;65(2):172-82.
54. Wilcox RAJAjoh. Cutaneous T- cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk- stratification, and management. 2016;91(1):151-65.
55. Olsen EA. Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. Dermatologic clinics. 2015;33(4):643-54.
56. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-e-Silva MJAbdd. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. 2018;93:546-52.
57. NCNN. Primary cutaneous lymphomas guideline version 2.2021. National Comprehensive Cancer Network web site March 4,2021(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf).

58. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. 2012;18(18):5051-60.
59. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. 2010;28(31):4730-9.
60. Wernham AG, Shah F, Amel-Kashipaz R, Cobbold M, Scarisbrick JJBJD. Stage I mycosis fungoides: frequent association with a favourable prognosis but disease progression and disease specific mortality may occur. 2015;173(5):1295-7.
61. Dulmage B, Geskin L, Guitart J, Akilov OEJEd. The biomarker landscape in mycosis fungoides and Sézary syndrome. 2017;26(8):668-76.
62. Hodak E, Amitay-Laish IJCid. Mycosis fungoides: A great imitator. 2019;37(3):255-67.
63. Johnston R. Weedon's Skin Pathology Essentials E-Book: Elsevier Health Sciences; 2016.
64. Schneider R, Grosschedl RJG, development. Dynamics and interplay of nuclear architecture, genome organization, and gene expression. 2007;21(23):3027-43.
65. Dernburg AF, Misteli TJDc. Nuclear architecture—an island no more. 2007;12(3):329-34.
66. Gorski S, Misteli TJJocs. Systems biology in the cell nucleus. 2005;118(18):4083-92.
67. Yamashita T, Higashi M, Momose S, Morozumi M, Tamaru J-IJIjoo. Nuclear expression of Y box binding-1 is important for resistance to chemotherapy including gemcitabine in TP53-mutated bladder cancer. 2017;51(2):579-86.
68. Feng S, Xing C, Shen T, Qiao Y, Wang R, Chen J, et al. Abnormal paraventricular nucleus of hypothalamus and growth retardation associated with loss of nuclear receptor gene COUP-TFII. 2017;7(1):1-14.
69. Zink D, Fischer AH, Nickerson JAJNrc. Nuclear structure in cancer cells. 2004;4(9):677-87.

70. Ruggero D, Pandolfi PPJNRC. Does the ribosome translate cancer? 2003;3(3):179-92.
71. Zaidi SK, Young DW, Javed A, Pratap J, Montecino M, Van Wijnen A, et al. Nuclear microenvironments in biological control and cancer. 2007;7(6):454-63.
72. Gilbert DM, Zink D. Intranuclear changes in cancer cells. BioMed Central; 2007.
73. Xiong X, Dai L, Liang W, Zhang J, Qin S, Cao W, et al. Protective effect of p53 on the viability of intervertebral disc nucleus pulposus cells under low glucose condition. 2017;490(4):1414-9.
74. Derenzini M, Pasquinelli G, O'Donohue M-F, Ploton D, Thiry MJJoH, Cytochemistry. Structural and functional organization of ribosomal genes within the mammalian cell nucleolus. 2006;54(2):131-45.
75. Thiry M, Cheutin T, O'DONOHUE M-F, Kaplan H, Ploton DJR. Dynamics and three-dimensional localization of ribosomal RNA within the nucleolus. 2000;6(12):1750-61.
76. McClintock BJZfZumA. The relation of a particular chromosomal element to the development of the nucleoli in Zea mays. 1934;21(2):294-326.
77. Caspersson TO. Cell growth and cell function: WW Norton; 1950.
78. Ritossa F, Spiegelman SJPotNAoSotUSoA. Localization of DNA complementary to ribosomal RNA in the nucleolus organizer region of Drosophila melanogaster. 1965;53(4):737.
79. Hernandez-Verdun DJH, biology c. The nucleolus: a model for the organization of nuclear functions. 2006;126(2):135.
80. Derenzini MJM. The AgNORs. 2000;31(2):117-20.
81. Hsu T, Spirito SE, Pardue MLJC. Distribution of 18+ 28S ribosomal genes in mammalian genomes. 1975;53(1):25-36.
82. Worton RG, Sutherland J, Sylvester JE, Willard HF, Bodrug S, Dube I, et al. Human ribosomal RNA genes: orientation of the tandem array and conservation of the 5'end. 1988;239(4835):64-8.
83. Gonzalez IL, Sylvester JEJG. Complete sequence of the 43-kb human ribosomal DNA repeat: analysis of the intergenic spacer. 1995;27(2):320-8.

84. Kawasaki K, Minoshima S, Kudoh J, Fukuyama R, Shimizu NJMG. Methylation status of ribosomal RNA gene clusters in the flow-sorted human acrocentric chromosomes. 1992;3(3):173-8.
85. Srivastava AK, Hagino Y, Schlessinger DJMG. Ribosomal DNA clusters in pulsed-field gel electrophoretic analysis of human acrocentric chromosomes. 1993;4(8):445-50.
86. Sakai K, Ohta T, Minoshima S, Kudoh J, Wang Y, de Jong PJ, et al. Human ribosomal RNA gene cluster: identification of the proximal end containing a novel tandem repeat sequence. 1995;26(3):521-6.
87. Scheer U, Rose KMJPotNAoS. Localization of RNA polymerase I in interphase cells and mitotic chromosomes by light and electron microscopic immunocytochemistry. 1984;81(5):1431-5.
88. Matsui S, Sandberg AJC. Intranuclear compartmentalization of DNA-dependent RNA polymerases: association of RNA polymerase I with nucleolar organizing chromosomes. 1985;92(1):1-6.
89. Haaf T, Hayman DL, Schmid MJEcr. Quantitative determination of rDNA transcription units in vertebrate cells. 1991;193(1):78-86.
90. Roussel P, Hernandez-Verdun DJEcr. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity. 1994;214(2):465-72.
91. Goodpasture C, Bloom SEJC. Visualization of nucleolar organizer regions in mammalian chromosomes using silver staining. 1975;53(1):37-50.
92. Robert-Fortel I, Junera H, Geraud G, Hernadez-Verdun DJC. Three-dimensional organization of the ribosomal genes and Ag-NOR proteins during interphase and mitosis in PtK 1 cells studied by confocal microscopy. 1993;102(3):146-57.
93. Gilbert N, Lucas L, Klein C, Menager M, Bonnet N, Ploton DJJocs. Three-dimensional co-location of RNA polymerase I and DNA during interphase and mitosis by confocal microscopy. 1995;108(1):115-25.
94. Heliot L, Kaplan H, Lucas L, Klein C, Beorchia A, Doco-Fenzy M, et al. Electron tomography of metaphase nucleolar organizer regions: evidence for a twisted-loop organization. 1997;8(11):2199-216.

95. Suja JA, Gébrane-Younès J, Géraud G, Hernandez-Verdun DJC. Relative distribution of rDNA and proteins of the RNA polymerase I transcription machinery at chromosomal NORs. 1997;105(7):459-69.
96. Ploton D, Gilbert N, Menager M, Kaplan H, Adnet J-JJJoH, Cytochemistry. Three-dimensional co-localization of nucleolar argyrophilic components and DNA in cell nuclei by confocal microscopy. 1994;42(2):137-48.
97. Schwarzacher H, Mikelsaar A-V, Schnedl WJC, Research G. The nature of the Ag-staining of nucleolus organizer regions. 1978;20(1-6):24-39.
98. Trere DJM. AgNOR staining and quantification. 2000;31(2):127-31.
99. Hernandez-Verdun DJMSms. Le nucléole: structure, fonctions et maladies associées. 2004;20(1):37-44.
100. Jiménez R, Burgos M, de La Guardia RDJH. A study of the Ag-staining significance in mitotic NOR's. 1988;60(1):125-7.
101. Hubbell HRJSt. Silver staining as an indicator of active ribosomal genes. 1985;60(5):285-94.
102. De Capoa A, Felli M, Baldini A, Rocchi M, Archidiacono N, Aleixandre C, et al. Relationship between the number and function of human ribosomal genes. 1988;79(4):301-4.
103. Green JE, Rosenbaum KN, Rapoport SI, Schapiro MB, White BJJCg. Variant nucleolus organizing regions and the risk of Down syndrome. 1989;35(4):243-50.
104. Derenzini M, Farabegoli F, Pession A, Novello FJEcr. Spatial redistribution of ribosomal chromatin in the fibrillar centres of human circulating lymphocytes after stimulation of transcription. 1987;170(1):31-41.
105. Demirtas H, Candemir Z, Cücer N, Imamoglu N, Dönmez H, Bökesoy I, editors. Essay on the nucleoli survey by the α-and β-satellite DNA probes of the acrocentric chromosomes in mitogen-stimulated human lymphocytes. Annales de genetique; 2000: Elsevier.
106. Imamoglu N, Demirtas H, Donmez- Altuntas H, Hamurcu Z, Ilten AJCPBCCTJotISfAC. NOR expression increases on metaphase chromosomes of down syndrome lymphocytes in concordance with mitogen concentration in culture medium. 2005;66(1):36-9.

107. Freeman JW, Busch HJHA. Monoclonal antibodies to human tumor nucleolar antigens: probes for studying biological function and determining clinical significance. 1991;2(1):4-10.
108. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker H-H, Schwab U, Stein HJTjoi. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. 1984;133(4):1710-5.
109. Carbajo S, Orfao A, Vicente- Villardón JL, Carbajo- Pérez EJCTJotISfAC. Expression of silver- stained nucleolar organizer regions is coupled to cell cycle in rat thymic cells. 1993;14(1):46-52.
110. Derenzini M, Sirri V, Trere D, Ochs RLJLi, methods ajot, pathology. The quantity of nucleolar proteins nucleolin and protein B23 is related to cell doubling time in human cancer cells. 1995;73(4):497-502.
111. DERENZINI M, PLOTON DJIroep. Interphase nucleolar organizer regions in cancer cells. 1991;32:149-92.
112. Brugal GJVA-AIJOP. Interpretation of proliferation markers. 1995;427(3):337-9.
113. Hozak P, Roussel P, Hernandez-Verdun DJJoH, Cytochemistry. Procedures for specific detection of silver-stained nucleolar proteins on western blots. 1992;40(8):1089-96.
114. Sirri V, Roussel P, Trere D, Derenzini M, Hernandez-Verdun DJJoH, Cytochemistry. Amount variability of total and individual Ag-NOR proteins in cells stimulated to proliferate. 1995;43(9):887-93.
115. Ginisty H, Amalric F, Bouvet PJTEj. Nucleolin functions in the first step of ribosomal RNA processing. 1998;17(5):1476-86.
116. Scheer U, Hock RJCoicb. Structure and function of the nucleolus. 1999;11(3):385-90.
117. Bouche G, Gas N, Prats H, Baldin V, Tauber J-P, Teissié J, et al. Basic fibroblast growth factor enters the nucleolus and stimulates the transcription of ribosomal genes in ABAE cells undergoing G0----G1 transition. 1987;84(19):6770-4.

118. Sirri V, Roussel P, Gendron MC, Hernandez- Verdun DJCTJotISfAC. Amount of the two major Ag- NOR proteins, nucleolin, and protein B23 is cell-cycle dependent. 1997;28(2):147-56.
119. Tasdemir S, Eroz R, Dogan H, Erdem HB, Sahin I, Kara M, et al. Association Between Human Hair Loss and the Expression Levels of Nucleolin, Nucleophosmin, and UBTF Genes. 2016;20(4):197-202.
120. Szebeni A, Olson MOJPS. Nucleolar protein B23 has molecular chaperone activities. 1999;8(4):905-12.
121. Isaac C, Yang Y, Thomas Meier UJTJocb. Nopp140 functions as a molecular link between the nucleolus and the coiled bodies. 1998;142(2):319-29.
122. Shaw PJ, Beven AF, Leader DJ, Brown JJJocs. Localization and processing from a polycistronic precursor of novel snoRNAs in maize. 1998;111(15):2121-8.
123. Sleeman J, Lyon CE, Platani M, Kreivi J-P, Lamond AIJEcr. Dynamic interactions between splicing snRNPs, coiled bodies and nucleoli revealed using snRNP protein fusions to the green fluorescent protein. 1998;243(2):290-304.
124. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet JJTHJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. 1986;18(1):5-14.
125. Ogura S, Abe S, Sukoh N, Kunikane H, Nakajima I, Kawakami Y, et al. Correlation between nucleolar organizer regions visualized by silver staining and the growth rate in lung adenocarcinoma. 1992;70(1):63-8.
126. Trerè D, Gramantieri L, Siringo S, Melchiorri C, Barbara L, Bolondi L, et al. In hepatocellular carcinoma AgNOR protein expression correlates with tumour mass doubling time. 1996;24(1):60-5.
127. Montironi R, Braccischi A, Scarpelli M, Matera G, Alberti RJJocp. Value of quantitative nucleolar features in the preoperative cytological diagnosis of follicular neoplasias of the thyroid. 1991;44(6):509-14.
128. Solymosi T, Tóth V, Sápi Z, Bodó M, Gál I, Csanádi LJDc. Diagnostic value of AgNOR method in thyroid cytopathology: correlation with morphometric measurements. 1996;14(2):140-4.

129. Eroz R, Cucer N, Karaca Z, Unluhizarci K, Ozturk FJEp. The evaluation of argyrophilic nucleolar organizing region proteins in fine-needle aspiration samples of thyroid. 2011;22(2):74-8.
130. Eröz R, Unluhizarci K, Cucer N, Ozturk FJA, cytopathology q, histopathology. Value of argyrophilic nucleolar organizing region protein determinations in nondiagnostic fine needle aspiration samples (due to insufficient cell groups) of thyroid nodules. 2013;35(4):226-31.
131. Eroz R, Cucer N, Unluhizarci K, Ozturk FJCbi. Detection and comparison of cut- off values for total AgNOR area/nuclear area and AgNOR number/nucleus in benign thyroid nodules and normal thyroid tissue. 2013;37(3):257-61.
132. Oktay M, Eroz R, Oktay N, Erdem H, Başar F, Akyol L, et al. Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis for cytologic discrimination of follicular thyroid lesions. 2015;90(3):179-83.
133. Benn P, Perle MJHcCa. Chromosome staining and banding techniques. 2001:99-128.
134. Lindner LEJJoH, Cytochemistry. Improvements in the silver-staining technique for nucleolar organizer regions (AgNOR). 1993;41(3):439-45.
135. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2011;29(18):2598.
136. Scarisbrick J, Quaglino P, Prince H, Papadavid E, Hodak E, Bagot M, et al. The PROCLIPI international registry of early- stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. 2019;181(2):350-7.
137. Eklund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, Relander TJAd-v. Mycosis fungoides: a retrospective study of 44 Swedish cases. 2016;96(5):669-74.
138. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. Acta dermato-venereologica. 2015;95(4):472-5.

139. Nikolaou V, Papadavid E, Patsatsi A, Siakantaris M, Economidi A, Marinos L, et al. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population. 2017;176(5):1321-30.
140. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg GJTAjosp. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. 2000;24(1):40.
141. Shapiro PE, Pinto FJJTAjosp. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. 1994;18(7):645-67.
142. Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L, Sanguinetti A, Hynan LS, et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. 2015;42(5):318-28.
143. Arora B, Kumar S, Jain R. Morphometric evaluation of nucleolar organiser regions in reactive and neoplastic lymph node lesions. Journal of the Indian Medical Association. 2006;104(1):16-8, 24.
144. Raĭkhlin NT, Bukaeva IA, Probatova NA, Smirnova EA, Pavlovskaia AI, Tupitsin NN, et al. [Argyrophilic proteins of nucleolar organizers regions as markers of malignancy grade of anaplastic large-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma]. Arkhiv patologii. 2004;66(5):30-4.
145. Hall PA, Crocker J, Watts A, Stansfeld AG. A comparison of nucleolar organizer region staining and Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. Histopathology. 1988;12(4):373-81.
146. Gan X. Quantitative study of AgNOR in differential diagnosis between non-Hodgkin's lymphoma and reactive hyperplasia. Chinese medical journal. 1995;108(2):132-7.
147. Cücer N ER, Demirtaş A. Mesane Kanserinde Prognoz ile Toplam AgNOR alanı/Çekirdek Alanı Artısı İlişkisinin İdrardaki Hücrelerde Araştırılması. . 2013(18).
148. M. K. Benin ve Malin Meme Tümörlerinde AgNOR Parametrelerinin Karşılaştırmalı Değerlendirmesi. Erciyes Üniversiesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2016:92.

8.EKLER

8.1.Özgeçmiş

Adı Soyadı: Yavuz Eyüp

Mezun Olduğu Lise: Nevzat Ayaz Anadolu Öğretmen Lisesi

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Yabancı Dil: İngilizce

8.2.Şekil Listesi

Şekil 1: MF'li bir olguya ait lenfositlerin çekirdek ve NOR alanları (Tek sayılar çekirdek alanının, çift sayılar aynı nükleusun NOR alanının ölçümünü göstermektedir.)

Şekil 2: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin ortalama dermis AgNOR sayısı kıyaslaması

Şekil 3: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin ortalama epidermis AgNOR sayısı kıyaslaması

Şekil 4: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin epidermis TAA/TÇA oranı kıyaslaması

Şekil 5: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin dermis TAA/TÇA oranı kıyaslaması

Şekil 6: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin her birinin ortalama dermis/epidermis AgNOR sayısı oranları kıyaslaması

Şekil 7: İnflamatuvar dermatozlar ve MF grubundaki bireylerin her birinin dermis/epidermis TAA/TÇA oranları kıyaslaması

8.3.Tablo Listesi

Tablo 1: WHO-EORTC sınıflandırmasının 2018 güncellemesinde yer alan primer kutanöz lenfomaların göreceli sıklığı ve prognozu (1).

Tablo 2: Erken Evre MF için Tanı Algoritması (12).

Tablo 3: NCCN primer kutanöz lenfomalar V2.2021 kılavuzuna göre TNMB Sınıflandırması (57).

Tablo 4: NCCN primer kutanöz lenfomalar V2.2021 kılavuzuna göre MF/SS klinik evrelemesi (57).

Tablo 5: MF tipleri/karışabilen hastalıklar (62).

Tablo 6: İnflamatuvar dermatozlar ve MF'in biyopsi lokalizasyonlarının kıyaslanması

Tablo 7: İnflamatuvar dermatozlar ve MF'in cinsiyete göre kıyaslanması

Tablo 8: İnflamatuvar dermatozların yaş, cinsiyet, tanı, ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

Tablo 9: MF grubunun yaş, cinsiyet, tanı, ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

Tablo 10: MF ve inflamatuvar dermatozların dermis ve epidermisteki AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları verilmiştir.

Tablo 11: İnflamatuvar dermatozlar grubunun dermis/epidermis ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

Tablo 12. MF grubunun dermis/epidermis ortalama AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranları

Tablo 13. MF ve inflamatuvar dermatozların dermis/epidermis AgNOR sayısı ve TAA/TÇA oranlarının kıyaslaması

8.4. Resim Listesi

Resim 1. Mikozis fungoides'in klasik yama lezyonları (A ve B)

Resim 2. Mikozis fungoides plak lezyonları (A ve B)

Resim 3. Belirgin epidermotropizm gösteren serebriform nükleuslu atipik lenfositler (H&E, x100)

Resim 4. Epidermotropizm gösteren atipik lenfositler (H&E, x100)

Resim 5. AgNOR boyama işlemi yapılmış mikozis fungoides hastası deri kesitinde görülen dermal lenfositler

Resim 6. AgNOR boyama işlemi yapılmış psoriazis hastası deri kesitinde görülen dermal lenfositler

Resim 7. Analiz işlemi için kullanılan kamera ataçmanlı ışık mikroskobu ve bilgisayar düzeneği

Resim 8. Analiz için kullanılan kamera ataçmanlı ışık mikroskobu

Resim 9. Analizde kullanılan program ve analiz edilecek mikozis fungoides örneği

Resim 10. MF hastasının çekirdek alanı işaretlenmiş epidermal lenfositleri ve NOR bölgeleri

Resim 11. MF hastasının çekirdek alanı işaretlenmiş dermal lenfositleri ve NOR bölgeleri

Resim 12. İnflamatuvar dermatoz grubundan kronik irritan kontakt dermatitli hastanın çekirdek alanı işaretlenmiş epidermal lenfositleri ve NOR bölgeleri

Resim 13. İnflamatuvar dermatoz grubundan kronik irritan kontakt dermatitli hastanın çekirdek alanı işaretlenmiş dermal lenfositleri ve NOR bölgeleri