

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**MİKOZİS FUNGOİDES VE PİTRİYAZİS LİKENOİDES KRONİKA**  
**DERİ LEZYONLARINDA İNFLAMAZOM EKSPRESYONUNUN**  
**İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ecem BOSTAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zehra Nilgün Atakan**

**ANKARA**

**2021**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanı Prof. Dr. Zehra Nilgün Atakan danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Dr. Ecem Bostan*

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve zorlu tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan ve bana destek veren çok değerli hocam Prof. Dr. Zehra Nilgün ATAKAN'a;

Tıbbi Patoloji ile ortak olarak yaptığım tezimin her türlü teknik aşamasında, histopatolojik yorumlama ve immunohistokimyasal inceleme aşamasında bana çok yardımcı olan, birlikte çalışmaktan ayrıca çok zevk aldığım, kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimle ilgili her sorunumda/sorumda bana her türlü desteği ve yardımı gösteren sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ'e;

4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca bana destek veren Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN, Prof. Dr. Gonca ELÇİN, Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS, Doç. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Neslihan AKDOĞAN, Öğr. Gör. Dr. Başak YALICI ARMAĞAN'A;

Tezimde maddi destekleri için Türk Dermatoloji Derneğine;

Tezimin immunohistokimyasal boyamalarını yapan ve tezim boyunca bana her türlü teknik konuda destek olan tekniker Ziya BİRİNCİ'ye, tezimin immunohistokimyasal boyalarının temininde bana yardımcı olan Şefika KARABULUT'a;

Tezimin istatistiksel analizlerinin ve ilgili grafiklerinin yapılmasında bana zamanlarını ayırıp her türlü konuda yardım eden Dr. Rasimcan MERAL'e ve Cem YAVRUM'a

Her zaman yanımda olan değerli annem ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Ecem BOSTAN

Şubat 2021

## ÖZET

**Bostan E, Mikozis Fungoides ve Pitriyazis Likenoides Kronika Deri Lezyonlarında İnflamazom Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal olarak Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2021.** Mikozis Fungoides (MF) derinin primer T hücreli lenfomalarının en sık görülen alt tipidir. Pitriyazis likenoides ise akut formu pitriyazis likenoides et varioliformis akuta; kronik formu pitriyazis likenoides kronika (PLK) olarak sınıflandırılan bir deri hastalığıdır. İnflamazom; reseptör, adaptör ve çeşitli ligand veya aktivatörler için spesifisite gösteren efektör proteinden oluşan multimerik bir yapıya sahip doğal immün sistem elemanıdır. AIM2, NLRP1, NLRP3, pyrin ve NAIP/NLRC4 olacak şekilde beş inflamazom tanımlanmıştır. Bu inflamazomların aktive olması sonucu ile kaspaz-1 aktive hale gelmekte ve interlökin-18 ve interlökin-1 $\beta$  salgılanmaktadır. Bu interlökinlerin etkisi ile inflamatuvar kaskadın büyümesi tetiklenmektedir. Çalışmamızda 16 kontrol grubu ve 16 PLK, 12 evre 1 MF, 12 evre 1 dışı MF hastasına ait lezyonel deri biyopsilerinde NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, interlökin-18 ve interlökin-1 $\beta$  ekspresyon düzeylerini immünohistokimyasal olarak inceleyip karşılaştırmayı ve böylelikle inflamazomun bu iki hastalığın patogenezindeki rolünü ortaya koymayı amaçladık. NLRP1 ekspresyonunun ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ve kontrol grubu ile PLK grubu arasında NLRP1 açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. IL-1 $\beta$  ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve PLK grubu arasında, kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında IL-1 $\beta$  açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Kaspaz-1 ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve PLK grubu arasında, kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında kaspaz-1 açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. IL-18 ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve PLK grubu arasında, kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında IL-18 istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Kısıtlılıklarına rağmen çalışmamızda, inflamazomun MF ve PLK patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: inflamazom, mikozis fungoides, pitriyazis likenoides

Destekleyen kuruluş: Türk Dermatoloji Derneği

## ABSTRACT

**Bostan E. Immunohistochemical Evaluation of Inflammasome Expression in Cutaneous Lesions of Mycosis Fungoides and Pityriasis Lichenoides Chronica, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Thesis, Ankara 2021.** Mycosis Fungoides (MF) is the most common subtype of primary cutaneous T cell lymphoma. Pityriasis lichenoides is a skin disorder that is classified into acute and chronic types named pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica (PLC) respectively. Inflammasome is a part of natural immune system which has a multimeric structure consisting of the receptor, adaptor and effector protein that shows specificity for various ligands or activators. Five inflammasomes have been identified which are AIM2, NLRP1, NLRP3, pyrin, and NAIP/ NLRC4. After the activation of these inflammasomes, caspase-1 becomes activated which subsequently triggers interleukin-18 and interleukin-1 $\beta$  production. These interleukins further contribute to the development of the inflammatory cascade. In our study, we aim to examine and compare the expression levels of NLRP1, NLRP3, caspase-1, interleukin-18 and interleukin-1 $\beta$  by immunohistochemistry in lesional skin biopsies of 16 control group patients and 16 PLC, 12 stage 1 MF, and 12 non-stage 1 MF patients, thus we aimed to reveal inflammasome's role in pathogenesis of these two diseases. In paired comparisons of NLRP1 expression, a statistically significant difference was found between the control group vs. non-stage 1 MF group and between the control group vs the PLC group in terms of NLRP1. There was a statistically significant difference in IL- $\beta$  expression between the control vs. non-stage 1 MF group, between the control vs. stage 1 MF group and between the control group and PLC group. In paired comparisons of caspase-1, a statistically significant difference was found between the control vs. PLC group, between the control vs. stage 1 MF group, and between the control vs non-stage 1 MF group in terms of caspase-1. In the pairwise comparisons of IL-18, a statistically significant difference was found between the control vs PLC group, between the control vs. stage 1 MF group and between the control vs. non-stage 1 MF group. Despite its limitations, in our study, it was revealed that inflammasome may play an important role in the pathogenesis of PLC and MF.

Key words: inflammasome, mycosis fungoides, pityriasis lichenoides chronica

Supporting Institution: Turkish Society of Dermatology

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ETİK BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET-TÜRKÇE	iv
ÖZET İNGİLİZCE	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
RESİMLER DİZİNİ	xvi

<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	1
2.1. Mikozis Fungoides	1
2.1.1. Giriş ve Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.4. İmmunopatogenez	3
2.1.5. Klinik Bulgular	5
2.1.6. Histopatolojik Özellikler	7
2.1.7. Tanı ve Evreleme	10
2.1.8. Ayırıcı Tanı	11
2.1.9. Tedavi ve Prognoz	14
2.2. Pitriyazis Likenoides	15
2.2.1. Genel Özellikler	17
2.2.2. Etyopatogenez	17
2.2.3. Klinik Bulgular	20
2.2.4. Histopatolojik ve İmmunopatolojik Özellikler	22
2.2.5. Ayırıcı Tanı	24
2.2.6. Tedavi ve Prognoz	24
2.3. İnflamazom	27

2.3.1. Doğal İmmün Sistem ve İnflamazom	27
2.3.2. NLRP1 İnflamazomu	29
2.3.3. NLRP3 İnflamazomu	30
2.3.4. NLRC4, AIM2 ve Pysin İnflamazomu	32
2.3.5. İnflamazom Aktivasyonu, Piroptoz, İnterlökin-1 Ailesi Sitokinlerinin Regülasyonu ve Etkileri	33
2.3.6. İnflamazom ile İlişkili Otoinflamatuvar Hastalıklar	36
2.3.7. Dermatolojik Hastalıkların İnflamazom İlişkisi	39
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	43
3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	43
3.2. Vaka ve Kontrol Grubunda İncelenen Parametreler	43
3.3. Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme	44
3.4. İnflamatuvar İnfiltratta NLRP1, NLRP3, Kaspaz-1, IL-1 $\beta$ ve IL-18 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi	45
3.5. Vakaların Fotoğraflanması	45
3.6. İstatistiksel Yöntem	45
3.7. Etik Kurul Onayı	46
3.8. Araştırma Bütçesi	46



<b>4.BULGULAR</b>	46
4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve Tanı Kategorileri	46
4.2. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda NLRP3 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması	49
4.3. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda NLRP1 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması	51
4.4. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda IL-1 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması	54
4.5. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda Kaspaz-1 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması	56
4.6. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda IL-18 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması	58
4.7. Kontrol Grubunda, Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda NLRP1, NLRP3, Kaspaz-1, IL-1 ve IL-18 İmmünohistokimyasal Boyanma Oranlarının Korelasyonunun İncelenmesi	60
<b>5. TARTIŞMA</b>	62
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	69
<b>7. KAYNAKLAR</b>	71

**EKLER**

EK 1. NLRP1 Antikoruna Ait Özellikler

EK 2. NLRP3 Antikoruna Ait Özellikler

EK 3. Kaspaz-1 Antikoruna Ait Özellikler

EK 4. İnterlökin-1 $\beta$  Antikoruna Ait Özellikler

EK 5. İnterlökin-18 Antikoruna Ait Özellikler

EK 6. Etik Kurul Onayı

EK 7. ÖZGEÇMİŞ

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AIM-2	Absent in melanoma 2
ALR	Absent in melanoma 2 like receptor
APAF1	Apoptotic protease-activating factor-1
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-activation and recruitment domain
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
CARD	Caspase-activation and recruitment domain
CD	Cluster of differentiation
CLA	Cutaneous lymphocyte antigen
CMV	Sitomegalovirüs
CCL	C-C chemokine ligand
CCR	C-C chemokine receptor
CLR	C-type lectin receptor
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4
DAMP	Danger associated molecular pattern
DIF	Direk immünofloresans
dsDNA	Double stranded DNA
DTHL	Derinin T hücreli lenfomaları
EBV	Epstein-Barr virüsü
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FIIND	Function to find domain
FOXP3	Forkhead box P3

GATA3	GATA binding protein 3
HIN200	Hematopoietic interferon-inducible nuclear protein with a 200-amino acid repeat
HLA	Human leukocyte antigen
HTLV I/II	Human T-cell lymphotropic virus
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
IFI-16	Gamma-interferon-inducible protein 16
IG	İmmunoglobülin
IL	İnterlökin
IL-Ra	İnterlökin reseptör antagonisti
LFA	Lymphocyte functions associated antigen
LRR	Leucine rich repeat
MEFV	Mediterranean fever gene
MF	Mikozis fungoides
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NAIP	NOD benzeri reseptör ailesi apoptoz inhibe edici protein
NBD	Nucleotide binding domain
NK	Natural killer
NLR	NOD like receptor
NLRC4	NLR family CARD domain containing 4
NLRP1	NOD-like receptor family pyrin domain containing 1
NLRP3	NOD-like receptor family pyrin domain containing 3
NOD	Nucleotide binding oligomerization domain
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen

PCR	Polymerase chain reaction
PD-1	Programmed cell death protein 1
PL	Pitriyazis likenoides
PLEVA	Pitriyazis likenoides et varioliformis akuta
PLK	Pitriyazis likenoides kronika
PRR	Pattern recognition receptor
PSTPIP1	Proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1
PUVA	Ultraviyole A ve 8-metoksipsoralen
PYD	N-terminal pyrin domain
RIG-I	Retinoic acid-inducible gene I
RNA	Ribonükleik asit
RT-PCR	Real-time polymerase chain reaction
STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4
TCR	T cell receptor gene rearrangement
Th1	Yardımcı T hücre 1
Th2	Yardımcı T hücre 2
Th17	Yardımcı T hücre 17
TLR	Toll benzeri reseptör
TNF	Tümör nekroz faktörü
UV	Ultraviyole
UVB	Ultraviyole-B
VETF	Vitiligo European Task Force

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.3.1.</b> İnflamazom Algaç Aktivasyonları: Basillus anthracis letal faktörü NRLP1'i (A), çeşitli PAMP ve DAMP molekülleri NLRP3'ü (B), Salmonella typhimurium'a ait patojen ilişkili proteinler NAIP-NLRC4'ü (C), CMV, Vaksinya gibi DNA virüslerine ait DNA ve Fransisella gibi intraselüler bakteri DNA'ları AIM2'yi (D), Rho inaktive edici toksinler pyrin inflamazomunu aktive ederler.	29
<b>Şekil 2.3.2:</b> NRLP1 Aktivasyonu	31
<b>Şekil 2.3.3:</b> NRLP3 Aktivasyonu	31
<b>Şekil 2.3.4:</b> IL-1 sitokin ailesinin kanonik, kanonik-olmayan inflamazom ve kaspaz-8 ile aktiflenmesi	35
<b>Şekil 4.1.1:</b> Grupların yaş dağılımı	47
<b>Şekil 4.1.2:</b> Gruplara göre cinsiyet dağılımları	47
<b>Şekil 4.1.3:</b> Pitriyazis likenoides, evre 1 ve evre 1 dışı mikozis fungoides hastalarında lezyon morfolojisinin dağılımı	48
<b>Şekil 4.2.1:</b> Kontrol ve vaka gruplarında NLRP3 boyanma oranları	51
<b>Şekil 4.3.1:</b> Kontrol ve vaka grubunda NLRP1 boyanma oranları	54
<b>Şekil 4.4.1:</b> IL-1 $\beta$ 'nın kontrol grubunda %50 pozitif boyanmasının izlendiği bir örnekte sebace glandların IL-1 $\beta$ ile yoğun pozitif boyanması (IL-1 $\beta$ , x200) (A) Kontrol ve vaka grubunda IL-1 $\beta$ boyanma oranları (B)	55
<b>Şekil 4.5.1:</b> Kaspaz-1 ile pozitif boyanma oranının yaklaşık %80 olarak belirlendiği PLK grubu örneği (A) (IL-1, x200) (A) Kontrol ve vaka grubunda kaspaz-1 boyanma oranları (B)	58
<b>Şekil 4.6.1:</b> IL-18 ile ekrin glandların pozitif boyanması (A) (IL-18, x200) (A) Kontrol ve vaka grubunda IL-18 boyanma oranları (B)	59
<b>Şekil 4.7.1:</b> Kontrol grubunda (A) ve Evre 1 MF grubunda (B) NLRP1-NLRP3 arasındaki negatif korelasyon; evre 1 MF grubunda (C) IL-1 ve kaspaz-1 arasındaki pozitif korelasyon	60

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 2.1.1:</b> MF’de TNMB Sınıflaması	13
<b>Tablo 2.1.2:</b> MF Klinik Evreleme	14
<b>Tablo 3.3.1:</b> Antikor dilüsyon oranları ve diğer genel özellikler	44
<b>Tablo 4.1.1:</b> Pitriyazis likenoides, evre 1 ve evre 2 dışı mikozis fungoides hastalarından alınan deri biyopsilerinin lokalizasyonları	49
<b>Tablo 4.2.1:</b> Kontrol ve vaka grubunda NLRP3 boyanma oranlarının sayısal değerleri	50
<b>Tablo 4.3.1:</b> Kontrol ve vaka grubunda NLRP1 boyanma oranlarının sayısal değerleri	53
<b>Tablo 4.7.1:</b> Kontrol ve vaka grubunda IL-1 $\beta$ , kaspaz-1 ve IL-18 boyanma oranlarının sayısal değerleri	61

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 2.1.1:</b> MF tanılı hastada alt ekstremitelerde koyu eritemli yama ve plaklar	7
<b>Resim 2.1.2:</b> MF tümöral evre	8
<b>Resim 2.1.3:</b> (a) Likenoid reaksiyon paterni (b) dermoepidermal bileşkede MF açısından şüpheli lenfosit grupları	10
<b>Resim 2.2.1:</b> PLEVA'nin eritemli/hemorajik kurutlu makül ve papüllerden oluşan klinik görünümü	20
<b>Resim 2.2.2:</b> PLK'nin eritemli skuamlı papül ve plaklardan oluşan klinik görünümü	22
<b>Resim 2.2.3:</b> PLEVA'nın histopatolojik bulguları: parakeratoz, akantoz, spongiyoz, çok sayıda nekrotik keratinosit, eritrosit ekstravazasyonu ve damar duvarına uzanabilen lenfositik reaksiyon (H.E. x200).	23
<b>Resim 2.2.4:</b> PLK'nin histopatolojik bulguları: akantoz, lenfosit ekzositozu, parakeratoz, papiller dermiste süperfisyel perivasküler/ interstisyel mononükleer infiltrat, vaküoler değişiklikler, az sayıda nekrotik keratinosit ve eritrosit ekstravazasyonu (H.E. x200).	23
<b>Resim 4.2.1:</b> Pitriyazis likenoides kronika grubunda inflamatuvar infiltratta yaklaşık %70 boyanmanın izlendiği bir örnekte keratinositlerin NLRP3 ile soluk pozitif boyanması (NLRP3, x200)	50
<b>Resim 4.3.1:</b> Kontrol grubundaki bir örnekte granüler tabaka ve kıl folikülünün iç kısmının NLRP1 ile boyanması (x40) (A), evre 1 MF grubunda dermal infiltratın yaklaşık %50'sinin boyandığı bir vakaya ait mikroskopik görüntü (x200) (B), kontrol grubunda dermal infiltratın yaklaşık %10'unun boyandığı bir vakaya ait mikroskopik görüntü (x200) (C).	52
<b>Resim 4.4.1:</b> İnflamatuvar infiltratta yaklaşık %70 boyanmanın izlendiği bir örnekte evre 1 dışı MF grubunda keratinositlerin IL-1 $\beta$ ile diffüz boyanması (IL-1 $\beta$ , x200)	55
<b>Resim 4.5.1:</b> Kaspaz-1 ile pozitif boyanma oranının yaklaşık %20 olarak tespit edildiği kontrol grubu örneği	57



**Resim 4.6.1:** IL-18 ile pozitif boyanma oranının yaklaşık %90 olarak tespit edildiği evre 1 dışı MF grubu örneği (IL-18, x200) 59

## 1. GİRİŞ

Derinin T hücreli lenfomaları (DTHL) deriye afinite gösteren monoklonal T lenfositlerinin deride birikip proliferasyon olması ile karakterize ektranodal Hodgkin dışı lenfoma türleridir. DTHL'ler kendi içlerinde klinikopatolojik, immunofenotipik ve prognostik özellikler açısından farklılık gösteren heterojen bir primer deri lenfoması grubunu oluştururlar. Primer deri lenfomalarının yaklaşık %75-80'i T hücreli lenfoma iken, %20-25'ini ise B hücreli lenfoma grubu oluşturur (1). Mikozis fungoides (MF) ise primer kutanöz T hücreli lenfomaların en sık olarak görülen alt tipi olup, kronik yavaş seyirli bir lenfoma türüdür (2). Persistan antijenik stimülasyon ve kronik inflamasyon sonucu aktive hale gelen T lenfositlerinin malign transformasyonu ve çoğalması ile karakterizedir (3). Klinik olarak kendini yama, plak ve tümör şeklindeki deri lezyonları ile gösterir veya vücut yüzey alanının en az %80'inin tutulumu ile karakterize eritrodermi tablosu ile de karşımıza çıkabilir. Etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamıştır fakat genetik yatkınlığın, kronik antijenik stimülasyonun, çevresel faktörlerin viral ve bakteriyel enfeksiyonların hastalık gelişiminde ve progresyonunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (4). MF, deri lezyonlarının türüne, yaygınlığına, lenf nodu, periferik kan ve iç organ tutulumuna göre dört ayrı evrede incelenmektedir (5). MF'nin immunopatogenezi bakıldığında erken evre mikozis fungoides lezyonlarında yardımcı T hücre 1 (Th1) sitokin profili hakimken (interlökin-2, interferon-gama, interlökin-12); ileri evre mikozis fungoides lezyonlarında ise CD4+ T hücre hakimiyeti nedeni ile yardımcı T hücre 2 (Th2) sitokin profilinin artmış olduğu ortaya konmuştur (4).

Pitriyazis likenoides (PL), kronik formu pitriyazis likenoides kronika (PLK) ve akut formu pitriyazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA) olarak iki ayrı spekturumda değerlendirilen; bazı yazarlar tarafından lenfoproliferatif bir süreci temsil ettiği düşünülen bir deri hastalığıdır (6). Hastalığın kronik formu PLK eritemli veya kahverengi, skuamlı makül ve papüller ile karakterize iken, PLEVA seyirinde ise hemorajik kurutlu papüller ve bazen de nodüller izlenir. Etyopatogenezi toksoplazma gondii, Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), Parvovirüs-B19 gibi çeşitli infeksiyöz ajanlar suçlanmıştır (7). Özellikle deri biyopsisinde klonal T hücrelerinin varlığı gösterildiğinden bazı yazarlarca lenfoproliferatif hastalık spekturumunda değerlendirilmiş olup, konağın immün yanıtının pitriyazis likenoides lezyonlarının

progresyonuna, regresyonuna ve deri lenfomasına dönüşümüne yön veren temel faktör olduğu öne sürülmüştür (7). Ayrıca uzun dönem takip edilen bazı PLK vakalarında kutanöz lenfomaya dönüşüm izlenmiştir (8).

Doğal immün yanıt, enfeksiyöz ajanlara ait yapıları ve tehlike sinyallerini algılayarak bu uyarılara hızlı bir yanıt oluşturur. Bu hızlı yanıtın oluşmasında patojen ile ilişkili moleküler patern (PAMP), tehlike ile ilişkili moleküler patern (DAMP), Toll benzeri reseptör (TLR), Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon parçası (NOD) benzeri reseptör (NLR), C-tipi lektin reseptörü (CLR), AIM2 (Absent in melanoma 2) benzeri reseptör (ALR) rol oynar (9). Bu reseptörlerin uyarılması sonucu inflamazom denilen protein kompleksi aktive olur. İnflamazom; reseptör, adaptör ve çeşitli ligand veya aktivatörler için spesifisite gösteren efektör proteinden oluşan multimerik bir yapıdır (10). AIM2, NLRP1 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 1), NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3) ve NLRC4 (NLR Family CARD Domain Containing 4) olacak şekilde 4 inflamazom tanımlanmıştır (11). Virüs ve bakterilere ait pek çok yapı, PAMP ve DAMP ile aktive olan inflamazomlar, pro-kaspaz-1'i kaspaz-1'e dönüştürür (10). Kaspaz-1 aktivasyonu sonucu pro-interlökin-1 (IL-1) ve pro-interlökin-18 (IL-18) sırasıyla aktif formları IL-1 ve IL-18'e dönüşürler (12). Bu interlökinlerin açığa çıkması ile pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı artmakta, hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta, hücre göçü kolaylaşmakta ve tip 2 fosfolipaz, siklooksijenaz-2, prostaglandin E2 ve nitrik oksit yapımı artmaktadır (12).

Çalışmamızda evre 1 ve evre 1 dışı (evre 2 , 3 ve 4) MF, PLK ve kontrol grubu hastalarına (kronik inflamasyon, skar dokusu ile uyumlu patolojik bulguları olanlar, primer tümörü cerrahi sınırları negatif olmak üzere eksize edilmiş ve daha sonra tamamlayıcı re-eksizyon uygulanmış vakalar) ait deri biyopsisi örneklerinin inflamazomun komponentleri olan NLRP-1, NLRP-3, kaspaz-1, IL-1 ve IL-18 ekspresyon düzeyi açısından immünohistokimyasal olarak kıyaslanması planlanmıştır.

Çalışmamız sonucunda elde edilecek veriler ışığında MF'nin ve PLK'nin patogeneğinde inflamazomun rolünü ortaya koymayı ve kronik seyri, önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeni ile özellikle MF tedavisi daha sonra da PLK tedavisi için bu verilerin yol gösterici olması umut ediyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mikozis Fungoides

#### 2.1.1. Giriş ve Tanım

MF, primer kutanöz T hücreli lenfomaların en sık olarak görülen alt tipidir. MF ve Sezary sendromu tüm primer kutanöz T hücreli lenfomaların %55'ini oluşturur (13). Erken evrelerde pek çok benign nitelikteki dermatozu hem klinik hem de patolojik olarak taklit edebildiğinden tanıda zorluk yaşanabilmekte ve pek çok hastadan hem eşzamanlı hem de hastalığın progresyon süresi boyunca farklı zamanlarda birden çok biyopsi almak gerekebilmektedir. Küçük ve orta çaplı serebriform nükleuslu T lenfositlerinin deriye invazyonu ve çoğalması ile karakterizedir. Ortalama görülme yaşı 40-60 yaş arasındadır fakat adölesanlarda ve çocuklarda da görülebilmektedir (14). Hastalık erkeklerde daha sık olarak görülmekte olup erkek-kadın oranı 1,7:1 olarak bildirilmiştir (15).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

MF ait epidemiyolojik bulgular farklı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 2005-2008 yılları arasında 2273 vaka kutanöz T hücreli lenfoma tanısı almış ve yaşa göre düzeltilmiş MF insidansı 100 000'de 0,55 iken, Sezary sendromu için insidans 100 000'de 0,01 olarak bulunmuştur (16). Erkek-kadın insidans hızı oranı 1,57 olarak raporlanmış olup hastalığın Afrikan Amerikanlarda beyazlara kıyasla daha yüksek insidans hızı oranına (1,55) sahip olduğu ortaya konmuştur (16). Yine aynı çalışmada kutanöz T hücreli lenfomaların insidans hızının yaşla birlikte katlanarak arttığı ve 70-79 yaş arasında tepe insidansa ulaştığı bildirilmiştir (16).

#### 2.1.3. Etyoloji

MF'nin etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kronik antijenik stimülasyon, enfeksiyöz ajanlar, çevresel, genetik, immünolojik faktörler MF'nin patogenezinde sorumlu tutulmuştur.

MF'nin ailesel formlarının bildirilmiş olması bazı vakalarda genetik yatkınlığın rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür. Bildirilen çeşitli çalışmalarda HLA DRB1\*11, HLA BQB1\*03 alellerinin frekansının bazı familial MF vakalarında artmış olduğu gösterilmiş olup, bu bulgu genetik faktörlerin MF gelişiminde rol oynadığı ve MF'e yatkınlık yarattığı düşüncesini desteklemiştir (17). Bunun dışında kutanöz T hücreli lenfomalarda HLA alellerinin sıklığı ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise HLA-B8 ve HLA-Bw35 frekansının Sezary tanıli sendromu hastalarda arttığı gösterilmiştir (18).

Genetik faktörler dışında viral etyolojinin de MF patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Pancake ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 50 MF tanıli hastanın periferik kanından elde edilen polimorfonükleer lökosit ekstraktı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Southern Blot analizi ile incelenmiş ve bu hastaların %92'sinde insan T lenfotropik virüsüne (HTLV-I/II) ait proviral sekanslara rastlanılmıştır (19). Bu bulgular sonucunda MF ve Sezary sendromunun HTLV-I/II ilişkili bir deri hastalığı olduğu iddia edilmiştir (19). MF ve Sezary sendromlu hastaların ele alındığı başka bir çalışmada ise EBV ile ilişkili RNA'nın bu hastalara ait dokularda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda tespit edilmesi, EBV'nin MF patogenezinde etyolojik bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmüştür (20). Viral etyoloji dışında bakteriyel etyolojinin de MF gelişiminde rolü olabileceği öne sürülmüştür. Stafilokok aureus, pseudomonas aeruginosa, enterobakter ve beta hemolitik streptokoklar MF ile ilişkisi en sık olarak tespit edilmiş olan bakteriyel ajanlardır (21). Bunun dışında stafilokoksal toksik şok sendromu toksini ve eritrojenik toksin gibi süperantijenlerin T hücrelerini klonal çoğalma yönünde uyarabildiği gösterilmiştir (21, 22).

Çevresel faktörlerin ve kronik antijen stimülasyonunun da MF patogenezinde ve progresyonunda rolü olduğu yapılan çok merkezli vaka kontrol çalışmaları ile gösterilmiştir. Antijen stimülasyonu ile tetiklenen ve devamlı hale gelen kronik inflamasyon MF'nin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Avrupa'da çok merkezli olarak gerçekleştirilen bir vaka kontrol çalışmasında MF tanıli hastalarda mesleki, çevresel ve iyatrojenik olarak en çok maruz kalınan ajanlar sorgulanmış ve bu ajanlarla MF ve Sezary sendromu gelişimi arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır (23). Bu çalışmada en sık maruz kalınan ajanlar kimyasal ajanlar (en çok hava kirleticileri, pestisitler, çözücüler, deterjanlar ve dezenfektanlar), sigara ve ilaçlar (en sık

analjezikler, sakinleştiriciler ve tiazid grubu diüretikler) olarak tespit edilmiş (23). Sonuç olarak uzun süreli kimyasal, biyoloji ve fiziksel ajan teması olan ağır sigara içicilerinin MF ve Sezary sendromu gelişiminde aday olabilecekleri öne sürülmüştür (23). Bunun dışında bazı renal transplantasyon hastalarında ve HIV tanılı vakalarda primer kutanöz T hücreli lenfoma gelişimi, immün yetmezliğin de MF gelişiminde veya MF progresyonunun hızlanmasında rolü olabileceğini düşündürmektedir (24, 25).

Dereure ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 44 MF hastasının altısına ait deri lezyonlarında Fas mutasyonu saptanmış olup hiçbir hastada Bax veya p53 mutasyonu saptanmamıştır (26). Bu çalışma Fas defektinin MF patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Li ve arkadaşları tarafından yapılan büyük hücreli lenfomaya transforme olan kutanöz T hücreli lenfomalarda ve erken evre kutanöz T hücreli lenfomalarda p53 mutasyonu varlığının araştırıldığı başka bir çalışmada ise p53 mutasyonu erken evre yama/plak lezyonlarında saptanmazken, büyük hücreli lenfomaya transforme vakalarda saptanmıştır (27). Bu bulgular bazı MF vakalarında onkogen mutasyonlarının rolünü ortaya koymaktadır.

#### **2.1.4. İmmünopatogenez**

Klasik MF hücreleri CD4+, CD45RO+ hafıza T hücreleridir (28). Nadir vakalarda CD8 ekspresyonu da görülebilmektedir. CD5, CD7 ve CD26 bazen de CD3 kaybı izlenir (28). Fakat bu kayıplar bazı benign nitelikteki dermatozlarda da gözlenebildiğinden MF'ye özgü değildir. Etyopatogenezde belirtilen kronik inflamasyon zemininde gelişen kronik persistan antijenik stimülasyon, genetik faktörler, immün yetmezlik, bakteriyel süperantijenler, viral infeksiyonlar, maruz kalınan kimyasal ajanlar veya ilaçlar sonucunda aktive olan T hücrelerinde malign transformasyon gerçekleşir (29) (30). Bu malign T hücreleri CD4+ yardımcı T hücreleri niteliğindedir; bu hücrelerin deride çoğalmasına ve invazyonuna sekonder reaktif CD8+ T hücreleri de çoğalmaya başlar (30). CD8+ T hücrelerinden oluşan infiltrat ne kadar fazla ise sağkalım o kadar yüksektir çünkü CD8+ T hücreleri interferon gama salgırlar ve antitümöral etkinliğe sahiptirler. CD8+ T hücreler Th1 yönünde farklılaşmaya katkı sağrlar. Erken lezyonlarda baskın sitokin paterni Th1 sitokin paterni (IL-2, IL-12 ve interferon gama) iken gelişmiş lezyonlarda CD4+ T hücre sayısının artıp, CD8+ T hücre aracılı immün cevapta azalma meydana gelmesi ile birlikte Th2 tipi sitokin paterninde (IL-4, IL-5, IL-13) artış izlenmektedir (4, 30). Aynı zamanda miyeloid dendritik hücrelerden salgılanan ve Th1 cevabını indükleyen IL-15 ve IL-18 düzeylerinde de

azalma meydana geldiği için Th2 tipi T hücreleri dominant hale gelmektedir (4). IL-5 artışı ile birlikte eozinofil artışı meydana gelirken; IL-10, interferon gama inhibitörü olarak işlev görür ve böylelikle antitümöral etkinlik azalır (31). FOXP3 artışı nedeni ile T hücrelerinin bir kısmında T regülatuar hücre profiline kayma gözlenir, IL-16 ise CD4+ T hücreli lenfomalar için kemoatraktan özellik gösterdiği için kutanöz T hücreli lenfoma progresyonuna katkıda bulunur (4). Ayrıca Cirée ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10 MF/Sezary sendromu tanılı hastanın 5'inin deri biyopsilerinde IL-17 mRNA'sı saptanmış olup, kontrol grubunda IL-17 mRNA saptanmamıştır (32). Bu araştırmanın sonuçları göstermiştir ki IL-17 tümör mikroçevresi içinde inflamatuvar reaksiyonun başlamasında, tümör fenotipinde ve gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (32).

MF lezyonlarının histopatolojisinde gözlenen klasik bulgu olan epidermotropizm T hücrelerindeki yüzey molekülleri ve keratinositler, endotelial hücreler ve Langerhans hücreleri arasındaki etkileşim sonucunda meydana gelir (28). Neoplastik T hücreleri CLA, CCR4, CCR10 ve LFA-1 gibi çeşitli yüzey moleküllerini eksprese ederler; bu yüzey molekülleri sırasıyla E-selektin ligandı, CCL17, CCL27 ve ICAM-1 ile etkileşim kurar ve böylelikle T hücrelerinin epidermise yönelimi sağlanır (33).

Hastalık progresyonuna yön veren iki faktör neoplastik T hücreleri ile immün sistemin interaksyonu ve genetik instabilitesidir (4). Erken evre lezyonlardan ileri evre lezyonlara progresyona uzanan süreçte eliminasyon, denge ve immüniteden kaçış süreçleri izlenir (4). Eliminasyon evresinde immünetim etkindir, lokal stroma etkilenene kadar T hücre klonu çoğalması devam eder; CD8+ T hücreler ve Th1 tipi sitokin paterni hakimdir. Denge evresinde ise immünite ve neoplastik T hücre proliferasyonu arasında denge söz konusudur; yine Th1 tipi sitokin paterni baskındır. İmmüniteden kaçış evresinde genetik instabilite, neoplastik hücrelerde çoğalma, IL10, Fas ligand, PD1 ve CTLA4 ekspresyonu artışı, Th2 fenotipi ile ilgili gen ekspresyonu (GATA3 ve JUN B) artışı ve Th1 kökeni ile ilişkili (STAT4) gen ekspresyonunda azalma izlenir (4). Yama-plak evresinde malign CD4+ T hücreler epidermise ulaşır; bu evrede konak immün cevabı nedeni ile çok sayıda CD8+ T hücre infiltrat içinde bulunur. Tümör evresinde dermis/subkütan doku işgali olur, eritrodermik MF ve Sezary sendromu evresinde CD8+ T hücre, NK hücresi ve dendritik hücre sayısında azalma sonucu antitümör immünite ve mikrobiyal organizmalara karşı immün cevapta azalma

(dissemine herpes/zona, sekonder melanom/non-melanom deri kanserlerinde artma) meydana gelir (28).

### 2.1.5. Klinik Bulgular

MF'nin klasik lezyonları klinik olarak yama, plak ve tümör şeklinde izlenir. Kutanöz tutulum yama şeklinde başlayıp hastalığın progresyonu ile plak ve tümör şeklini alabilir, fakat ilk prezentasyon şekli plak veya tümör de olabilir. MF lezyonları genellikle meme altı, kalça, gövde ve uyluk gibi güneş görmeyen yerlerde yama ve plaklar şeklinde kendini gösterir (14).

Yama evresinde ovoid, yuvarlak, anüler, polisiklik, arkuat tarzda eritemli veya ekzematöz yamalar, kserotik, atrofik ve skuamlı lezyonlar izlenir (Resim 2.1.1.) (34). Güneş görmeyen vücut bölgelerinde daha sıklıkla ortaya çıkar. Sıklıkla ekzema ve sedef gibi benign nitelikteki inflamatuvar dermatozları taklit ettiği için birkaç biyopsi alınsa dahi hastalığın tanısı net olarak konulamayabilir (3).

**Resim 2.1.1:** MF tanılı hastada alt ekstremitelerde koyu eritemli yama ve plaklar (Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Bölüm Arşivi)





MF'nin yama tipindeki lezyonları tedavi edilmezse kalınlaşır; koyu kırmızı-mor, eleve/endure hale gelir ve bu şekilde plak formasyonu oluşur (35). Bu noktada histopatolojik olarak dermal infiltratlar daha difüz hale gelir ve epidermotropizm kaybolur (35). Plak evresinde lezyonlar infiltrate, skuamlı kırmızı/kahverengi olarak izlenir. Tümör evresinde ise dermal infiltratın derinleşmesiyle sıklıkla üzerinde ülserleşme izlenen nodüler lezyonlar belirir (Resim 2.1.2.). Bu evrede tümöral lezyonlar yama ve plaklar ile beraber izlenebilir veya tek başına sadece tümör görülebilir (13). MF'nin tümöral lezyonları lokalize veya yaygın olarak izlenebilir. Tümörlerde vertikal büyüme fazı hızlıdır ve kırmızı/kahverengi veya mavi/mor nodüllerle karakterizedir. Daha önceden etkilenmiş veya etkilenmemiş deride görülebilir. Yüz, kasık, aksilla, boyun ve meme altı gibi kıvrım alanlarını tutma eğilimindedir (36).

**Resim 2.1.2:** MF tümöral evre (30)



Eritrodermik evrede ise vücut yüzey alanının %80'ini kaplayan eritem mevcuttur. Palmoplantar alanda kalınlaşma ve fissürasyon, ektropion, göz kapağı eversiyonu, yaygın deskuamasyon, eksfoliyasyon da eriteme eşlik edebilir (35). Bu dönemde hastada elektrolit bozuklukları, protein/albumin düşüklüğü, termoregülatuar sistem disfonksiyonu ve yaygın saç/kıl kaybı izlenebilir (15). Ayrıca hastalarda Stafilokok aureus ve Pseudomonas aeruginosaya sekonder deri infeksiyonlarına eğilim artabilir (35).

Yama, plak, tümör şeklinde izlenen MF lezyonları dışında daha nadir olarak görülen klinikopatolojik varyantlar da mevcuttur (36). Hipopigmente MF, folikültropik MF, büllöz MF, granümatöz gevşek deri sendromu, granümatöz MF,

interstisyel MF, poikilodermatoz MF, siringotropik MF, papüler MF, püstüler MF, verrüköz MF bu varyantlar arasında sayılabilir (36). Bu MF varyantları arasında en sık görüleni folikülotropik MF'dir. Erişkin hastalarda gözlenir, sıklıkla baş-boyun bölgesini tutar. Kaşıntı sıklıkla bildirilen bir semptomdur, kaş tutulumu ve alopesi tipiktir (37). Derin foliküler ve perifoliküler neoplastik infiltrat varlığı ile karakterizedir (37).

Hipopigmente MF, yama evre MF'nin nadir bir varyantıdır; CD8+ T hücrelerinin epidermotropizmi ile karakterizedir (38). Klinik olarak beyaz makül ve yamalarla karakterizedir, klasik MF'ye kıyasla hipopigmente MF'nin daha iyi prognozlu olduğu ve erişkinlere kıyasla pediatrik hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (39). Ayırıcı tanısında atopik dermatit, post-inflamatuvar hipopigmentasyon ve vitiligo yer almaktadır.

MF'nin diğer klinikopatolojik alt tiplerinden olan granümatöz gevşek deri sendromu genç hastalarda görülme eğilimindedir ve sıklıkla kadınlarda izlenir (36). İntertrijinoz ve fleksural alanlarda büyük eritemli gevşek deri plakları şeklinde kendini gösterir (40). Histopatolojik olarak dermiste ve subkutan dokuda lenfosit ve histiyositlerden oluşan yoğun, difüz infiltrasyon izlenir, multinükleer dev hücreler dermiste dağılmış haldedir ve elastik fiberlerde yaygın kayıp ile birlikte elastofagositoz göze çarpar (36).

İnterstisyel MF granüloma anülarenin ve inflamatuvar morfeanın interstisyel formuna benzer (41). Klinik olarak klasik MF gibi eritemli yama, plak, tümör şeklinde veya akantozis nigrikansa benzeyen kahverengi/gri plaklar şeklinde prezente olabilir (42, 43). Histopatolojik olarak çoğunlukla lenfositlerden ve az miktarda histiyositlerden oluşan interstisyel dermal infiltrat izlenir (36).

MF seyri sırasında lenf nodu tutulumu ve akciğer, karaciğer ve dalak gibi iç organ tutulumları izlenebilir. Ancak genel olarak MF yavaş seyirli kabul edilen bir primer kutanöz T hücreli lenfomadır. MF ile birliktelik gösteren PLEVA, Hodgkin lenfoma ve lenfomatoid papülozis vakaları bildirilmiş olup bu birliktelikler bu hastalıkların ortak bir patogeneze sahip olabileceğini düşündürmüştür (44, 45).

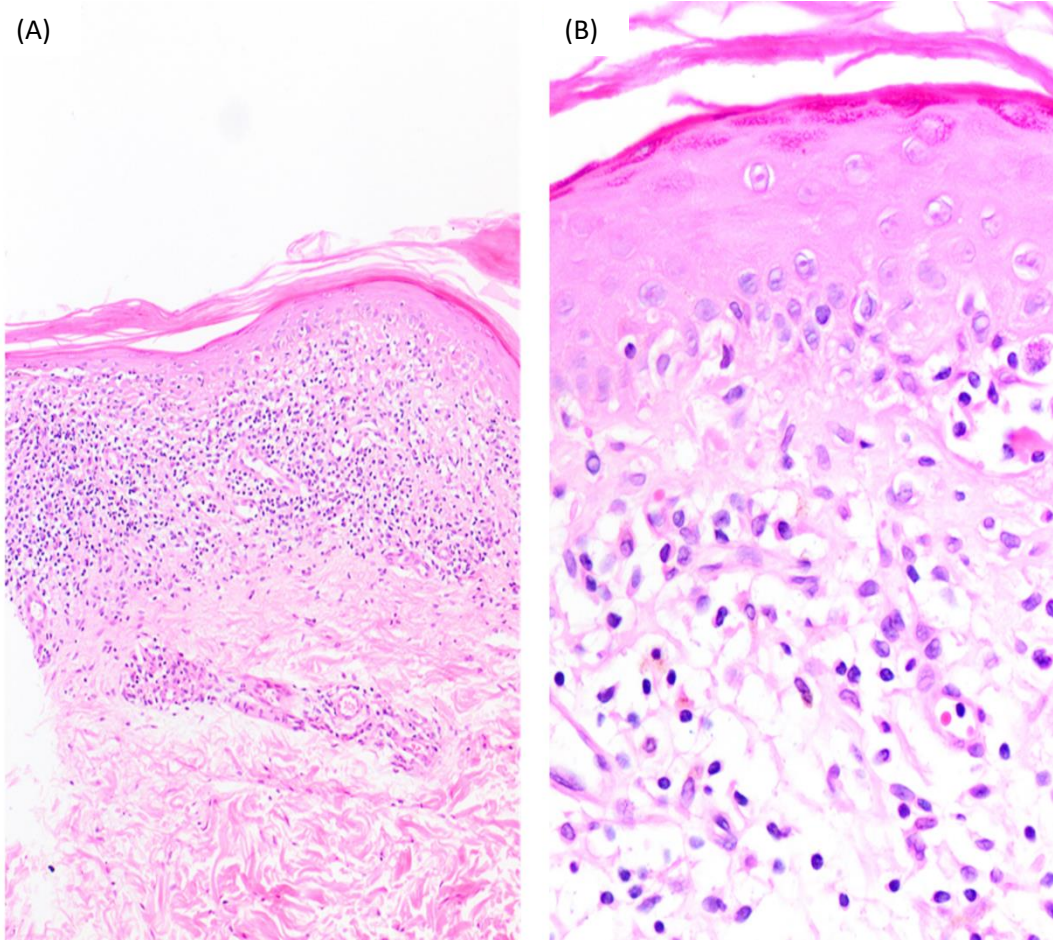
### 2.1.6. Histopatolojik Özellikler

Erken evre lezyonlarda neoplastik ve reaktif T lenfositlerinden oluşan yüzeysel band tarzında veya likenoid infiltrasyon izlenir (46). Neoplastik T hücrelerinde epidermotropizm, atipik lenfositlerin çevresinde halo ve dermiste kaba fibrozis gözlenebilecek diğer histopatolojik bulgular arasındadır (Resim 2.1.3.) (46). Bu bulguların dışında yama evresinde fokal parakeratoz, epiderminin alt tabakalarında lenfosit kümelenmesi, dermoepidermal bileşkede dağınık tarzda lenfositlerin bulunması diğer önemli patolojik bulgulardandır (36). Dermisin üst tabakalarında perivasküler, bant-benzeri subepidermal veya periadneksiyal infiltrat görülmesi tanı için önemli özelliklerdendir (47). Epidermisteki lenfositler epidermodermal bileşkede bulunan lenfositlerden daha büyük ve pleomorfiktir (36). Eozinofiller ve birkaç plazma hücresi de infiltrat içerisinde bulunabilir ve dermisteki fibrozis sonucu kolajenlerde tele benzeyen bir görünüm oluşabilir (36).

Plak tipi MF'de yama tipi MF ile histopatolojik olarak benzer özellikler izlenir. Fakat üst dermiste daha yoğun bant benzeri likenoid infiltrat mevcuttur ve bu infiltrat hiperkromatik nükleuslu lenfositlerden oluşur; epidermiste tek üniteler veya Pautrier mikroabseleri denilen koleksiyonlar oluşturan atipik lenfositler izlenir (48). Yama tipi MF'de olduğu gibi dermiste fibrozis ve epidermal hiperplazi gözlenebilir.

Tümör evresinde atipik, hiperkromatik nükleuslu ve belirgin nükleollü lenfositler difüz nodüler bir infiltrasyon oluşturur. Bu evrede belirgin bir vertikal büyüme fazı vardır ve epidermotropizmde belirgin kayıp izlenir (49). Tipik ve atipik mitotik figürler kolayca tanınabilir ve infiltratın önemli bir kısmında izlenir (36).

**Resim 2.1.3:** (A) Likenoid reaksiyon paterni (B) dermoepidermal bileşkede MF açısından şüpheli lenfosit grupları



### 2.1.7. Tanı ve Evreleme

MF'in özellikle erken evresi psöriazis, alerjik kontakt dermatit, numuler ekzema ve post-inflamatuvar hiperpigmentasyon gibi benign nitelikteki dermatolojik hastalıklar ile histopatolojik olarak karışabilmektedir. Hastalığın başlangıcında alınan deri biyopsilerine ait histopatolojik özellikler tipik MF kriterlerini karşılamayabilir bu nedenle de hastalığın farklı zamanlarında birden çok biyopsi almak gerekebilir. Tüm bu sebeplerden ötürü erken evrede MF tanısını koymak zordur ve hastaların önemli bir kısmı yıllar sonra tanı alabilir. Tanıda klinikopatolojik korelasyon önemlidir, bunun yanı sıra immünofenotiplendirme için başvurulan yöntemlerden olan immünohistokimya ve akım sitometrisi de sıklıkla kullanılan yardımcı yöntemler arasında yer alır. Ayrıca deri lezyonunda veya lenf nodunda T hücre reseptör gen rearanjman (TCR) analizi ile klonal T hücre varlığının tespit edilmesi de MF tanısını desteklemek için kullanılır (50).

MF klasik olarak Th fenotipinde CD4+ lenfositlerin deride invazyonu ve çoğalması ile karakterize bir lenfoproliferatif deri hastalığıdır. Ayrıca bu lenfositler CD45 RO pozitiflerdir ki bu yüzey antijeni pozitifliğin onların matür hafıza T hücresi olduğunu gösterir (51). Nadiren de olsa neoplastik T hücreleri CD8+ sitotoksik/süpresör fenotip gösterebilirler (31). Hastaya ait periferik kan, lezyonel deri veya lenf nodu örnekleri immünofenotiplendirme için kullanılabilir. MF lezyonlarında saptanması beklenen immüнопатolojik bulgular arasında CD2, CD3, CD5 ve CD7 epidermal/dermal diskordans varlığı, CD7 kaybının en az %50 olması, CD2, CD3 ve/veya CD5 oranının <%50 olması, CD4/CD8 oranının >4 olması ve CD25 (IL-2) reseptörü pozitifliği yer almaktadır (52, 53). CD2, CD5 ve CD7 kaybı sık gözlenen bir fenotipik anomalidir ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir (54). Sezary sendromu veya MF'nin lösemik varyantı tanısını almış hastalarda periferik kandaki atipik lenfositleri saptamak için akım sitometrisi kullanılır (31). Akım sitometrisi neoplastik CD4+/CD7- ve CD4+/CD26- T hücrelerini saptar (55). Fakat CD7- ve CD26- T hücrelerine benign dermatozlarda da rastlanabilir (55).

PCR veya Southern blot kullanılarak saptanan TCR analizleri MF tanısını desteklemekte kullanılan önemli bir yöntemdir. TCR dominant T hücre klonu varlığını göstermek için yapılan tanısal bir testtir. Sadece deride değil, periferik kanda ve lenf nodunda da klonal T hücre varlığı bu yöntemle gösterilebilir (56). PCR, parafin ve formalin fikse doku örnekleri ile gerçekleştirilebilir, yüksek sensitiviteye sahiptir (57). Southern blot yönteminde ise taze veya donmuş doku gereklidir, düşük sensitiviteye sahiptir, zaman alıcıdır ve daha zahmetlidir (57). Her ne kadar klonal T hücre varlığı, MF tanısını desteklemek için kullanılsa da PLEVA, liken aureus, ilaç reaksiyonu, PLK ve liken sklerozus et atrofikus gibi diğer dermatozlarda da klonal T hücre popülasyonuna rastlanılmaktadır (58, 59). Klonalite evre bağımlı olup ileri evrelerde klonalite saptanma olasılığı artar (56, 60). Yama ve plak evresinde monoklonalite %50-100 arasında değişirken, tümör evresinde %100 oranına varan klonalite izlenebilmektedir. Monoklonal T hücre varlığı ancak klinikopatolojik korelasyon varlığında MF tanısını desteklemek için kullanılabilir.

MF hastalığında vücut yüzey alanının tutulum oranına, lezyon türüne, lenf nodu, organ veya periferik kan tutulumuna göre evreleme yapılmaktadır (Tablo 2.1.1. ve 2.1.2.) (61) (62). Lenf nodu ve organ tutulumunu saptamak için yapılacaklar arasında fizik muayene (hepatosplenomegali, lenfadenopati açısından), akciğer grafisi, servikal,

submandibüler, supraklaviküler, postauriküler, aksiller, abdominal, inguinal ultrasonografi, abdominal/pelvik/toraks bilgisayarlı tomografisi ve gerekirse F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografisi gelir. Periferik kan tutulumu saptamak için ilk olarak periferik yayma Sezary hücresi varlığı açısından izlenmelidir daha sonra akım sitometrisi ile periferik kanda CD4/CD8 oranı belirlenebilir.

**Tablo 2.1.1 MF’de TNMB Sınıflaması**

<b>T: Deri tutulumu</b>
T0: Deri tutulumu yok
T1: Yama veya plak (vücut yüzey alanı <%10)
T2: Yama ve plak (vücut yüzey alanı >%10)
T3: Tümör
T4: Eritrodermi
<b>N: Lenf nodu tutulumu</b>
N0: Büyümüş lenf nodu yok
N1: Büyümüş lenf nodları mevcut, ama histopatolojik olarak tutulum yok
N2: Büyümüş lenf nodları mevcut, histopatolojik tutulum var (nodal arkitektür etkilenmemiş)
N3: Büyümüş lenf nodları mevcut, histopatolojik tutulum var (nodal arkitektür etkilenmiş.)
<b>M: Organ tutulumu</b>
M0: Viseral tutulum yok
M1: Viseral tutulum mevcut
<b>B: Periferik kan tutulumu</b>
B0: Atipik Sezary hücresi kanda yok veya lenfositlerin %5’inden az
B1: Düşük kan tümör yükü (lenfositlerin %5’inden fazlası Sezary hücresi ama B2 değil)
B2: Yüksek kan tümör yükü (1000/ml Sezary hücresi ve pozitif klon)

**Tablo 2.1.2 MF Klinik Evreleme**

<b>EVRE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	1

### 2.1.8. Ayırıcı Tanı

MF gerek histopatolojik gerek de klinik olarak pek çok benign nitelikteki dermatolojik hastalığı taklit edebilir. Yama ve plak evre MF'yi taklit edebilecek deri hastalıkları arasında ekzema, sedef, ilaç döküntüsü, Bowen hastalığı, yüzeysel mantar enfeksiyonu, seboreik dermatit, büyük/küçük plak parapsöriazis gibi hastalıklar yer alır. Klinik olarak tanıda zorluk yaratan bu hastalıkları ayırt etmede en önemli ipucu histopatolojik bulgulardır. Özellikle büyük plak parapsöriazis klinik özellikleri gereği MF'den ayırt edilemeyebilir; 5 cm'den büyük yuvarlak, irregüler sınırlı eritemli yama ve plaklardan oluşur (63). Histopatolojik olarak genellikle değişken derecede likenoid özellikler gösteren lenfositik infiltrat izlenir, fakat bazı vakaların histopatolojik bulgularında MF'nin yama evresinden ayırt edilemeyecek düzeyde lenfoid atipi izlenebilir (64).

Bunun dışında lenfomatoid kontakt dermatit, lenfomatoid ilaç döküntüleri, aktinik retiküloid de histopatolojik olarak atipik T lenfositlerinin gözlenmesinden dolayı MF ile benzerlik gösterebilmektedir. MF'nin bu hastalıklardan ayrılmasında öykü ve atipik T lenfositlerin epidermisten ziyade dermiste bulunmaları gibi bazı histopatolojik özellikler önemlidir (65, 66).

Diğer T hücreli lenfomalardan lenfomatoid papülozis, kutanöz anaplastik T hücreli lenfoma, subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma, agresif epidermotropik

CD8+ T hücreli lenfoma, CD4+ küçük/orta boyutlu pleomorfik kutanöz T hücreli lenfoma ve başka türlü sınıflandırılmayan periferik T hücreli lenfoma da MF ayırıcı tanısına girer (13).

### 2.1.9. Tedavi ve Prognoz

MF'nin yönetiminde hangi tedavinin uygulanacağına karar verilirken en önemli faktör hastalığın evresidir. Sınırlı yama ve plağın izlendiği evrelerde topikal tedaviler tercih edilirken, yaygın yama/plağın veya tümörün izlendiği, lenf nodu veya viseral organ tutulumunun görüldüğü ileri evre MF vakalarında sistemik ajanlar tercih edilmelidir.

Deriye yönelik topikal tedaviler arasında topikal steroidler ve nemlendiriciler yer alır, düşük vücut yüzey alanı tutulumu görülen yama ve plak lezyonları olan MF hastalarında en sık olarak tercih edilen tedavi ajanlarıdır (67). Topikal kortikosteroidler dışında, mekloreタミン %0,02 jel evre 1A-2A MF hastalarında günde 1 kere olacak şekilde 12 ay boyunca denenmiş; %58,5 hastada yanıt gözlenmiş ve %13,8 hastada ise tam yanıt izlenmiş (67, 68). Kontakt ve iritan dermatit gözlenen yan etkiler olarak bildirilmiş (68). Daha refrakter deri lezyonları için beksaroten %1 jel alternatif bir tedavi ajanı olarak denenebilir (69). Evre 1A-2B MF tanılı hastada %5 imikimodun denendiği bir çalışmada %80 yanıt oranı elde edilmiş ve bunun yanında hastaların %45'inde tedaviye tam cevap alınmıştır (67, 70). Bildirilen yan etkiler arasında irritasyon, kızarıklık, kaşıntı ve ülserasyon yer almaktadır. Bu ajanlar dışında kalın plak ve tümörlerin tedavisinde lokalize radyoterapi de önemli bir tedavi seçeneğidir. Dar band UVB, geniş band UVB, UVA ve 8-metoksipsoralen (PUVA) özellikle yaygın, geniş yama ve plakları bulunan hastalarda tercih edilebilecek ve yapılan çalışmalarda etkili bulunmuş fototerapi türleridir (71, 72).

Oral retinoidler ve interferonlar erken evre MF tedavisinde kullanılan sistemik ajanlardandır. Asitretin, beksaroten, izotretin gibi sistemik retinoidler neoplastik T hücrelerine karşı bağışıklık sisteminin yanıtını artırır (73). Sistemik retinoidler topikal kortikosteroidler ile, interferon ile veya PUVA ile kombine edilebilirler. Nikolau ve arkadaşları tarafından yapılan ve monoterapi olarak verilen asitretinin PUVA veya topikal kortikosteroid ile kombine verilen asitretin ile etkinlik açısından karşılaştırıldığı çalışmada, hem tek başına hem de adjuvan olarak kullanıldığında uzun dönemli/stabil etkinliğini devam ettirdiği gözlenilmiştir (74). İnterferon ise tek başına tedavi seçeneği



olarak seçilebilir veya PUVA ile kombine olarak kullanılabilir (75). Olisova ve arkadaşlarının yaptığı PUVA ve interferon alfa 2b kombine tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise tam yanıt oranı %73, parsiyel yanıt oranı %20 olarak saptanmıştır (75).

İleri evre MF tedavisine baktığımızda ise ekstrakorporeal fotoferez (eritrodermik MF’de); vorinostat, romidepsin, belinostat gibi histon deasetilaz inhibitörleri, anti-CD52 antikoru alemtuzumab, denilökin diftitoks, CHOP (siklofosamid, hidroksidaunomisin, vinkristin, prednizon), metotreksat, ekstrakorporeal fotoferez, kemik iliği transplantasyonu gibi farklı seçenekler kullanılabilir (67, 76-78). Faz 2 denemelerinde, vorinostat oral 400 mg/gün dozunda etkili ve güvenli bulunmuş; ileri evre refrakter hastaların %30-31’inde tedavi yanıtı gözlenmiştir (79). Sıklıkla bildirilen yan etkiler arasında gastrointestinal semptomlar, yorgunluk ve trombositopeni yer almaktadır (79).

Erken evre MF kronik yavaş seyirli bir hastalık olduğundan ve deriye sınırlı yama/plak şeklinde seyrettiğinden evre 1A ve evre 1B MF’nin 5 yıllık sağkalım oranı %96-100’dür (80-82). Fakat evre ilerledikçe sağkalım oranlarında düşüş izlenir. Evre 2 için 5 yıllık sağkalım oranı %40-68 arasında değişir, evre 3 için oran %40 iken, evre 4 için 5 yıllık sağkalım oranı %0’dır (81-83). Klinik evre, lenf nodu ve viseral organ tutulumu, hasta yaşı önemli prognostik faktörlerdendir (15, 80). Lebowitz ve arkadaşları tarafından yapılan ve 174 MF hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, ileri yaşın düşük total sağkalım ile ilişkili olduğu fakat hastalık spesifik sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir (84). Bunun dışında cinsiyetin, ileri evrenin, yüksek laktat dehidrojenaz düzeylerinin ve büyük hücre transformasyonunun düşük sağkalım veya hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (84). Doorn ve arkadaşları tarafından yapılan MF progresyonu ve prognozunun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ekstrakütanöz hastalık varlığı, deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığının, ilk tedaviye yanıtın ve foliküler müsinoz varlığının hastalık progresyonu ve mortalite oranı artışı için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (15). Multi-etnik Asyalı, MF ve Sezary sendromu tanılı 246 hastanın hastalık prognostik faktörleri açısından değerlendirildiği başka bir çalışmada ise rekürrensiz sağkalımın erkek cinsiyet, tanı anında erken evre hastalık ve remisyondan sonra devam tedavisi uygulanmaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82). Nikolaou ve arkadaşları tarafından Yunan MF tanılı 473 hastanın ele alındığı çalışmada ise büyük

hücre transformasyonunun, klonal TCR varlığının, yaygın pruritusun ve plak varlığının en önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (83). Bunun dışında folikülotropizmin erken evre MF hastalarında hastalık progresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (83).

## **2.2. Pitriyazis Likenoides**

### **2.2.1. Genel Özellikler**

Pitriyazis likenoides (PL), akut formu PLEVA (pitriyazis likenoides et varioliformis akuta) ve kronik formu PLK (pitriyazis likenoides kronika) olarak iki ayrı spekturumda incelenen bir deri hastalığıdır. Değişken klinik özellikler göstermekle birlikte, kendiliğinden gerileme eğiliminde olan tekrarlayıcı eritemli makül ve papüller ile karakterizedir (7). Akut form olan PLEVA seyrinde daha çok kurutlu, vezikülopüstüler lezyonlar gözlenirken, PLK'de eritemli-skuamlı makül ve papüller gözlenmektedir (85). Aynı kişide her iki spekturumdaki lezyonlar izlenebilmektedir. İnsidansı ve prevalansı tam olarak bilinmese de PL 2,5 ve 10 yaşlarında pik yapar, ortalama başlangıç yaşı 6,5 yaştır (85, 86). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık izlenir ve genç erişkinlerde ise genellikle 3. dekatta görülür (85, 87). Lezyonların patolojisinde gözlenen T hücre infiltratı monoklonal nitelikte olabilmektedir ve MF ile ilişkili PL vakaları literatürde bildirilmiştir (8).

### **2.2.2. Etyopatogenez**

PL'nin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış da olsa bazı teoriler öne sürülmüştür. Bu teorilere bakılacak olursa 3 ana kategoride sınıflandırıldığı görülür (7). İnfeksiyöz etyoloji, altta yatan T hücre diskrazisine sekonder olarak gelişen inflamatuvar cevap ve immün kompleks aracılı hipersensitivite vaskülit PL gelişimine yol açtığı öne sürülen teorilerdir (7).

Enfeksiyöz etyolojiyi destekleyen karakteristik özellikler arasında PL'nin çocuklarda daha sık görülmesi, akut erüptif bir manifestasyon şeklinde başlaması ve ailesel salgınların görülmesi yer alır (85). HIV, EBV, Parvovirüs B19 ve toksoplazma gondii infeksiyonları PL ile birlikteliği bildirilen infeksiyonlar arasında yer almaktadır. Toksoplazma gondii infeksiyonu sırasında yaygın makül ve papül niteliğinde hemorajik döküntüleri olan vakalar bildirilmiştir (88, 89). PL'yi düşündüren lezyonları ve sistemik semptomları olan bu hastalarda serolojik ve immünolojik olarak bakılan toksoplazma

gondii testleri pozitif olarak saptanmıştır. Bunun dışında toksoplazma için başlanan antimikrobiyal tedavi sonrası hastaların döküntülerinde belirgin gerileme ve solma saptanmıştır (88). Zlatkov ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 11 PL tanılı hasta ele alınmış ve bu hastaların 6'sında toksoplazma için yapılan kompleman fiksasyon testi, intraepidermal toksoplazmin testi ve Sabin-Feldman testi pozitif olarak raporlanmıştır (90). Primetamin tedavisi verilen tüm bu hastaların sadece toksoplazma serolojisi pozitif olanlarında döküntülerde %50'nin üzerinde azalma izlenmiştir (90).

Viral enfeksiyonlardan özellikle PLEVA ile ilişkili olduğu öne sürülen bir diğer etken ise EBV'dir. Fakat EBV enfeksiyonu sonucu PLEVA mı geliştiği olsa PLEVA'nın yol açtığı immün sistem bozukluğunun mu EBV enfeksiyonunu tetiklediği tam olarak net değildir (7). PLEVA ve EBV birlikteliğinin pozitif EBV serolojisi ile bildirildiği vakalar literatürde mevcuttur (91, 92). EBV ilişkili laboratuvar testlerinin negatifleşmesi ve uygun antiviral tedavi ile bu vakaların döküntülerinde belirgin gerileme saptanmıştır. EBV enfeksiyonu dışında HIV ile ilişkili olarak bildirilen PL olguları da literatürde mevcuttur (93). HIV enfeksiyonu immün kompleks aracılı veya hücrel immünite aracılı mekanizma ile PL'ye yol açabilmektedir (7). Griffiths ve arkadaşları tarafından bildirilen bir HIV pozitif olguda CD4+ T hücre sayısının dramatik şekilde azalmasıyla yaygın eritemli skuamli döküntü gelişmiştir ve hastanın biyopsi sonucu PL ile uyumlu gelmiştir (94). Verilen antihistaminik ve sistemik kortikosteroid tedavisinden fayda görmeyen hastada siklosporin tedavisi ile dramatik bir yanıt elde edilmiştir (94). Parvovirüs B 19 enfeksiyonu da PL ile birlikteliği bildirilen başka bir infeksiyöz ajandır (95). Tomasini ve arkadaşları histopatolojik olarak PLEVA tanısı almış 30 hastanın 9'unun lezyonel deri biyopsisinde Parvovirüs B19 DNA'sı saptamıştır (95). CMV, beta-hemolitik streptokok enfeksiyonları ve kızamık aşısı da PL ile birlikteliği bildirilen diğer infeksiyöz etkenlerdir.

Lenfoproliferatif etyoloji PL patogenezinde öne sürülen ikinci teoridir. TCR klonalitesinin %10 ile %65 arasında değişmesi, lenfomatoid papülozis/MF ile ilişkili vakaların bildirilmiş olması, bazı vakalarda yıllar sonra lenfomaya dönüşümün gösterilmiş olması, CD30+ T hücre varlığı ve CD7 delesyonu olması PL'nin T hücre diskrazisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (85, 96, 97). Malign transformasyon olasılığını gösteren faktörler arasında bazı T hücre antijenlerinin kaybı (CD5, CD7 gibi), CD30 ekspresyonu, büyük atipik T hücre ve klonal TCR varlığıdır (7). Konağın immün cevabının, PLEVA veya PLK ile uyumlu lezyonların regresyonuna veya progrese olarak

gerçek kutanöz lenfomaya dönüşümüne yön veren temel faktör olduğu düşünülmüştür. Kempf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10 kadın, 3 erkek PLEVA tanılı hasta ele alınmış; klasik PLEVA'dan farklı olarak infiltratın büyük oranının CD30+ küçük lenfositlerden oluştuğu gözlenmiştir (98). 11 hastada TCR çalışılmış; 6 tanesinin monoklonal, 5 tanesinin poliklonal olduğu gösterilmiş olup; Parvovirüs B19 açısından değerlendirilen 10 hastanın 4'ünde Parvovirüs B19 DNA'sı pozitif, 2'sinde de Parvovirüs B19 serolojisi pozitif saptanmıştır (98). Bu çalışmanın sonucunda PLEVA varyantları arasında kabul edilen CD30+ PLEVA'nın, lenfomatoid papülozis ve diğer sitotoksik lenfomalar ile ayırıcı tanıya girdiği ve lenfomatoid papülozis ve PLEVA aslında biyolojik olarak birbirine oldukça yakın iki antite olduğu vurgulanmıştır. Zaaroura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ile 2000-2013 yılları arasında PL tanısı alan hastalar MF gelişimi açısından incelenmiş (99). Hastalar ortalama 8,3 yıl takip edilmiş; %5,2 hastada 3-11 yıllık uzamış klinik hastalık süresinde MF'ye progresyon gözlenmiş, %85 MF ile ilişkili olmayan hastada ise tam remisyona izlenmiş (99). Lenfomaya dönüşüm açısından uyarıcı kriterler uzamış klinik hastalık süresi, geniş yama veya plakların ortaya çıkışı, artmış lenfositik nükleer atipi, apoptotik keratinositlerin azalması, CD7+ ve CD8+ lenfositlerin azalması ve klonal TCR varlığı olarak bildirilmiş (99). Vonderheid ve arkadaşlarının bildirdiği bir tip B lenfomatoid papülozis vakasında ise 11 yıl sonra pitriyazis likenoides gelişimi gösterilmiş; bu olgu her iki antite de ortak bir antijenik stimulusa karşı gelişen farklı konak cevabını yansıtır olabilir mi sorusunu akla getirmiştir (100). Pitriyazis likenoides ve lenfomatoid papülozis ayrı antiteler olarak kabul edilse de, T hücre klonalitesi varlığının her ikisinde de moleküler genetik kullanılarak gösterilmesi ortak etyopatogenez varlığını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada ise PLEVA için klonalite oranları %57, PLK için klonalite oranları % 8 olarak bildirilmiştir (101).

PL etyopatogenezi ile ilgili olarak öne sürülen son teori ise primer immün kompleks aracılı hipersensitivite vaskülitisi olduğu yönündedir (7). Bu teoriyi destekleme amacıyla immün kompleks birikiminin gösterilmesi için PLEVA veya PLK lezyonlarında direk immüno Floresans (DIF) incelemenin yapıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Clayton ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 16 PL tanılı hastanın purpurik lezyonlarından alınan biyopsiler DIF kullanılarak incelenmiş ve immün kompleks birikimine rastlanılmıştır (102). Dermoepidermal bileşkede ve damar etrafında IgM ve kompleman depozitlerinin gözlenmesi bu birikimlerin PL patogeneziinde rol

oynayabileceğini düşündürmüştür (102, 103). Fakat PLEVA veya PLK'de immün kompleks birikiminin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (104, 105). Bu nedenle de PL'nin kutanöz bir hipersensitivite vaskülit olduğu net olarak kanıtlanamamıştır.

### 2.2.3. Klinik Bulgular

PLEVA'nın klinik özelliklerine bakıldığında yaygın simetrik, kırmızı/kahverengi papüller; purpurik nitelikte, veziküler, kurutlu veya nekrotik papüller sıklıkla izlenir (Resim 2.2.1.) (106, 107). Bu papüller varioliform skar, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon bırakarak iyileşme eğilimindedir, kaşıntı sıklıkla bildirilen bir semptomdur (108, 109). Genel olarak skalp, mukoza, yüz ve palmoplantar bölge tutulumu yoktur fakat hastalığın febril ülseronekrotik Mucha-Haberman hastalığı olarak bilinen şiddetli formunda gastrointestinal, pulmoner sistem tutulumu, mukoza tutulumu, ateş görülebilir; büyük birleşme eğiliminde ülseronekrotik plak ve nodüller izlenebilir (110). Mucha-Haberman hastalığı yaygın hipertrofik skar ile iyileşir ve ölümcül olabilir. PLEVA'nın ortalama iyileşme süresi 1,6-18 ay arasındadır.

PLK ise kendini genellikle asemptomatik eritemli skuamlı papül ve plaklarla gösterir (Resim 2.2.2.) (6). De novo olarak gelişebilir veya PLEVA lezyonları ile beraber gözlenebilir. PLEVA ile benzer şekilde hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon ile iyileşebilir; ortalama hastalık süresi 7,5 ile 20 ay arasında değişebilmektedir (6, 7, 86).

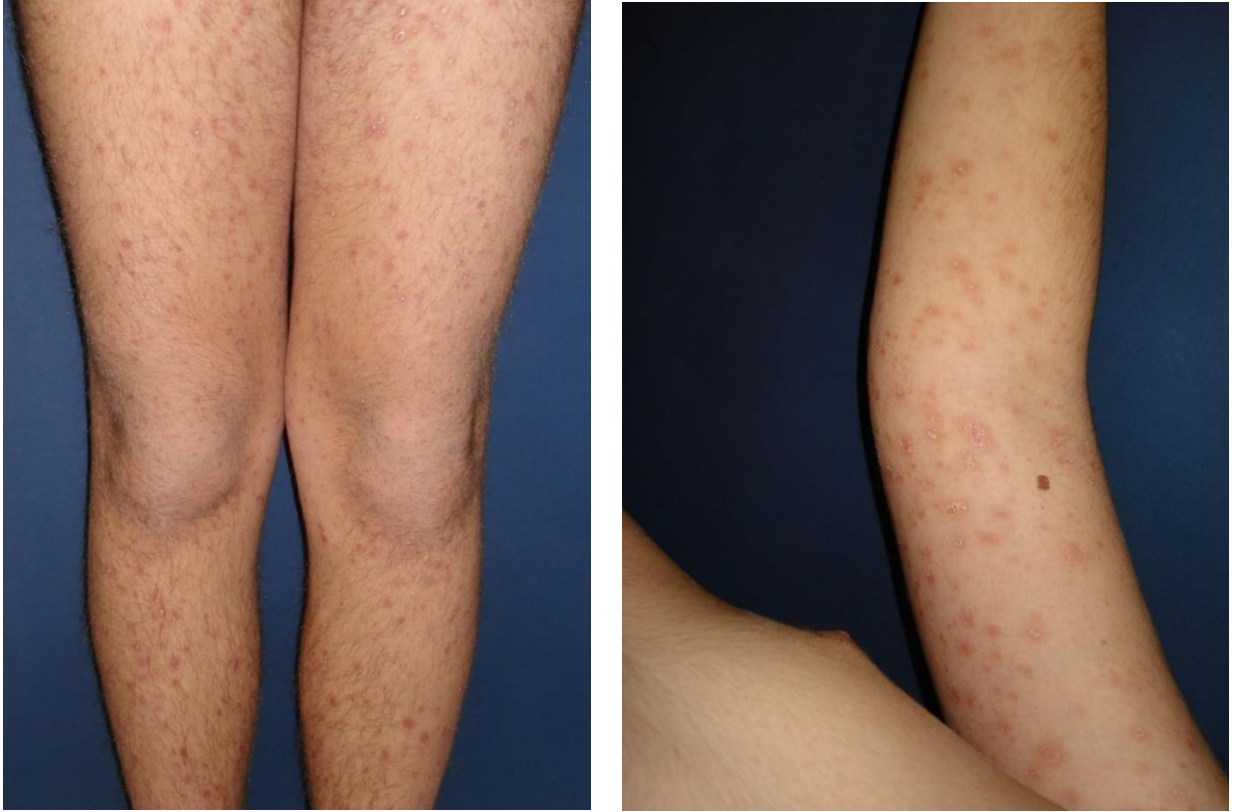
**Resim 2.2.1:** PLEVA'nın eritemli/hemorajik kurutlu makül ve papüllerden oluşan klinik görünümü (Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Bölüm Arşivi)



Haftalar-aylar içinde kendiliğinden gerileme veya uzun remisyon dönemlerinden sonra kronik relaps epizodları gözlenebilir (108, 111). Lezyonların dağılım yeri prognoz açısından önemlidir; diffüz dağılımda hastalık süresi kısa fakat periferik dağılımda hastalık süresi diffüz ve santral dağılıma göre daha uzundur.

PL'nin erişkinlerdeki ve çocuklardaki klinik özelliklerinin, seyrinin ve tedavi yanıtının karşılaştırıldığı bir çalışmada 25 çocuk, 32 erişkin hasta değerlendirilmiş (87). Bu çalışma sonucunda hipopigmentasyonun, yüz ve yaygın vücut tutulumunun, akral lezyonların çocuklarda daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Ayrıca PL'nin çocuklarda daha kronik seyirli olduğu; tam regresyonun çocuklarda %20 oranında izlenirken erişkinlerde %78 oranında izlendiği ortaya konmuştur (87).

**Resim 2.2.2:** PLK'nin eritemli skuamli papül ve plaklardan oluşan klinik görünümü (Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Bölüm Arşivi)



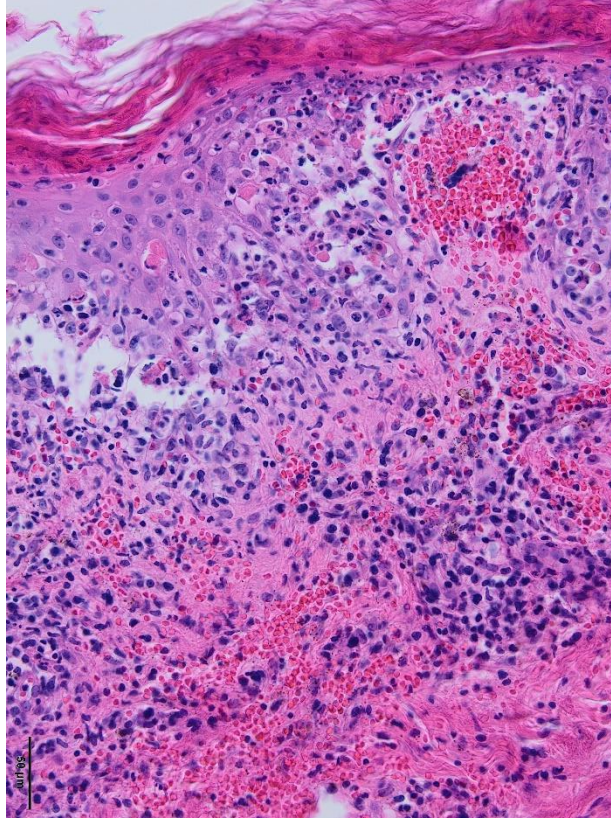
#### 2.2.4. Histopatolojik ve İmmunopatolojik Özellikler

PL'nin tanısı klinikopatolojik korelasyon ile konmaktadır. Histopatolojik olarak süperfisyal perivasküler/interfaz dermatiti ile karakterizedir (99, 106). İnfiltratı oluşturan ana hücre lenfositlerdir ama nötrofiller de infiltrat içinde gözlenebilmektedir. Akut hastalıkta daha yoğun bir infiltrat beklenirken, iyi gelişmiş lezyonlarda ise fokal parakeratoz, yaygın nekroz ve ödem beklenir (98, 110). Bu histopatolojik bulgular dışında eritrosit ekstrasvazasyonu, lenfositik vaskülit, fokal keratinosit nekrozu görülmesi beklenen diğer bulgular arasında yer alır (112, 113). Lenfositik atipi görülmesi beklenmez, lenfositik atipi izlenmesi lenfomatoid papülozis veya diğer kutanöz T hücreli lenfoma olasılığını artırır (45, 97).

PLEVA ve PLK'nin bulgularını ayrı ayrı inceleyecek olursak; PLEVA'nın epidermisi ilgilendiren histopatolojik bulguları arasında fokal veya yaygın parakeratoz, spongiyoz, diskeratoz, bazal tabakada nekrotik keratinositler ve vakuolizasyon, yer yer intraepidermal vezikül formasyonu yer alır (Resim 2.2.3.) (114-116). Dermiste izlenen

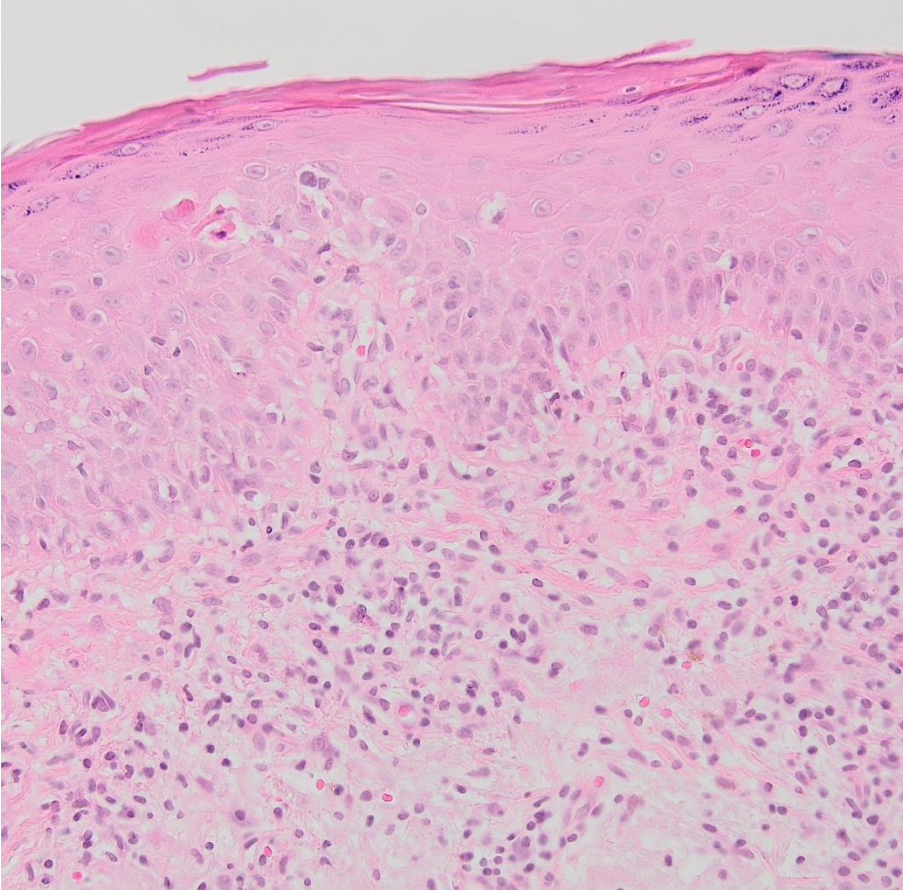
histopatolojik bulgular arasında ise ödem, eritrosit ekstravazasyonu, derin retiküler dermis içine uzanan, perivasküler orta şiddette lenfohistiyoitik infiltrat, subepidermal vezikül formasyonudur (114-116). PLK'nin histopatolojisinde PLEVA'da olduğu gibi fokal parakeratoz, orta derece akantoz, fokal spongiyoz, az sayıda nekrotik keratinosit, minimal bazal tabaka vaküoler dejenerasyonu, eritrosit ekstravazasyonu ve hafif süperfisyel lenfositik infiltrat izlenebilmektedir (Resim 2.2.4.) (7, 96, 115, 116).

**Resim 2.2.3:** PLEVA'nın histopatolojik bulguları: parakeratoz, akantoz, spongiyoz, çok sayıda nekrotik keratinosit, eritrosit ekstravazasyonu ve damar duvarına uzanabilen lenfositik reaksiyon (H.E. x200).



**Resim 2.2.4:** PLK'nin histopatolojik bulguları: akantoz, lenfosit ekzositozu, parakeratoz, papiller dermiste süperfisyel perivasküler/ interstiyel mononükleer infiltrat, vaküoler değişiklikler, az sayıda nekrotik keratinosit ve eritrosit ekstravazasyonu (H.E. x200).





PLEVA ve PLK'nin immünotopatolojik özelliklerine baktığımızda epidermis ve dermisteki inflamatuvar infiltratın dominant hücresi T lenfositleridir, T lenfositlerinin yanında makrofajlar ve CD1a pozitif epidermal dendritik hücreler de yer almaktadır (7, 115). Çalışmaların çoğunda PLEVA lezyonlarında CD8+ T lenfositlerin, PLK de ise CD4+ T lenfositlerin hakim olduğu gösterilmiştir (112, 116).

### 2.2.5. Ayırıcı Tanı

PL'nin ayırıcı tanısında pek çok deri hastalığı yer alabilir, bu nedenle detaylı anamnez, dermatolojik muayene ve klinikopatolojik korelasyon PLEVA veya PLK tanısının konmasında önemli bir yere sahiptir. PLEVA ayırıcı tanısında: lenfomatoid papülozis, suçiçeği, enteroviral ekzantemler, böcek ısırığı, eritema multiforme, lökositoklastik vaskülit, dermatitis herpetiformis, folikülit ve likenoid ilaç döküntüleri yer alır. Guttat psöriazis, küçük plak parapsöriazis, liken planus, sekonder sifiliz, likenoid ilaç reaksiyonu, lenfomatoid papülozis, papüler pruritik dermatit, pitriyazis rozea ve pitriyazis alba ise PLK'nin ayırıcı tanısına girer.

### 2.2.6. Tedavi ve Prognoz

PL tedavisi ile ilgili prospektif kontrollü çalışmalar mevcut değildir; literatürde kontrollü olmayan vaka serileri, vaka raporları şeklinde ve anedoktal olarak bildirilen terapötik yaklaşımlar mevcuttur. Kullanılan tedavi modaliteleri arasında topikal kortikosteroidler, oral antibiyotikler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, minosiklin, tetrasiklin), fototerapi, metotreksat ve siklosporin gibi sistemik immünosüpresanlar yer alır (35, 86, 117). Bu tedavi ajanları dışında intravenöz immünoglobulin ve infliksimab gibi ajanlar da refrakter, ağır, sistemik tutulumun gözleendiği vakalarda kullanılabilir (118).

Topikal kortikosteroidler PL tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilirler, fakat sistemik emilim riski dolayısıyla yan etki oluşumu gözlenebileceğinden çok yaygın vakalarda sistemik antibiyotik seçenekleri veya fototerapi ile kombine edilerek kullanılırlar. Mallipeddi ve Evans, 8 yıllık refrakter PLK öyküsü olan 41 yaşındaki hastada günde 2 kez kullanılan topikal %0,1 takrolimus ile 2 hafta içinde elde edilen tedavi başarısını bildirmiştir (119).

PL tedavisi için en çok tercih edilen antibiyotiklerin başıdan eritromisin, azitromisin ve klaritromisin gelir. Oral eritromisin için günlük doz 30-50 mg/kg'dir (86). Evans ve arkadaşları tarafından 124 PL tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada hastalığın 5 ile 7 yaşları arasında pik yaptığı, PL başlangıcından önce geçirilen en sık enfeksiyonun üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu, daha az oranda da suçiçeği, viral gastroenterit, streptokoksal farenjit, EBV, Roseola infantum görüldüğü ortaya konmuştur (86). PLK için ortalama hastalık süresi 20 ay iken, PLEVA için 18 ay olarak bildirilmiş olup; hastaların %74,2'sinde diffüz lezyon dağılımı izlenmişken geri kalan % 25,8'inde ise periferik veya santral dağılım izlenmiştir (86). Hastaların %79,7'sine eritromisin estolat veya etilsüksinat verilmiş olup, bu tedavi verilen hastaların %66,6'sında en azından parsiyel cevap gözlenmiştir (86). Prognoza bakıldığında ise 124 hastanın 80'inde (%74,2) rekürrens gözlenmiştir. Hapa ve arkadaşları tarafından yapılan ve PL tedavisinde oral eritromisin etkinliğinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada ise yaş aralığı 2 ile 14 arasında değişen PL tanılı, 14 erkek 10 kız hasta ele alınmış (117). 30-50 mg/kg/gün oral eritromisin bölünmüş dozlarda 1-4 ay süreyle verilmiş; 1. ayda tedaviye iyi cevap oranı: %64; 2. ayda tedaviye iyi cevap oranı: %73; 3. ayda tedaviye iyi cevap oranı: %83 olarak değerlendirilmiştir (117). Bu çalışmanın sonucunda oral eritromisinin PL tanılı çocuk hastalarda kullanılabilen etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu ve tedavi süresinin en az 3 ay olması gerektiği

vurgulanmıştır. Ogrum ve arkadaşları azitromisin haftada 3 kez 500 mg/gün şeklinde kullanımı sonrası tedavinin 3. siklusunda PL lezyonlarında dramatik iyileşmenin izlendiği bir olgu bildirmiştir (120).

Darband UVB ve PUVA, PL tedavisinde özellikle yaygın lezyonları olan hastalarda kullanılan etkili bir tedavi seçenekleridir. Haftada 3-5 kez olacak şekilde başlanan fototerapi seanslarında PUVA için verilen total enerji miktarı  $10 \text{ j/cm}^2$  ile  $370,5 \text{ j/cm}^2$  arasında değişmektedir (121). Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada onkogenetik ve tümör süpresör genler olan c-myc, bcl-2, p53 ve PCNA proteinlerinin ekspresyonlarında PUVA tedavisi sonrası azalma izlenmiştir (122). Evans arkadaşları tarafından darband UVB tedavisinin PL'deki etkinliğinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, ortalama yaşları 34 olan 14 erkek, 11 kadın hasta ele alınmış (123). Ortalama hastalık süresinin 24 ay (aralık: 2-192 ay), tedavi yanıtı gözlemlenene kadar uygulanan ortalama NB-UVB seans sayısının 25 seans (aralık: 9-77 seans) ve ortalama kümülatif dozun  $15 \text{ J/cm}^2$  olduğu belirlenmiş (123). Tam yanıt hastaların %48'inde, parsiyel yanıt hastaların %44'ünde izlenirken yanıt gözlenmeyen hasta oranı %8 olarak saptanmış (123). Bu çalışma ile pitriyazis likenoides tedavisinde NB-UVB etkili ve iyi tolere edilebilen bir seçenek olduğu vurgulanmıştır. PL tedavisinde darband UVB, genişband UVB ve PUVA etkinliğinin karşılaştırıldığı bir derlemede ise darband UVB'nin en düşük hastalık rekürrens oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve fototerapinin hem etkinlik hem de güvenlik profili nedeni ile ümit verici bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (124). Yine Brazzelli ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ortalama yaşı 10,4 olarak belirlenen PL hastalarında darband UVB tedavisi uygulanmış; ortalama yanıt alınan seans sayısı 21, ortalama tedavi süresi 4 ay olarak belirlenmiş ve 6. ayda hastaların hepsi remisyonda kabul edilmiş (125). Topikal kortikosteroid, sistemik antibiyotik ve fototerapi tedavilerine yanıt alınamayan olgularda metotreksat, asitretilin, dapson, intravenöz immünoglobulin ve infliksimab gibi seçeneklerin denenebileceği bildirilmiştir (7).

PL tekrarlayıcı bir seyir gösterebilen kronik bir deri hastalığıdır. Fakat nadir olarak da olsa malign transformasyon izlenen vakalar bildirildiği için uzun dönem takip gerekir. Literatürde yıllar içinde PL'den MF'e progresyon gösteren vakalar veya MF ile birliktelik gösteren vakalar bildirilmiştir (126, 127). Zaaroura ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada PL tanılı 58 hastanın 3'ünde 3 ile 11 yıllık bir dönem arasında %5,2 oranında MF'e dönüşüm bildirilmiş ve MF'e dönüşüm açısından uyarıcı

özelliklerin uzamış klinik hastalık süresi, geniş yama veya plakların ortaya çıkışı, artmış lenfositik nükleer atipi, apoptotik keratinositlerin azalması, CD7+ ve CD8+ lenfositlerin azalması ve klonal TCR varlığı olduğu vurgulanmıştır (99). 1946-2015 yılları arasında Medline ve Embase kullanılarak yapılan elektronik araştırmada PLK (n=14, %38), PLEVA (n=2, %5), parapsöriazis ve dermatit tanılı 37 hasta ele alınmış; kütanöz T hücreli lenfoma gelişimi öncesi ortalama hastalık süresi 8 yıl olarak belirlenmiş (128). Hastaların %43'ünde 18 yaş öncesinde lenfoma geliştiği, %86'sında ise lezyonların dağılımı ve morfolojisinde değişim gözlemlendiği saptanmıştır (128).

Sonuç olarak, PL ortalama süresi 1-1,5 yıl olarak değişen, benign, kronik bir hastalıktır. Fakat hastalarda deri lenfomasına dönüşüm izlenebildiğinden yakın takip gereklidir. Lezyon morfolojisinde değişim olması halinde (geniş yama ve plakların ortaya çıkması) ve uzamış hastalık süresinde malignite ekartasyonu açısından biyopsi alınmalıdır.

## **2.3. İnflamazom**

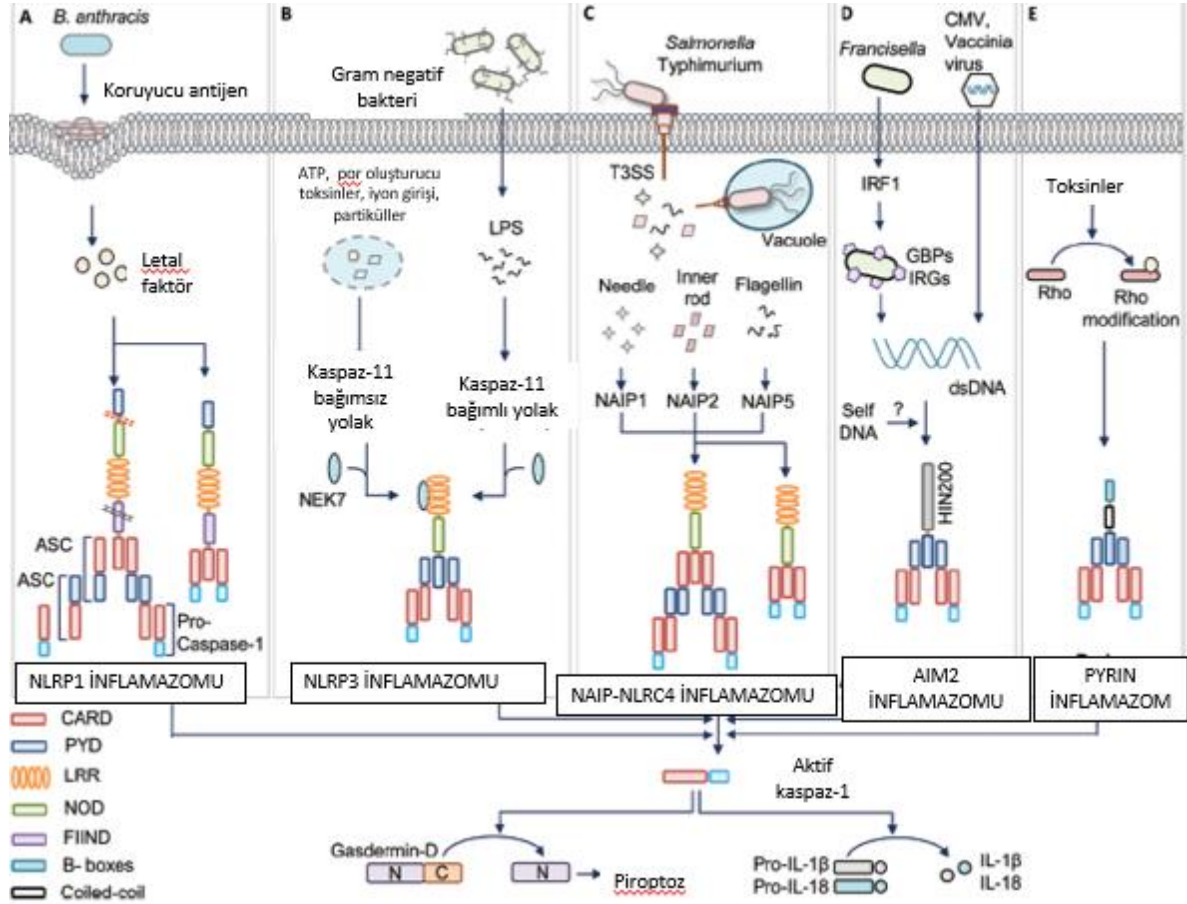
### **2.3.1. Doğal İmmün Sistem ve İnflamazom**

Doğal immün sistem patojenlere karşı vücudun ilk savunma sistemini oluşturur. Edinsel immün sistem devreye girmeden önce çeşitli mikroorganizmalara karşı hızlı ve etkili bir savunma yanıtı oluşturur. Aynı zamanda edinsel immün sistemin en etkin biçimde işlevini yerine getirmesini sağlar (129). Doğal immün sistemin ana elemanları arasında kompleman sistemi, monosit/makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, nötrofiller, fiziksel bariyerler ve antimikrobiyal peptitler yer alır (130). Çeşitli mikroorganizmalara ait yapısal birimleri tanıyan ve hücre yüzeyinde, endozomal membranda, sitoplazmada bulunan patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığı ile doğal immün sistem aktivasyonuna yol açacak ligandların tanınması sağlanır (129). Patern tanıma reseptörlerinin bir grubunu oluşturan TLR'ler ekstraselüler ligandları tanırken; NLR, ALR ve RIG-I (retinoik asit indüklenebilir gen 1) benzeri reseptörler ise sitoplazmada görev alarak çeşitli mikroorganizmalara ait yapıları ve tehlike sinyallerini tanırlar (130). İnflamazom adı verilen multi-protein kompleksi oluşturabilen reseptörler NLR'ler ve ALR'lerdir (12). İnflamazom aktivasyonu sonucu piroptoz denilen proinflamatuvar hücre ölümü gerçekleşir.

İnflamazom, sistein proteaz kaspaz-1'i aktive ederek pro-IL-1 $\beta$ 'dan IL-1 $\beta$  ve pro-IL-18'den IL-18 oluşmasını sağlayan multimerik bir protein kompleksidir (12). Bu

protein kompleksi reseptör, adaptör, çeşitli ligand veya aktivatörler için spesifisite gösteren efektör proteinden oluşur (11, 12). İnflamazom oluşturabilen patern tanıma reseptörleri arasında NLRP1, NLRP3, AIM-2, NLRC4 yer almaktadır (131, 132). Bu yapılar flagellin, muramil dipeptid, basillus antraksın letal toksini, dsDNA gibi patojene ait moleküler paternler veya metabolik stres, reaktif oksijen türevleri, artmış glikoz düzeyleri gibi non-mikrobiyal stimulanlar ile aktive olurlar (133, 134). Spesifik olarak NLRP1 muramil dipeptid ve Bacillus anthracis letal toksini ile; NLRP3 çok çeşitli PAMP ve DAMP molekülleri ile; AIM2 dsDNA ile; NAIP-NLRC4 Salmonella typhimurium'a ait patojen ilişkili proteinler ile aktif hale gelir (Şekil 2.3.1.) (11). Belirtilen bu algaçlar dışında insan NLRP2, NLRP7, pyrin ve IFI-16 (gamma-interferon-inducible protein 16) proteinlerinin de kaspaz-1'i aktifleyebildiği gösterilmiştir (131). İnflamazom algaçları, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain) denilen bir adaptör protein aracılığı ile pro-kaspaz 1 ile etkileşerek inflamatuvar sitokinlerin salınımına katkıda bulunurlar (12, 135). Güçlü bir pro-inflamatuvar sitokin olan IL-1 $\beta$ , hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, hücre göçünü kolaylaştırır; siklooksijenaz-2, indüklenbilir nitrik oksit sentaz, prostaglandin E2, nitrik oksit, platelet aktive edici faktör düzeyini artırır (136). Ayrıca IL-6, tümör nekrozis faktör alfa, Th17 oluşumunu da indükleyerek ateş, vazodilatasyon, hipotansiyon ve ağrı gibi sistemik etkilerin de oluşmasına yol açar (136). İnflamazom patojenlere karşı savunmada doğal immünitinin bir parçası olması yanı sıra aynı zamanda otoinflamatuvar hastalıkların, nörodejeneratif hastalıkların ve metabolik hastalıkların patogenezinde de rol oynamaktadır.

**Şekil 2.3.1. İnflamazom Algaç Aktivasyonları:** *Bacillus anthracis* letal faktörü NRLP1'i (A), çeşitli PAMP ve DAMP molekülleri NLRP3'ü (B), *Salmonella typhimurium*'a ait patojen ilişkili proteinler NAIP-NLRC4'ü (C), CMV, Vaksinya gibi DNA virüslerine ait DNA ve *Francisella* gibi intraselüler bakteri DNA'ları AIM2'yi (D), Rho inaktive edici toksinler pyrin inflamazomunu aktive ederler (11).



### 2.3.2. NLRP1 İnflamazomu

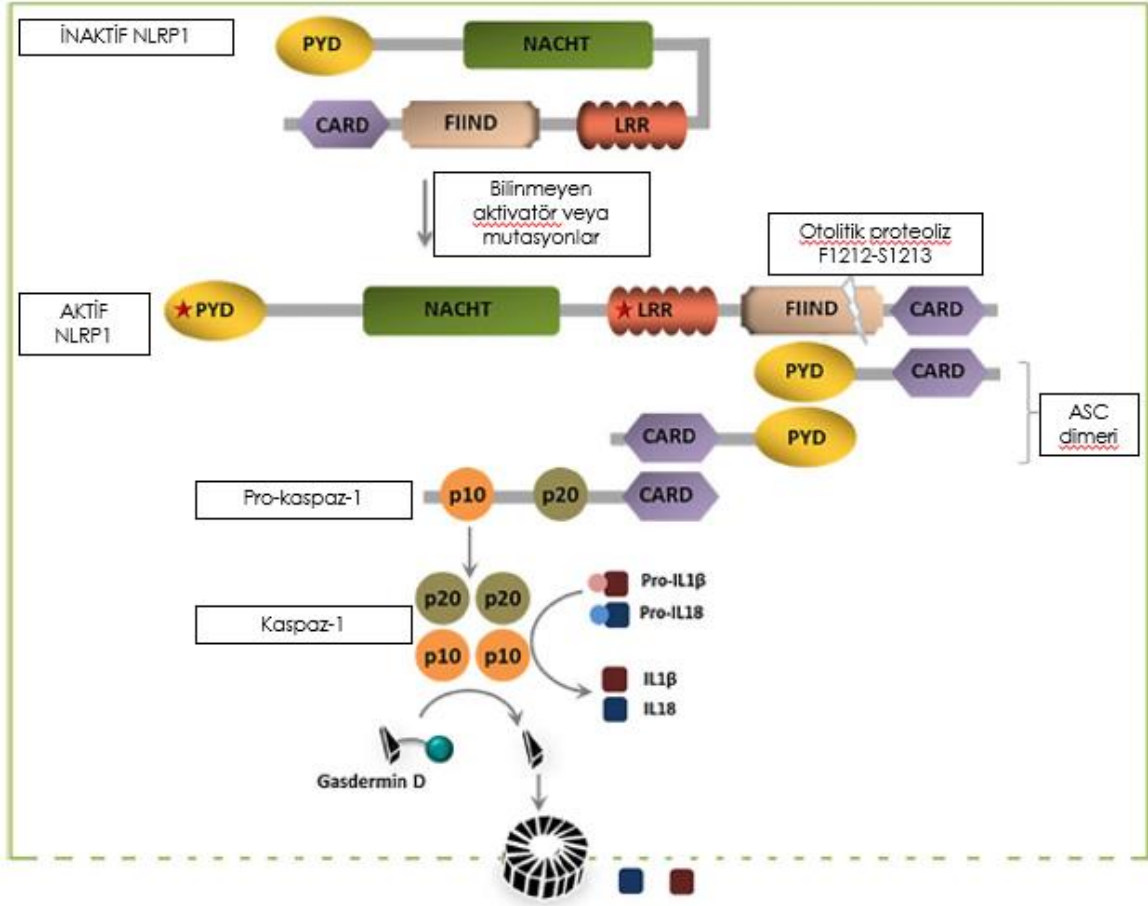
NLRP1, inflamazom kompleksini oluşturduğu gösterilen ilk NLR alt tipidir (137). İnsan NLRP1 proteininin yapısında NACHT nükleotid bağlayıcı alan (NBD), N-terminal pyrin alanı (PYD), lösinden zengin tekrarlayıcı alan (LRR), FIIND (function to find) alanı ve CARD bölgesi bulunur (137). NLRP1, yapısındaki CARD bölgesi aracılığı ile ASC ile etkileşime girer ve proteolitik fonksiyonları aktive eder (138). Diğer inflamazom algaçlarının aksine yapısından CARD bölgesi bulunduğu için NLRP1, ASC'ye ihtiyaç duymadan kaspaz-1'i doğrudan aktive edebilir (138, 139). NLRP1'in aktive olması için protein-protein interaksyonu dışında FIIND alanı için otoproteolitik bir sürecin başlatılması da gereklidir (139). UVB, insan keratinositlerinde

NLRP1 aktivasyonuna neden olurken, fibroblastlarda bu aktivasyon gerçekleşmez; bunun yanı sıra *Basillus anthracis* letal faktörünün kemirgenlerde NLRP1 aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (140, 141). Bu aktivatörler ve yakın zamanda tanımlanan PYD veya LRR mutasyonları, FIIND'deki Phe1212 ve Ser1213 (F1212-S1213) alanları arasında otolitik proteolize yol açar (133). Herhangi bir uyarının olmadığı bir durumda, PYD alanı NLRP1'i otoinhibe durumda tutar. NLRP1 otolitik proteolize uğradıktan sonra oluşan ürün ASC ile CARD-CARD alanı interaksyonları ile etkileşir (Şekil 2.3.2.) (133). Bu etkileşim pro-kaspaz1'in kaspaz1'e dönüşümüne ve IL-18 ile IL-1 $\beta$ 'nin proteolitik matürasyonuna, inflamatuvar sitokinleri salınımına yol açar (11, 139). Kaspaz-1 aktivasyonu membran üzerinde por oluşturuucu bir protein olan Gasdermin D'nin yarıklanması ile piroptoz adı verilen inflamatuvar hücre ölümüne ve ekstraselüler alanda pro-inflamatuvar sitokin salınımına yol açarak kaskadı genişletir (Şekil 2.3.2.) (130, 133, 135).

### 2.3.3. NLRP3 İnflamazomu

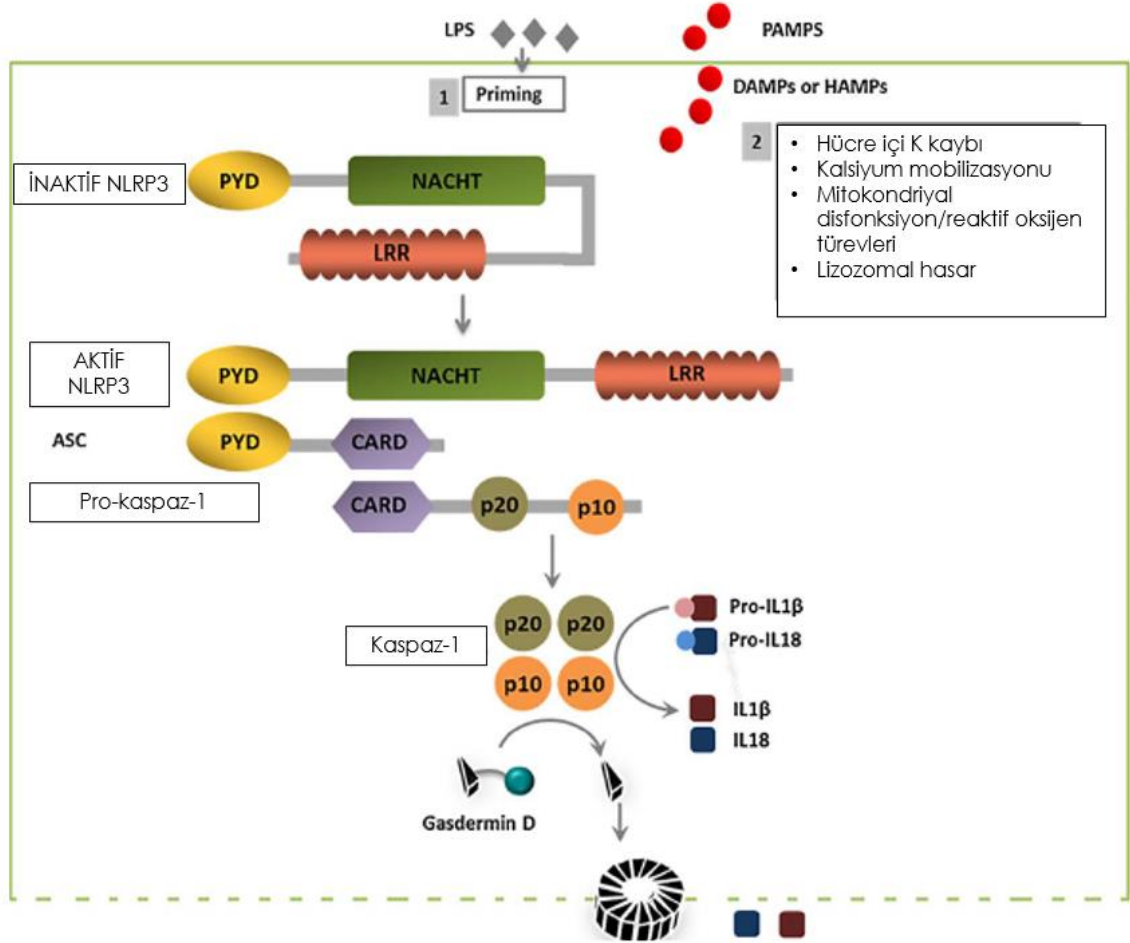
NLRP3, NLR ailesi üyelerinden en iyi karakterize edilmiş inflamazom komponentidir. NLRP3 yapısından bulunan N-terminal PYD bölgesi, ASC ile etkileşimi sağlarken, santral NACHT alanı oto-oligomerizasyon için gereklidir (133). Çeşitli patojen ve tehlike ile ilişkili sinyalleri tanıyan alan ise C-terminal LRR bölgesidir (133). NLRP3'ün keratinize epitel hücrelerinde zayıf olarak eksprese edildiği gösterilmişken (142), temel olarak inflamatuvar stimulus ile indüklenen myeloid ve monositik kökenli hücrelerde eksprese edildiği ortaya konmuştur (143). NLRP3 doku hasarının habercisi olan pek çok endojen molekül tarafından aktive olabilmektedir; bu aktivatörler arasında oksidize olmuş mitokondriyal DNA, hücre içi potasyum kaybı, lizosomal destabilizasyon, ekstraselüler ATP ve intraselüler kalsiyum düzeyleri yer almaktadır (144-149). Bakteriyel kökenli lipopolisakkaritler TLR4 üzerinden NLRP3 ve IL-1 $\beta$ 'nin transkripsiyonel aktivasyonunu sağlar (150). Bunun yanı sıra DAMP ve PAMP molekülleri NLRP3 oligomerizasyonuna yol açar. NLRP3 PYD bölgesi ile ASC ile etkileşime girer ve pro-kaspaz-1 ve ASC'nin CARD bölgeleri etkileşimi sonucunda da pro-kaspaz-1 inflamazom kompleksi içine katılır (Şekil 2.3.3.) (133, 145). Prokaspaz-1 aktivasyonu sonucunda kaspaz-1 oluşur; kaspaz-1 IL-1 $\beta$  ve IL-18 salınımına yol açar (Şekil 2.3.3.) (10). NLRP1 aktivasyonu sonuçlarına benzer şekilde, membranda por açılmasını sağlayan Gasdermin D yarıklanması ile pro-inflamatuvar sitokin ekstraselüler alana salınımı ve piroptozis indüklenir (10, 133, 151).

Şekil 2.3.2: NLRP1 Aktivasyonu (133).



Şekil 2.3.3: NLRP3 Aktivasyonu (133)





### 2.3.4. NAIP/NLRC4, AIM2 ve Pyrin İnflamazomu

NLRC4, apoptotik proteaz aktive edici faktör-1'e (APAF1) yapısal olarak benzerlik gösterir (11). Fare NLRC4'ü, bakteriyel flagellin ile aktive olarak inflamazom kompleksi kaskadını başlatır, NLRC4 aynı zamanda bakterilerinin iç basil proteinleri ve tip 3 sekresyon sistemlerinin iğne proteinleri ile de aktive hale gelebilmektedir (152-154). NLRP3'e benzer şekilde bakteriyel ligandlar direkt olarak NLRC4 ile etkileşmez. NLRC4 inflamazom kaskadının başında NAIP (NOD benzeri reseptör ailesi apoptoz inhibe edici protein) adı verilen algaçların patojen ligandlarına direk olarak bağlanarak görev yaptığı gösterilmiştir (155). Flagellin NAIP5 ve NAPI6; basil proteinleri ve tip 3 sekresyon sistemi iğne proteinleri NAIP1 ve NAIP2 tarafından tanınmaktadır (155). İnsanlarda ise tek tip NAIP proteini bulunmakta olup sadece bakteri tip 3 sekresyon sistemi iğne proteinleri tarafında aktive olabilmektedir (152). NLRC4'ün CARD bölgesi ASC proteinine gereksinim duymaksızın kaspaz-1'in CARD bölgesiyle etkileşime

girebilmekte ve kaspaz-1 aktivasyonu ile piroptozise, IL-18 ve IL-1 $\beta$  üretimine yol açabilmektedir (11). Fakat NLRC4 inflamazom kompleksi içine ASC'nin dahil olması inflamatuvar sitokin üretimini artırır (11).

AIM2 ise dsDNA'yı tanıyan sitozolik bir inflamazom algacıdır ve kaspaz-1 aktivasyonunu sağlayacak olan inflamazom kompleksinin oluşmasında görev alır (156, 157). Patojenlere ve konağın kendisine ait dsDNA'nın NLR sinyal yolağından bağımsız olarak ASC ilişkili kaspaz-1 aktivasyonu yapabildiğinin gösterilmesi AIM2'nin keşfi ile sonuçlanmıştır (158). AIM2, PYD ve HIN200 (200 aminoasit tekrarlı, hematopoetik interferon indüklenebilir nükleer protein) bölgesi içerir (11). HIN bölgesi dsDNA'ya bağlanır ve PYD bölgesi ile inflamazom kompleksini oluşturmak üzere ASC ile etkileşim kurar (156, 159, 160). Vaksinya ve CMV gibi DNA virüsleri, Fransisella, Brusella, Mycobacterium tuberculosis gibi intraselüler bakteriler AIM2 inflamazomunu aktive eder ayrıca intraselüler bakteri infeksiyonlarında düzeyi artan tip 1 interferon gama da AIM2 aktivasyonunun sağlanmasına katkıda bulunur (156, 158, 161, 162). Psöriazis ve sistemik lupus eritematozus AIM2'nin artmış ekspresyon düzeyleri gösterdiği bildirilmiştir (163-165).

Pyrin inflamazomunda meydana gelen mutasyonlar Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkilidir (166). Her ne kadar ilk olarak pyrin inflamazomun negatif regülatörü olarak gösterilmiş olsa da, daha sonra yapılan çalışmalar ile Ailevi Akdeniz Ateşinin pyrin kodlayıcı gen olan MEFV geninde meydana gelen fonksiyon kazanım mutasyonu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (167). İnsan pyrin molekülü, bir PYD, iki B kutu bölgesi, bir helezonlaşmış sarmal ve B 30.2 olarak adlandırılan bir ekstra C-terminal alanından oluşmuştur (167, 168). Pyrin inflamazomu Burkholderia cenocepacia'nın tip 6 sekresyon sistemi, Clostridium Difficile ve Vibrio parahemolyticus'un Rho-modifiye edici toksinleri ile de indüklenebilir (169, 170).

### **2.3.5.İnflamazom Aktivasyonu, Piroptoz, İnterlökin-1 Ailesi Sitokinlerinin Regülasyonu ve Etkileri**

IL-1 ailesi sitokin üyeleri hücreler tarafından sitozolik, inaktive haldeki proformları şeklinde eksprese edilir; aktif hale gelmeleri ve salınmaları için inflamatuvar kaspazlar tarafından yarıklanmaları gerekmektedir (10). İnflamazom yapıları aracılığı ile IL-1 $\beta$ , IL-18 ve IL-37'nin aktif hale gelmesi ve sekresyonu

gerçekleşir. İnflamazom aktivasyonu sonucunda indüklenen piroptoz da IL-1 $\alpha$  salınımını artırır ve inflamatuvar kaskadı büyütür (10, 168).

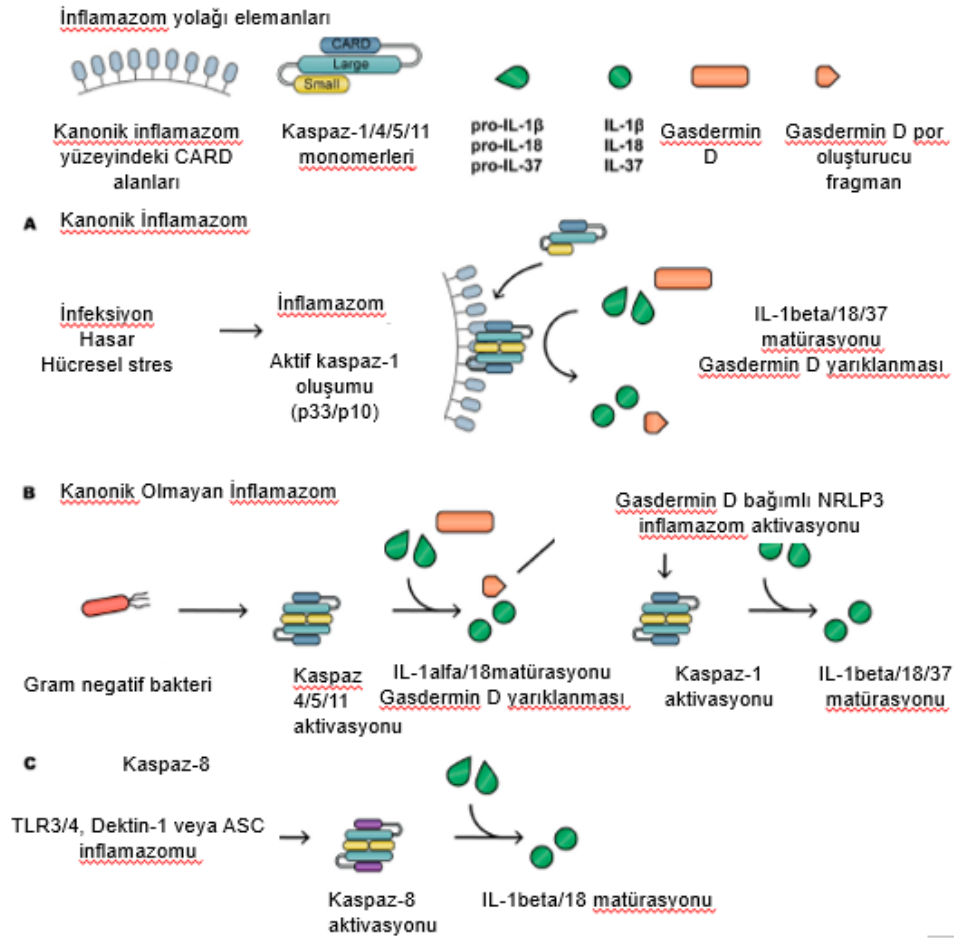
Piroptoz programlı litik hücre ölümünün inflamatuvar formudur, sıklıkla intraselüler bakterilerle infekte olmuş hücrelerde gözlenir ve antimikrobiyal cevabın bir parçasını oluşturur (171, 172). Piroptoz ile bakteri, virüs, mantar, protozoa gibi patojenlere karşı immün yanıt oluşturulur ve bu patojenleri replikasyon alanları ortadan kaldırılmaya çalışılır (171, 173). Piroptoz daha önceki bölümlerde bahsedilen NLRP1, NLRP3, NLRC4 ve AIM2 gibi inflamazom algaçlarının aktivasyonu sonucu indüklenen kaspaz 1 ile başlatılabileceği gibi, insanlarda ayrıca kaspaz 3, 4 ve 5 ile de başlatılabilmektedir (174). Piroptoz sırasında hücre şişmesi, lizisi ve por formasyonu, membranda blebleşme, DNA fragmentasyonu, Gasdermin D, kaspaz 1/3 aktivasyonu ve belirgin bir inflamasyon izlenir (175-177). Tüm bu morfolojik değişikliklere rağmen hücre nükleusu intakt kalır. NLRP1, NLRP3, AIM2 ve pyrin inflamazomları ile aktiflenen kaspaz-1 sitozolik gasdermin D'yi yarıklar ve N-terminal bölge gasdermin D ile C-terminal bölge gasdermin D oluşur (172). Gasdermin D, hücre membranı üzerinde transmembran porlar oluşturur ve bu porlar IL-1  $\beta$  ve IL-18 sekresyonuna, sitozolik içeriğin ekstraselüler alana sızmasına, hücre içi iyonik gradyentin bozulmasına böylelikle hücre şişmesine ve lizisine yol açar (172, 177).

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  immünitede önemli yeri olan IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olan güçlü proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-1 sitokin ailesinin diğer üyeleri arasında IL-1Ra (interlökin-1 reseptör antagonisti), IL-33, IL-18, IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$ , IL-37, IL-38 ve IL-36Ra yer alır (178). IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  akut infeksiyon ve pek çok inflamatuvar hastalığın seyrinde yüksek miktarlarda üretilir, romatoid artrit, tip 2 diyabetes mellitus, osteoartrit ve gut gibi hastalıkların etyopatogenezinde rol oynar (10, 179). Aynı zamanda herediter otoinflamatuvar hastalıklardan olan ailevi akdeniz ateşinin, kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendromların ve TNF-alfa reseptörü ile ilişkili periyodik sendromun patogenezinde yüksek IL-1 düzeyleri rol oynar (168, 179, 180). IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  hücre yüzey reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterirler, lokal inflamasyon bölgesinde etki oluşturmalarının yanında sistemik etkilere de yol açarlar. Ateş, anjiyogenez, hematopoez, vazodilatasyon, akut faz yüksekliği, lökosit kemotaksisi/ekstravazasyonu, lenfosit aktivasyonu ve antikor sentezi gibi inflamasyonu güçlendirici etkilere sahiptirler (181).(182). IL-1 $\alpha$  epitelyal hücreler, endotelial hücreler, keratinositler, fibroblastlar ve hepatositler tarafından eksprese edilirken, IL-1 $\beta$  ise daha çok myeloid hücreler tarafından üretilirler (182, 183). IL-18 ise keratinositlerde ve myeloid

hücrelerde eksprese edilir ve heteromerik bir reseptör ile sinyal iletimini sağlar (10). IL-12 ile kooperasyon içinde işlev görerek, Th hücrelerden ve NK hücrelerinden interferon gama salınmasını sağlar böylelikle Th1 yönünde farklılaşmayı, antijen sunumunu ve NK hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak patojenlere karşı immün yanıtı güçlendirir (184, 185). Bu etkilerinin dışında adezyon moleküllerinin sayısını, nitrik oksit sentezini ve kemokin üretimini artırma gibi etkilere de sahiptir. Pro-inflamatuvar özelliklerinin olmasının yanı sıra, IL-18'in homeostazi sağlayıcı özellikleri olduğu da gösterilmiştir, IL-18 eksikliğinde kolit, obezite ve insülin rezistansı gözlenmesi bu özelliğini destekler niteliktedir (186, 187). Romatolojik hastalıklardan sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit; nörolojik hastalıklardan multipl skleroz ve gastrointestinal sistem hastalıklardan inflamatuvar barsak hastalığının etyopatogenezinde IL-18'in rol oynadığı gösterilmiştir (180, 185). IL-37 ise IL-18 ve IL-1'in aksine anti-inflamatuvar etki göstermektedir, monositlerde, keratinositlerde, lenfositlerde, epitelyal hücrelerde eksprese edilir (188). Nükleusa transloke olarak inflamatuvar medyatörlerinin ekspresyonunu azaltır (188).

NLRP1, NLRP3, AIM2, NLRC4 ve pyrin algaçları ile tetiklenen kanonik inflamazom yolağı dışında, kanonik olmayan inflamazom yolakları ile de IL-1 ailesi sitokinlerinin aktivasyonu gerçekleşebilir (189). Kanonik olmayan inflamazom yolağında, sitozolik bakteriyel lipopolisakkaritler insanlarda kaspaz-4 ve kaspaz-5'i; farelerde ise kaspaz-11'i aktifler; gasdermin D porlarının oluşumu sağlar (Şekil 2.3.4.) (10, 190). Kaspaz-5 ve kaspaz-11 IL-1 $\alpha$ 'yı yarıklarken, kaspaz-4 ve kaspaz-11 ise IL-18'i yarıklar ve aktivasyonunu sağlar (191). IL-1 $\alpha$  ve IL-18 artışı gasdermin D bağımlı NLRP3 inflamazom aktivasyonunu sağlayarak kaspaz-1 aracılığı ile IL-1 $\beta$ , IL-18 ve IL-37 salınmasına neden olur (Şekil 2.3.4.) (168, 190). Bu yolağın dışında TLR-3/4 aktivasyonu ve ASC inflamazomları kaspaz-8'i aktifleyerek IL-1 $\beta$  ve IL-18 matürasyonu ve aktivasyonuna yol açar (10, 180, 182).

**Şekil 2.3.4:** IL-1 sitokin ailesinin kanonik, kanonik-olmayan inflamazom ve kaspaz-8 ile aktiflenmesi (10)



### 2.3.6. İnflamazom ile İlişkili Otoinflamatuvar Hastalıklar

Otoinflamatuvar deri hastalıkları, kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendrom ve ailevi Akdeniz ateşi gibi multisistem tutulumu ile giden heterojen bir grup hastalığı kapsayan sendromik hastalıklardır. IL-1 sitokin yüksekliği ile karakterize olan otoinflamatuvar deri hastalıklarında IL-1'i hedef alan terapötik ajanların kullanımı ile önemli tedavi başarıları elde edilmiştir (168). Her ne kadar inflamazomlar IL-1 sitokinlerinin regülasyonu ve aktivasyonu için major sinyal yolağını oluştursalar da, daha önce de bahsedilen şekilde inflamazomlardan bağımsız kompleks yollar aracılığıyla da IL-1 aktivasyonu gerçekleşebilir (10, 182). Otoinflamatuvar sendromlar epizodik inflamasyon atakları ile karakterizedir; bu inflamazom atakları sırasında ateş yüksekliği, karın ağrısı, halsizlik, eklem ağrısı, ürtikeryal plaklar, erizipel benzeri döküntü gibi polimorfik deri lezyonları görülmektedir. Otoinflamatuvar sendromlarda antijen spesifik T hücreleri veya yüksek antikor düzeyleri izlenmez (192). Savic ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede otoinflamatuvar hastalıklar 6 kategoride

sınıflandırılmıştır (193). IL-1 $\beta$  aktivasyon bozuklukları (inflamazomopatiler), aktinopatiler, interferonopatiler, nükleer faktör kappa B disregülasyonu ile ilişkili sendromlar, proteinlerin yanlış katlanması ve endoplazmik retikulumda oluşan stres ile ilişkili sendromlar bu kategorileri oluşturmaktadır (193). IL-1 $\beta$  aktivasyon bozukluğu ile karakterize inflamazomopatiler arasında ailevi Akdeniz ateşi, piyojenik artrit-piyoderma gangrenosum-akne sendromu, sinovit-akne-püstüloz-hiperostoz-osteit sendromu, Majeed sendromu, hiperimmünglobulin-D sendromu, rekürren hidatiform mol sendromu, IL-1Ra eksikliği sendromu, Schnitzler sendromu, gut/psödogut, fibrozan hastalıklar ve kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendromlardan familyal soğuk otoinflamatuvar sendromu, Muckle-Wells sendromu, neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık yer almaktadır (192, 193). Nükleer faktör kappa B aktivasyonunun neden olduğu otoinflamatuvar hastalıklara Crohn hastalığı, Blau sendromu örnek verilebilirken; doğal immün sisteme ait proteinlerin yanlış katlanma bozukluklarına TNF-alfa ile ilişkili periyodik sendrom ve spondiloartropatiler örnek verilebilir (192, 193). Atipik hemolitik üremik sendrom kompleman bozuklukları kategorisinde sınıflandırılırken; familyal hemofagositik lenfositosis, Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu ve Hermansky-Pudlak sendromu ise makrofaj aktivasyon bozuklukları içerisinde sınıflandırılır (192).

Kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendromlardan familyal soğuk otoinflamatuvar sendromu, Muckle-Wells sendromu ve neonatal başlangıçlı multisistemik otoinflamatuvar sendrom ateş, yorgunluk, polimorfik nitelikte döküntü ve sistemik inflamasyon bulguları ile seyreden hastalıklardır (194). Bu üç otoinflamatuvar hastalıkta NLRP3 (eski adıyla kriyopyrin veya NALP3) mutasyonu izlenir ve otozomal dominant olarak kalıtılırlar (195-197). NLRP3'ün NOD bölgesini kodlayan ekzon 3'te görülen 175'ten fazla farklı sekans varyantları kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendrom fenotipi ile ilişkilendirilmiştir (194). NLRP3 gen bölgesinde izlenen 90'ı aşkın heterozigot mutasyon, kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendrom kliniğine yol açmaktadır (194). En hafif form olan familyal soğuk otoinflamatuvar sendromunda soğuk maruziyeti ile tetiklenen ürtiker atakları, ateş, yorgunluk ve miyalji izlenir (198). Muckle-Wells sendromunda ise sıcak veya soğuk maruziyeti ile 12-36 saat içerisinde tetiklenen ataklar izlenir; ateş, üveit, osteit, ürtikeryal döküntü, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği izlenebilir (194, 199). Orta çocukluk çağında başlama eğilimindedir; amiloidoz, nefropati ve sağırılık gözlemlenebilecek

komplifikasyonlar arasında yer alır. Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık ise kriyopyrinopatiler arasında en şiddetli klinik tablo ile kendi gösterir. Frontal belirginleşme, hipertelorizm, basık burun kökü, makrosefali gibi tipik yüz görünümü; tekrarlayıcı, kısa süreli ateş; aseptik menenjit, serebral atrofi, gelişme geriliği, körlük gibi nörolojik bulgular; üveit, papilödem; artropati, epifiz büyüme plaklarında ossifikasyon, kemik deformiteleri; lenfadenopati, hepatosplenomegali; sürekli var olan, migratuvar, eritemli, ürtikeryal döküntü ile karakterizedir (197, 200). IL-1 blokajına yönelik tedaviler (Anakinra, Rilonasept, Canakinumab) kriyopyrin ile ilişkili otoinflamatuvar hastalıklarda başarılı bulunmuştur (194, 199).

Ailevi Akdeniz ateşi, en iyi karakterize edilmiş otoinflamatuvar sendromlar arasındadır. Özellikle Ermenilerde, Yahudilerde, Türklerde, Araplarda ve Doğu Akdeniz kökenli popülasyonda izlenir (201). On altıncı kromozomda bulunan insan MEFV (Mediterranean fever) geninin otozomal resesif mutasyonlarının ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına yol açtığı bulunmuştur (202). Bu hastalarda 314'ten fazla sekans varyantı bildirilmiştir, MEFV 781 aminoasit içeren bir protein olan pyrin (marenostrin) kodlar (202-204). Pyrin inflamazomu insanlarda N-terminal pyrin bölgesi, santral B kutusu, helezonlanmış sarmal bölgesi ve C-terminal B30.2/SPRY bölgesinde oluşmuştur, çoğu resesif mutasyonları B30.2 bölgesinde olduğu gösterilmiştir (167, 201). Hastalık klinik olarak çocukluk çağında başlar, 72 saatten daha kısa süren, tekrarlayıcı ateş periyodları, karın ağrısı, artrit ve serozit ile karakterizedir(201) (205). Dermatolojik olarak özellikle alt ekstremitelerde erizipel benzeri eritem, keskin sınırlı-eritemli-ödemli plaklar, targetoid ve purpurik lezyonlar izlenebilir (205, 206). Tedavide amiloidoz gelişimini önlemek için ömür boyu kolşisin (0.5-1.8 mg/kg/g) kullanımı önerilir. TNF- alfa inhibitörleri, anakinra gibi biyolojik ajanlarda diğer tedavi seçeneklerini oluşturur (207, 208).

Ailevi Akdeniz ateşi dışında pyrin ile ilişkili otoinflamatuvar sendromlar arasında 'nötrofilik dermatoz ile seyreden pyrin ile ilişkili otoinflamasyon' yer alır (209). Bu hastalık MEFV geninde meydana gelen S242R mutasyonu sonucu oluşur, meydana gelen bu mutasyon ile pyrin proteinin fonksiyon kazanımı, inflamazom aktivasyonu ve IL-1 $\beta$  salınımında artış gözlenir (209). Tekrarlayan ateş periyodları ve nötrofilik dermatoz ile karakterizedir, Anakinra tedavisi ile klinik semptomlarda tamamen gerileme izlenen vakalar bildirilmiştir (209). Pyojenik artrit-pyoderma

gangrenosum ve akne sendromu ise prolin-serin-treonin fosfataz ile etkileşen protein 1'i (PSTPIP1) kodlayan gende meydana gelen iki yanlış anlamlı mutasyon (A230T, E250Q) sonucu meydana gelir (210). Böylelikle PSTPIP1'in pyrine bağlanarak onun fonksiyonunu artırması ile a IL-1 salınımı artar (210).

### 2.3.7. Dermatolojik Hastalıkların İnflamazomla İlişkisi

İnsan derisi pek çok fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehdite karşı savunma oluşturmak için özelleşmiş epidermis ve dermis tabakasından oluşmuştur. Epidermis stratum bazale, stratum korneum, stratum granülozum, stratum lusidum ve stratum korneum olarak beş tabakaya ayrılır. Deri homeostazı organ yenilenmesini ve doku hasarını tamir eden kök hücreler tarafından sağlanır (138). Epidermis ve dermis içerisinde edinsel ve doğal immün sistem elemanları olan dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, yardımcı T hücreleri, hafıza T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, doğal lenfoid hücreler ve melanositler gibi pek çok hücre çeşidi bulunur (129, 168). Dışarıdan gelen uyaranlara karşı oluşturulacak olan immün yanıtın gelişmesinde bu farklı hücre çeşitleri birbiri ile işbirliği yapmak zorundadır (138). Fakat patojenler veya otoantijenler tarafından indüklenen bağışıklık sistemi hiperaktivasyonu inflamatuvar deri hastalıklarına ve hatta deri kanserlerine yol açabilmektedir (133, 211). İnflamazomlar da doğal immün sistemin bir parçasını oluşturduklarından ve hiperaktivasyonları ile inflamatuvar sürecin oluşmasını/devam etmesini indüklediklerinden dolayı yapılan çalışmalarda çok çeşitli inflamatuvar deri hastalığı ile inflamazom arasında ilişki saptanmıştır.

Johansen ve arkadaşları tarafından psöriazis tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların lezyonel psöriatik derilerinden ve lezyonel olmayan derilerinden alınan biyopsiler değerlendirilmiştir (212). Tüm hücre ekstraktları elde edildikten sonra Western blot testi uygulanmış ve kaspaz-1 ve IL-18 protein ekspresyon düzeyinin ve kaspaz-1'in aktif p10 subünitesi ekspresyonunun lezyonlu deride, lezyonsuz deriye göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (212). Ayrıca yine psöriatik deriden alınan lezyonel örneklerin gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) ve Western blot ile değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, NRLP3 ekspresyon düzeyinin psöriatik deride normal deriye kıyasla 3,5-4,3 kat; IL-1 $\beta$  ekspresyon düzeyinin ise psöriatik deride normal deriye kıyasla 2,7-4,6 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (213). Yu ve arkadaşları



tarafından Çin popülasyonu üzerinde yapılan başka bir araştırmada ise NLRP3'te saptanan iki tek nükleotit polimorfizminin (rs3806265 ve rs10754557) artmış psöriazis vulgaris riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (214). Tüm bu bulgular inflamazom ve psöriazis ilişkisini destekler niteliktedir.

Deride progresif depigmentasyon ile karakterize otoimmün bir deri hastalığı olan vitiligoda spesifik NLRP1 haplotiplerinin, NLRP1 inflamazomunun artmış intrinsik aktivitesi ve IL-1 $\beta$  üretimindeki artış ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (215). IL-1 $\beta$  artışının otoantijen sunumunu kolaylaştırması nedeni ile otoimmünite patogenezinin etyolojisinde yer alabileceği öne sürülmüştür (215). Vitiligo progresyonunda inflamazom aktivasyonunun immünohistokimyasal olarak gösterildiği bir araştırmada ise vitiligolu hastalarda lezyonel ve perilezyonel deride NLRP1 immünohistokimyasal boyanma varlığı ve yoğunluğu değerlendirilmiş olup; NLRP1 ekspresyon düzeyi ile IL-1 $\beta$  ekspresyonu, hastalık aktivitesi ve lenfositik infiltrat arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır (216). Sonuç olarak perilezyonel derideki NLRP1 ve IL-1 $\beta$  ekspresyonunun lezyonel deriden daha fazla olduğu; NLRP1 ve IL-1 $\beta$  ekspresyonunun VETF (Vitiligo European Task Force) ile belirlenen progresif hastalıkla ilişkili olduğu ve NLRP1 inflamazomu belirteçlerinin vitiligo hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlı bir test olarak kullanılabileceği saptanmıştır (216).

Derinin primer kutanöz T hücreli lenfoması olan MF'de farklı dokularda rölatif interlökin düzeylerinin değerlendirildiği bir araştırmada TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 ve H1 histon fraksiyonuna karşı antikorlar periferik kan lenfositleri, epidermis ve serumda ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ile tespit edilmiş (217). Hastalık evresi arttıkça Th1 tipi sitokin profilinden, Th2 tipi sitokin profiline geçiş gösterecek şekilde pro-inflamatuvar sitokin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (217). Bu durumun da otoimmün reaksiyon gelişimine yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca kutanöz T hücre lenfoma tanılı 95 hastanın plazma örneğinin, 20 hastanın ise deri biyopsisi örneğinin IL-18, IL-12, kaspaz-1 ve diğer sitokinler açısından incelendiği başka bir çalışmada, lezyonel deri ve normal deri biyopsi örnekleri kültürde çoğaltılmış, plazma ve deri kültürü süpernatantlarındaki sitokin düzeylerinin belirlenmesi için ELISA kullanılmış ve doku biyopsi örneklerinde sitokin mRNA düzeylerinin belirlenmesi için kantitatif RT-PCR kullanılmış (218). Sonuç olarak plazma IL-18 ve kaspaz-1 düzeylerinin; kutanöz T-hücreli lenfoma hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu, tüm evreler ile kontrol grubu arasında IL-18 ve kaspaz-1 düzeyi

açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcutken, evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadığı sonucuna varılmıştır (218). Doku IL-18, kaspaz-1, IL-1 $\beta$ , IL-12 p35, IL-12 p40, IL-23 p19 ve interferon gama mRNA ekspresyon düzeylerinin kutanöz T hücreli lenfoma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (218).

Deri kanserleri ile inflamazom ilişkisine bakacak olursak, NLRP1'in diğer NLR'lere kıyasla deride daha yoğun olarak eksprese edildiği ve derinin dominant inflamazom algacı olduğu öne sürülmüştür (133, 135). UVB, NLRP1'in ve NLRP3'ün bilinen aktivatörlerindedir (133) (219, 220). UVB maruziyetinin, kalsiyum iyon dengesinde meydana getirdiği değişiklikler ile NLRP3 inflamazom aktivasyonuna ve IL-1 $\beta$  sekresyonuna yol açtığı gösterilmiştir (220). Ahmad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise NLRP3 ekspresyonunun, IL-1 $\beta$  düzeylerinin ve kaspaz-1 aktivasyonunun insan bazal hücreli kanser tümör örneklerinde sağlıklı dokuya göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (220). Bu durum deri kanseri oluşumunda NLRP3 inflamazom aktivasyonunun rolünü ortaya koymaktadır. NLRP1 ve NLRP3 proteinlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin sporadik malign melanom ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (133). Brezilyalılarda yapılan bir sporadik malign melanom vaka kontrol kohortunda CARD8, IL-1 $\beta$  ve IL-18 gen polimorfizmlerinin melanom yatkınlığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (221). Ayrıca Zhong ve arkadaşları tarafından germline NLRP1 mutasyonlarının inflamazom aktivasyonunu indükleyerek deride inflamasyona ve kansere yatkınlık yaratan sendromlara yol açtığı ortaya konmuştur (219). Bu çalışmada multipl kendiliğinden iyileşen palmoplantar karsinom sendromuna NLRP1'in PYD bölgesinde izlenen yanlış anlamlı mutasyonların; familial keratozis likenoides kronikaya ise LRR bölgesinde izlenen internal delesyonların sebep olduğu açığa kavuşmuştur (219). Bu mutasyonlar NLRP1'de fonksiyon kaybına yol açarak inflamazom aktivasyonu ile sonuçlanırlar. Multipl kendiliğinden iyileşen palmoplantar karsinom sendromu plantar bölgede, konjunktiva ve kornea epitelinde skuamöz hücreli kansere dönüşme potansiyeli olan çok sayıda keratoakantom ile karakterize iken; familial keratozis likenoides kronika ise daha benign bir seyir gösterir ve vücutta likenoid papül ve plaklar ile karakterizedir (219). Bu yayın ile NLRP1 mutasyonları ile deri kanseri yatkınlığı arasındaki ilişki ilk defa gösterilmiştir.

Enfeksiyöz deri hastalıklarında inflamazomun rolüne bakacak olursak, 15 lepramatöz lepra, 15 tüberküloid lepra, 13 indetermine lepra hastasına ait deri biyopsi örneklerinin NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, IL-18 ve IL-1 $\beta$  ekspresyonu açısından

immünohistokimyasal olarak spesifik olarak monoklonal antikolar kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada lepramatöz lepra ile indetermine lepra; tüberküloid lepra ile indetermine lepra arasında inflamazom belirteçleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (222). Sonuç olarak, lepramatöz lepra lezyonlarında inflamazom belirteçlerinin artışının, bu protein kompleksinin enfeksiyonu kontrol etmekteki etkisizliğini gösterdiği ve kaspaz-1'in hastalığın lepramatöz formunda piroptotik hücre ölümü ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (222). Lepra dışında dermatofitlerden *Microsporum canis* ve *Trichophyton rubrum* enfeksiyonlarında NLRP3 aktivasyonunun ve bu aktivasyonun sonucu olarak artan IL-1 $\beta$  düzeylerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (223, 224). Ayrıca *Malassezia* enfeksiyonunun NLRP3, IL-1 $\beta$  ve kaspaz-1 aktivasyonuna yol açtığı ve bu nedenle de NLRP3 inflamazom yolağının *Malassezia* folikülitinin patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (225). Etyopatogenezinde *propionibacterium acnes* rol aldığı akne vulgariste NLRP3 tek nükleotid polimorfizminin (rs10754558) akne insidansında artış ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (226).

Androjenetik alopesi tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada tedavisiz hastalar, finasterid tedavisi altında belirgin saç çıkışı gözlenen hastalar ve finasterid tedavisi altında belirgin saç çıkışı gözlenmeyen hastalar üç gruba ayrılarak hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna ait skalp dokusu kesitleri ve protein lizatları kaspaz-1 immünohistokimyasal boyaması ile değerlendirilmiştir (227). Kaspaz-1 sağlıklı insan saçlı derisinde eksprese edildiği; kaspaz-1 ekspresyonunun androjenetik alopesi hastalarında daha fazla olduğu ve finasterid tedavisi alan androjenetik alopesi hastalarının skalp dokusunda eksprese edilen kaspaz-1 düzeylerinin daha düşük ve sağlıklı kontrol ile benzer olduğu ortaya konmuştur (227). Eyraud ve arkadaşları tarafından 11 aktif seyirli, 6 stabil seyirli folikülitis dekalvans tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise NLRP1, NLRP3 ve IL-1 $\beta$  ekspresyonunun folikülitis dekalvans hasta grubunda liken planopilaris hasta grubu ve kontrol grubuna kıyasla daha yoğun olarak eksprese edildiği bildirilmiş olup, folikülitis dekalvans patogenezinde inflamazom aktivasyonunun önemli bir rolü olduğu ortaya konmuştur (228).

Kutanöz lupus eritematozusun etyopatogenezinde IL-18'in rolünün araştırıldığı bir çalışmada lupus hastalarının ve kontrol grubunun anagen saç kıllarının foliküllerinden alınan epidermal kök hücreler kültürde çoğaltılmış; keratinositlerin

sitokin stimülasyonuna fonksiyonel yanıtı akım sitometrisi ve ELISA ile, lezyonel derideki ekspresyon ise immünohistokimyasal olarak belirlenmiştir (229). TNF-alfa ve interferon gama stimülasyonu sonucu hücre yüzeyinde eksprese edilen IL-18 reseptör düzeyinin lupuslu hastalarda kontrole göre; lupuslu hastaların lezyonel derilerinde eksprese edilen IL-18 düzeyinin kontrole göre immünohistokimyasal olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (229).

Literatürden elde edilen tüm bu veriler göstermektedir ki inflamazom deride yaygın inflamasyon ile giden psöriazis, kutanöz lupus eritematozus, folikülitis dekalvans gibi deri hastalıklarının yanı sıra bazal hücreli karsinom, melanom gibi deri kanserlerinin, vitiligo gibi otoimmün deri hastalıklarının ve kutanöz infeksiyonların etyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Tanımlanması**

Çalışmamıza 1 Ocak 2000 – 1 Aralık 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında klinik ve histopatolojik olarak tanı almış 12 adet evre 1 MF, 12 adet evre 1 dışı MF ve 16 adet PLK tanılı hasta vaka grubu olarak dahil edildi. 2016 yılından önce tanı almış ve histopatolojik tanısı kronik inflamasyon, skar dokusu ile uyumlu gelen hastalardan veya primer tümörü eksize edilmiş ve daha sonra cerrahi sınırları negatif olmak üzere re-eksizyon uygulanmış hastalardan seçilen 16 adet olgu ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2. Vaka ve Kontrol Grubunda İncelenen Parametreler**

Olguların yaşı, cinsiyeti, tanısı, deri lezyonlarının morfolojisi (makül, papül, plak, nodül, tümör) ve vücuttaki lokalizasyonları, deri biyopsisi lokalizasyonları, vaka grubu için verilen tedavi ve tedavi yanıtı not edildi. Histopatolojik olarak vaka ve kontrol grubuna ait histopatolojik preparatlar immünohistokimyasal olarak NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 ile boyandıktan sonra belirtilen boyalar ile pozitif immünreaksiyon veren inflamatuvar infiltrat yüzdesi belirlendi. Ek olarak boyanmanın selüler lokalizasyonu (nükleer veya sitoplazmik boyanma); ekrin ve apokrin glandlarda,

folikülde, damarda, sebace glandda, keratinositlerde boyanma varlığı değerlendirilip not edildi.

### 3.3. Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Yüzde 10'luk tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edildikten sonra, rutin takip protokolleri ile hazırlanmış, hematoksilin-eozin ile boyanmış preparatların histopatolojik bulguları ve klinik olarak MF veya PLK tanıları ile uyumu incelendi. Klinik ve histopatolojik olarak MF ve PLK ile uyumlu vakalar çalışmaya dahil edildi.

Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler polyisinli lamlara alındı. NLRP1 boyası için insan serebral korteks dokusu, NLRP3 için insan akciğer kanseri dokusu, kaspaz-1 için insan plasenta, IL-1 $\beta$  için insan akciğeri kanser dokusu, IL-18 için insan tonsil dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede NLRP1 ve kaspaz-1 için nükleer ve sitoplazmik boyanma; NLRP3, IL-1 $\beta$  sitoplazmik boyanma; IL-18 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Preparatların immünohistokimyasal boyanması için NLRP1 Rabbit Polyclonal Antibody (Anti-NLRP1 antibody ab98181), NLRP3 Rabbit Polyclonal Antibody (Anti-NLRP3 antibody ab214185), Caspase-1 Rabbit Polyclonal Antibody (Anti-Caspase-1 antibody ab74279), IL-1-beta Rabbit Polyclonal Antibody (Anti-IL-1-beta antibody ab226918), IL-18 Rabbit Polyclonal Antibody (Anti-IL-18 antibody ab 191152) antikoları kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar Leica Bond Max Automated IHC/ISC Stainer marka cihazda otomatize olarak yapıldı. NLRP1 için 1/200, NLRP3 için 1/150, kaspaz-1 için 1/100, IL-1 $\beta$  için 1/300, IL-18 için 1/500 dilüsyon kullanıldı. (Data sheetler EK1, EK2, EK3, EK4ve EK5'te verilmiştir.)

Çalışmada kullanılan antikoların özellikleri, dilüsyon oranları, kullanılan pozitif kontrol dokular, üretici firma ve antijen açığa çıkarma solüsyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 3.3.1.).

**Tablo 3.3.1:** Antikor dilüsyon oranları ve diğer genel özellikler

Antikor Adı	Antikor Türü	Firma	Dilüsyon	Antijen Açığa Çıkarma Solüsyonu	Pozitif Kontrol Dokusu	Selüler Boyanma Lokalizasyonu
-------------	--------------	-------	----------	---------------------------------	------------------------	-------------------------------

Anti-NLRP1	Tavşan poliklonal	ABCAM	1/200	Sitrat	Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş insan serebral korteks dokusu	Sitoplazma ve nükleus
Anti-NLRP3	Tavşan poliklonal	ABCAM	1/150	EDTA*	İnsan akciğeri kanser dokusu	Sitoplazma
Anti-Kaspaz-1	Tavşan poliklonal	ABCAM	1/100	Sitrat	İnsan plasentası	Sitoplazma ve nükleus
Anti-IL-1 $\beta$	Tavşan poliklonal	ABCAM	1/300	EDTA	İnsan akciğeri kanser dokusu	Sitoplazma
Anti-IL-18	Tavşan poliklonal	ABCAM	1/500	Sitrat	İnsan tonsil dokusu	Nükleer

\*Etilendiamin tetraasetik asit

### 3.4. İnflamatuvar İnfiltratta NLRP1, NLRP3, Kaspaz-1, IL-1 $\beta$ ve IL-18 İmmunohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 ile pozitif immünreaksiyon veren lenfosit, histiyosit ve polimorfonükleer hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrat Olympus BX53 marka mikroskopta x4'lük, x10'luk ve x20'lik objektiflerde değerlendirildi. İnflamatuvar infiltratın boyanma yüzdesi belirtilen objektifler altında tüm alanlar değerlendirilerek belirlendi ve kayıt edildi. Ayrıca boyanmanın selüler lokalizasyonu (nükleer veya sitoplazmik boyanma); ekrin ve apokrin glandlarda, folikülde, damarda, sebace glandda, keratinositlerde boyanma varlığı ve epiderminin hangi tabakasında boyanma olduğu da değerlendirildi.

### 3.5. Vakaların Fotoğraflanması

Vakaların bazıları Dr. Özay Gököz ve Dr. Ecem Bostan tarafından ışık mikroskobu değerlendirildikten sonra, Nikon ECLYPSE Ni-U mikroskopta, aynı firmaya ait NIS Elements programı ile x4'lük ve x20'lik objektiflerde otomatik alan aydınlatması ve otomatik ışık maruziyeti süresi ile fotoğraflandı.

### 3.6. İstatiksel Yöntem

Çalışmanın primer parametreleri olan NLRP-1, NLRP-3, IL-1beta, IL-18 ve kaspaz-1 ekspresyonunu mikozis fungoides, pitriyazis likenoides ve kontrol grupları arasında ayrıca mikozis fungoidesin evre 1 ile evre 1 dışı grupları arasında pozitif

boyanan ortalama hücre sayısı arasındaki farkın immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi için literatürdeki örnek çalışmalarda mevcut değerlerden yararlanarak etki büyüklüğü 1.20, testin gücü %90 ve Tip I hata 0.05 olduğundan örnekleme alınması gereken minimum örneklem büyüklüğü evre 1 mikozis fungoides tanısı için 12, evre 1 dışı mikozis fungoides tanısı için 12, pitriyazis likenoides tanısı için 16 ve kontrol grubu için 16 olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler için gruplar arası farklar Ki-Kare testi yardımıyla bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleriyle incelendi. Sayısal değişkenlerde normal dağılım özelliği izlenmediği için sayısal değişkenler için bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi ile, bağımsız ikiden fazla grubun medyan farkı ise “Kruskal-Wallis H” testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p değeri <0.05 olarak değerlendirildi.

### **3.7. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalara Etik Kurulu’ndan 7 Ocak 2020 tarihinde GO 20/36 proje numarası ve 2020/01-39 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. (Ek 6’da verilmiştir.)

### **3.8. Araştırma Bütçesi**

Araştırma giderleri, Türk Dermatoloji Derneği’nin uzmanlık öğrencileri için araştırma destek bursu (Haziran 2020) ile karşılandı. Kırtasiye malzemeleri ve istatistik analiz ücreti araştırmacı Dr. Ecem Bostan tarafından karşılandı.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve Tanı Kategorileri**

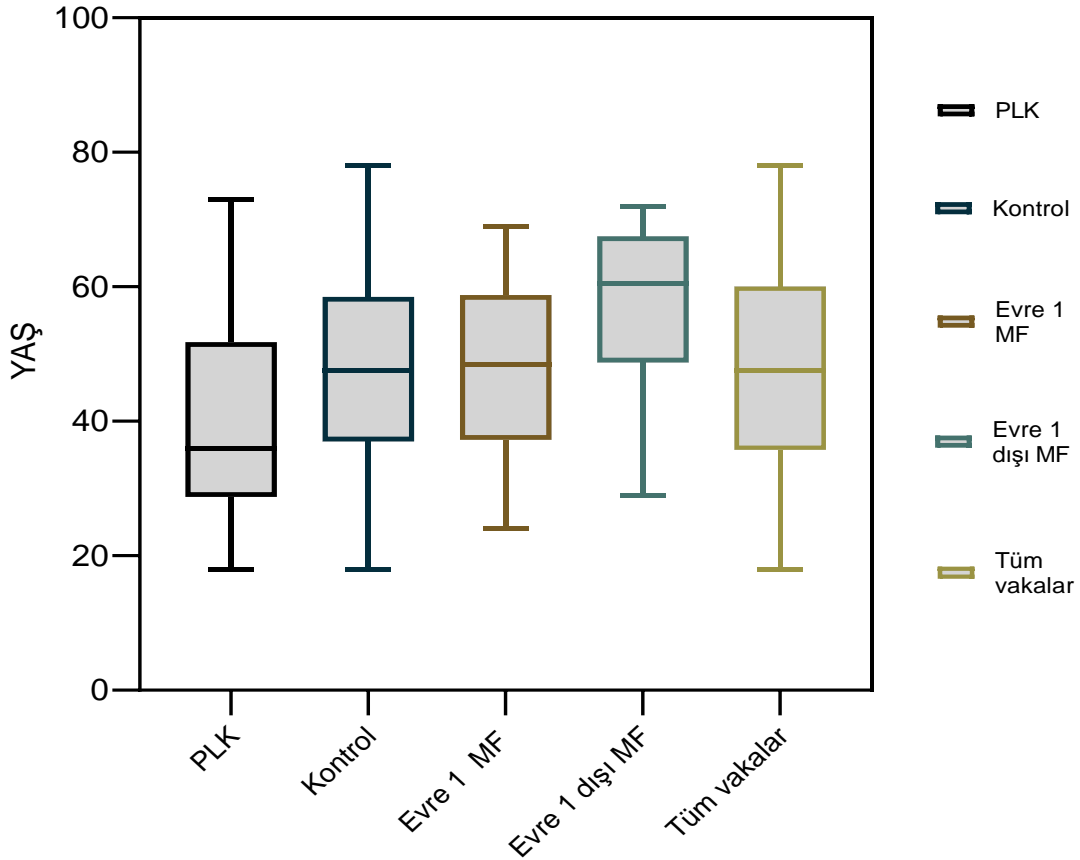
Seçilen vaka grubunda 16 hasta PLK, 12 hasta evre 1 MF, 12 hasta evre 1 dışı MF tanılı idi. 12 evre 1 MF hastasının %83,33’ü (n=10) evre 1a MF tanılı iken, %16,67’si (n=2) evre 1b MF tanılı idi. 12 evre 1 dışı MF hastasının %33,33’ü (n=4) evre 2a MF; %33,33’ü (n=4) evre 2b MF; %25’i (n=3) evre 3 MF ve % 8,33’ü (n=1) evre 4b MF tanılı idi. Kontrol grubunu ise histopatolojik tanısı kronik inflamasyon, skar dokusu ile uyumlu gelen hastalardan veya primer tümörü cerrahi sınırları negatif olmak

üzere eksizye edilmiş ve daha sonra tamamlayıcı re-eksizyon uygulanmış 16 hastadan alınan eksizyonel doku örnekleri oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş ortalaması  $47,09 \pm 16,35$  yıl (aralık: 18-78 yıl) iken, kontrol grubunda yaş ortalaması  $46,63 \pm 18,21$  yıl (aralık: 18-78 yıl), PLK grubunda yaş ortalaması  $39,75 \pm 16,21$  (aralık: 18-73 yaş), evre 1 MF grubunda yaş ortalaması  $47,58 \pm 13,30$  yaş (aralık: 24-69 yaş), evre 1 dışı MF grubunda yaş ortalaması ise  $57 \pm 12,76$  yaş (aralık: 29-72 yaş) idi (Şekil 4.1.1).

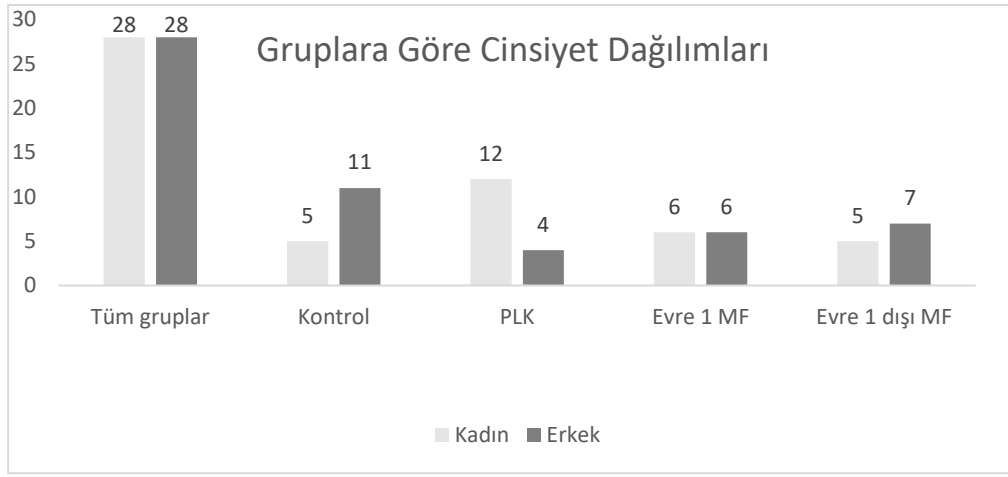
Cinsiyet dağılımlarına baktığımızda ise tüm hastaların % 50'si (n=28) kadın, % 50'si (n=28) ise erkekti. Kontrol grubundaki 16 hastanın %31,2'si (n=5) kadın, %68,8'i (n=11) erkek; PLK grubundaki 16 hastanın % 75'i (n=12) kadın, %25'i (n=4) erkek; evre 1 MF grubundaki 12 hastanın %50'si (n=6) kadın, %50'si (n=6) erkek; evre 1 dışı MF grubundaki 12 hastanın %41,6'sı (n=5) kadın, %58,3'ü (n=7) erkek olarak dağılım göstermekteydi (Şekil 4.1.2).

**Şekil 4.1.1:** Grupların yaş dağılımları



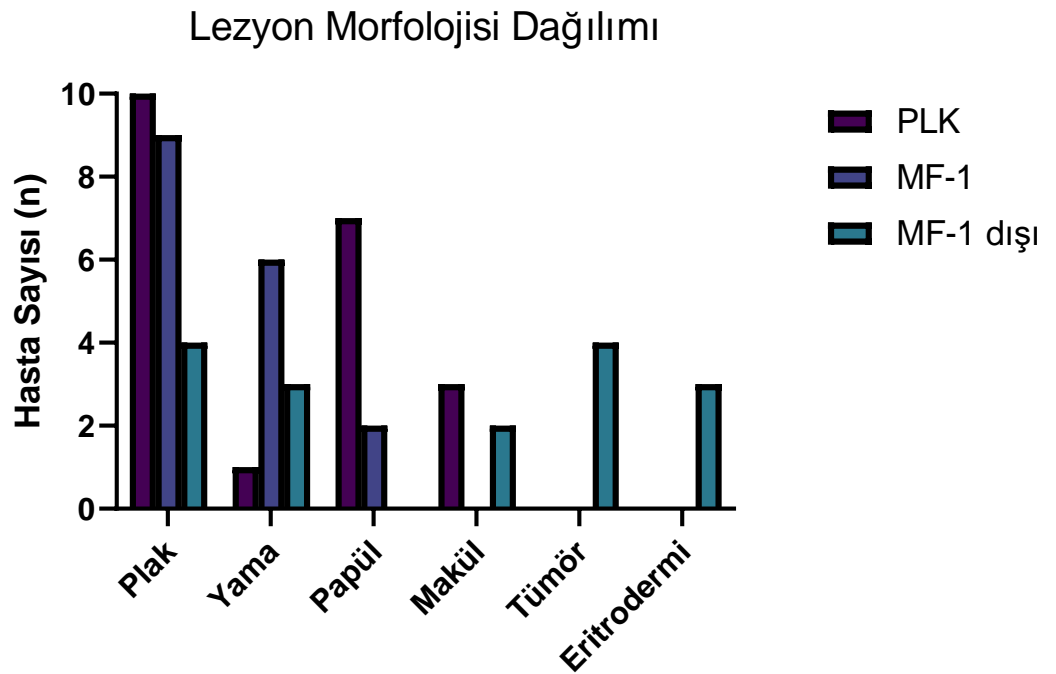
**Şekil 4.1.2:** Gruplara göre cinsiyet dağılımları





Cinsiyet dağılımı Şekil 4.1.3’de verilmiştir. Vaka grubundaki hastalardan alınan deri biyopsilerinin vücut lokalizasyonları ise Tablo 4.1.1’de gösterilmiştir. Tüm gruplar içinde cinsiyete, yaşa, lezyon morfolojisine ve biyopsi lokalizasyonuna göre NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 immünohistokimyasal boyanma oranlarının yüzdelik ortalaması açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

**Şekil 4.1.3:** Pitriyazis likenoides, evre 1 ve evre 1 dışı mikozis fungoides hastalarında lezyon morfolojisinin dağılımı



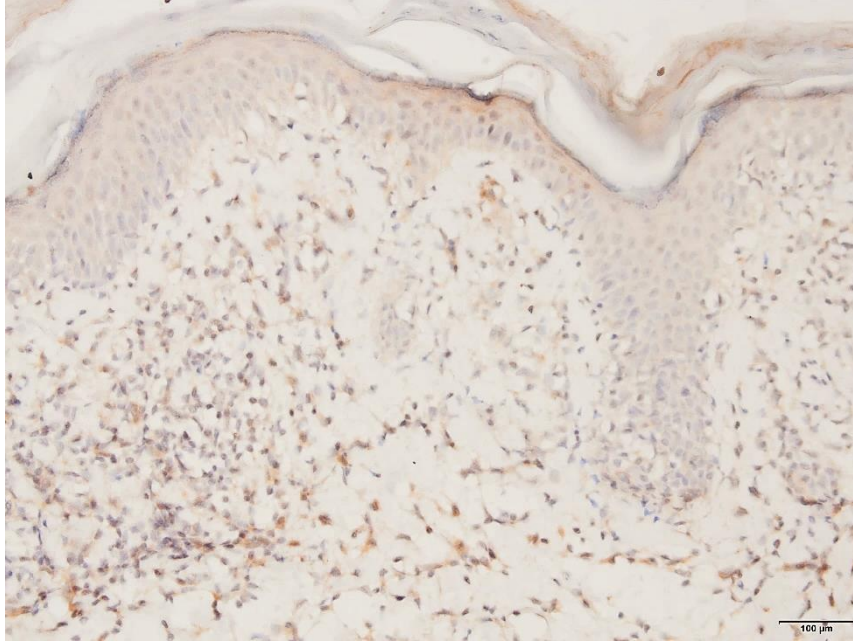
**Tablo 4.1.1:** Pitriyazis likenoides, evre 1 ve evre 2 dışı mikozis fungoides hastalarından alınan deri biyopsilerinin lokalizasyonları

Vücut lokalizasyonu	Pitriyazis Likenoides Kronika (n=16)	Evre 1 Mikozis Fungoides (n=12)	Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides (n=12)
Sadece üst ekstremitte	%43,75 (n=7)	%8,3 (n=1)	-
Sadece alt ekstremitte	%25 (n=4)	%58,33 (n=7)	%25 (n=3)
Sadece gövde	%31,25 (n=5)	%33,33 (n=4)	%25 (n=3)
Gövde ve alt ekstremitte	-	-	%16,67(n=2)
Gövde ve üst ekstremitte	-	-	%8,3 (n=1)
Alt ve üst ekstremitte	-	-	%25 (n=3)

#### 4.2. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda NLRP3 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması

NLRP3 immünohistokimya boyası ile immünreaksiyon veren lenfosit, histiyosit ve polimorfonükleer hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrat ışık mikroskopu altında x4, x10 ve x20'lik büyütmelelerde incelendi; sağlıklı bir değerlendirme yapılması için inflamatuvar infiltrattaki boyanma yüzdeleri boyama prosedürleri esnasında doku dökülmesi izlenmeyen kesit ve tüm alanlar göz önünde bulundurularak belirlendi. İnflamatuvar infiltrattaki boyanma oranlarının yaklaşık değerlerinin yüzdelik olarak belirlenmesi için temel olarak x10 ve x20'lik büyütme altındaki incelemeler esas alındı (Resim 4.2.1.). NLRP3'ün sitoplazmik olarak boyandığı ve inflamatuvar infiltratın yanında keratinosit, ektrin gland, damar, sebace gland ve folikül yapısının da NLRP3 ile pozitif immünreaksiyon verdiği gözlemlendi. Belirlenen boyanma yüzdelerinin analizinde normal dağılım özelliği izlenmediğinden gruplar arasındaki medyan farklılıkları Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar arası boyanma yüzdelerinin tanımlayıcı istatistik kullanılarak elde edilen sayısal verileri Tablo 4.2.1 ve Şekil 4.2.1'de sunulmuş olup, ikili karşılaştırmalarda hiçbir grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

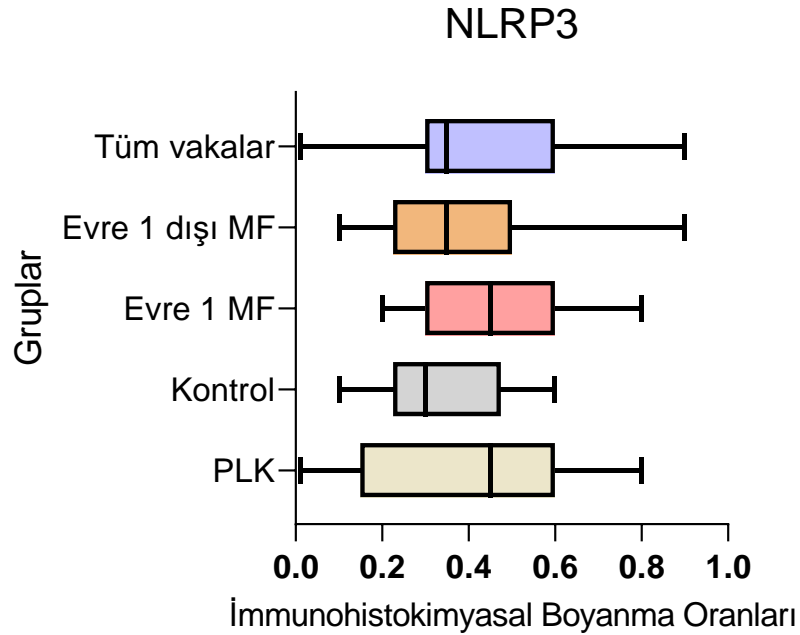
**Resim 4.2.1:** Pitriyazis likenoides kronika grubunda inflamatuvar infiltratta yaklaşık %70 boyanmanın izlendiği bir örnekte keratinositlerin NLRP3 ile soluk pozitif boyanması (NLRP3, x200)



**Tablo 4.2.1:** Kontrol ve vaka grubunda NLRP3 boyanma oranlarının sayısal değerleri

NLRP3	Gruplardaki Hasta Sayıları	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Kontrol</b>	16	0,33±0,15	0,3	0,1	0,6
<b>PLK</b>	16	0,40 ±0,24	0,45	0,1	0,8
<b>Evre 1 MF</b>	12	0,47 ±0,20	0,45	0,2	0,8
<b>Evre 1 dışı MF</b>	12	0,40±0,23	0,35	0,1	0,9
<b>Tüm Vakalar</b>	56	0,39±0,21	0,35	0,1	0,9

Şekil 4.2.1: Kontrol ve vaka gruplarında NLRP3 boyanma oranları

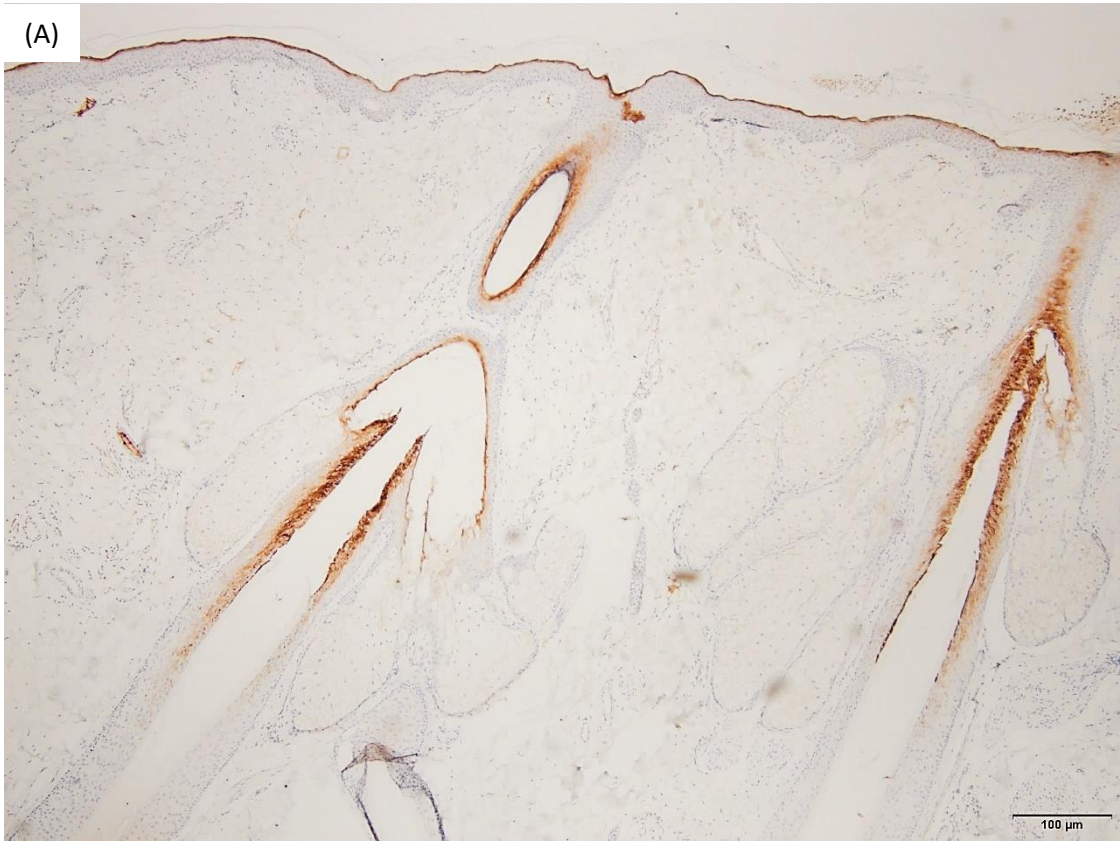


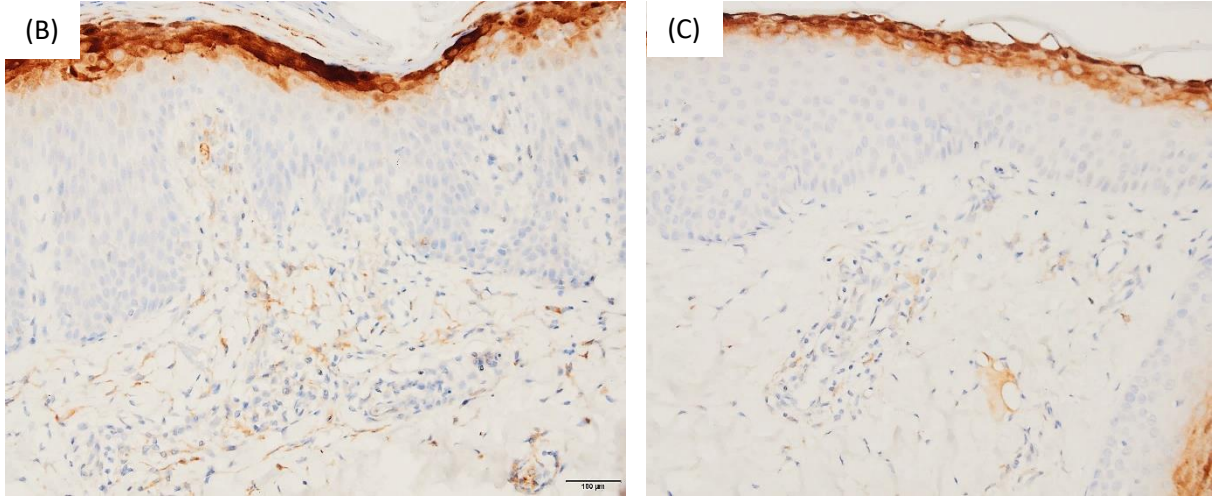
#### 4.3. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda NLRP1 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması

NLRP1 immünohistokimya boyası ile immünreaksiyon veren epidermal veya dermal mononükleer polimorfonükleer hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrat ışık mikroskopu altında x4, x10 ve x20'lik büyütmelerde incelendi; sağlıklı bir değerlendirme yapılması için inflamatuvar infiltrattaki boyanma yüzdeleri boyama prosedürleri esnasında doku dökülmesi veya doku parçalanması gözlenmeyen kesitler ve tüm alanlar göz önünde bulundurularak belirlendi. İnflamatuvar infiltrattaki boyanma oranlarının yaklaşık değerlerinin yüzdelik olarak belirlenmesi için temel olarak x10 ve x20'lik büyütme altındaki incelemeler göz önüne alındı NLRP1'in sitoplazmik olarak boyandığı ve çalışmada yer alan diğer immünohistokimyasal boyaların aksine epiderminin tüm kat boyamadığı, sadece granüler tabakayı boyadığı gözlemlendi. (Resim 4.3.1.). Ayrıca dermiste bulunan fibroblastların NLRP1 ile pozitif immünreaksiyon verdiği gözlemlendi. NLRP1'in aynı zamanda ekrin gland, damar ve kıl folikülünün iç kısmı (Resim 4.3.1.) ile de immünreaksiyon verdiği görüldü. Belirlenen boyanma yüzdelerinin analizinde normal dağılım özelliği izlenmediğinden gruplar arasındaki medyan farklılıkları Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar arası NLRP1 boyanma yüzdelerinin tanımlayıcı istatistik kullanılarak elde edilen sayısal verileri

Tablo 4.3.1 ve Şekil 4.3.1’de gösterilmiş olup, ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,017$ ) ve kontrol grubu ile PLK grubu arasında ( $p=0,032$ ) NLRP1 immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

**Resim 4.3.1:** Kontrol grubundaki bir örnekte granüler tabaka ve kıl folikülünün iç kısmının NLRP1 ile boyanması (x40) (A), evre 1 MF grubunda dermal infiltratın yaklaşık %50’sinin boyandığı bir vakaya ait mikroskopik görüntü (x200) (B), kontrol grubunda dermal infiltratın yaklaşık %10’unun boyandığı bir vakaya ait mikroskopik görüntü (x200) (C)

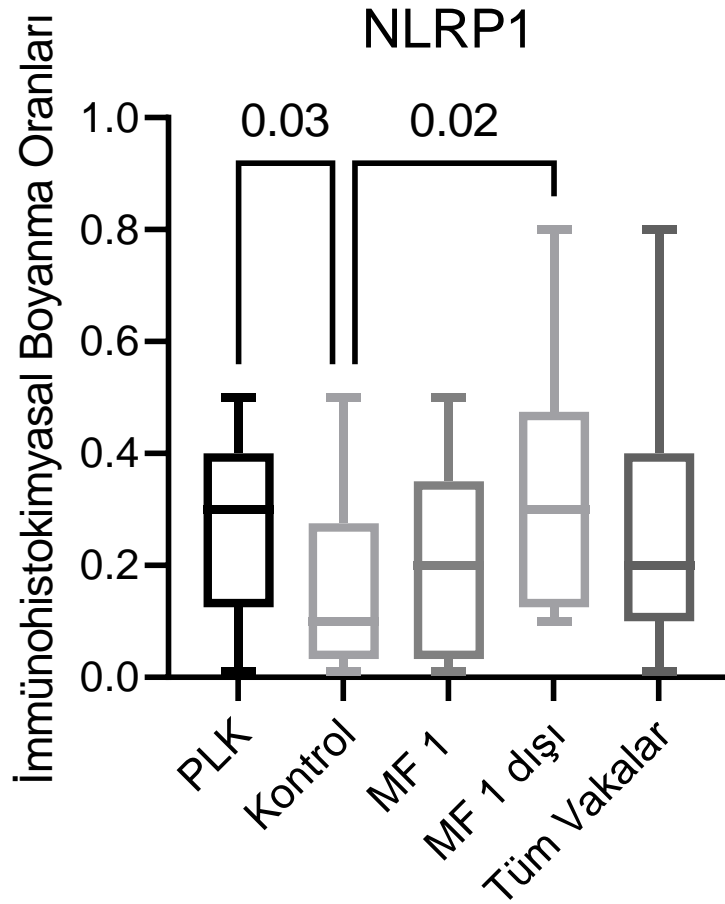




**Tablo 4.3.1:** Kontrol ve vaka grubunda NLRP1 boyanma oranlarının sayısal değerleri

NLRP1	Gruplardaki Hasta Sayıları	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Kontrol</b>	16	0,16±0,16	0,1	0,01	0,5
<b>PLK</b>	16	0,28 ±0,15	0,3	0,01	0,5
<b>Evre 1 MF</b>	12	0,19 ±0,16	0,2	0,01	0,5
<b>Evre 1 dışı MF</b>	12	0,33±0,21	0,3	0,1	0,8
<b>Tüm vakalar</b>	56	0,24±0,18	0,2	0,01	0,8

Şekil 4.3.1: Kontrol ve vaka grubunda NLRP1 boyanma oranları

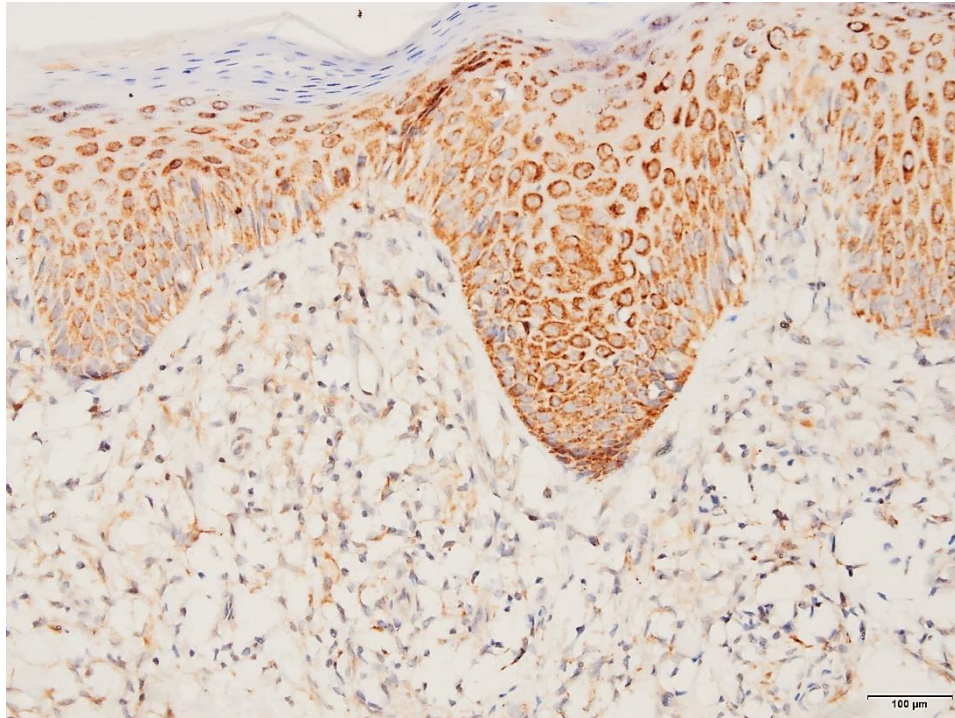


#### 4.4. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda IL-1 $\beta$ İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması

IL-1 $\beta$  ile immünreaksiyon veren epidermal veya dermal mononükleer polimorfonükleer hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrat ışık mikroskopu altında x4, x10 ve x20'lik büyütmelerde incelendi; sağlıklı değerlendirme yapılması için epidermodermal inflamatuvar infiltrattaki boyanma yüzdeleri, boyama prosedürleri esnasında doku dökülmesi gözlenmeyen kesitler ve tüm alanlar göz önünde bulundurularak belirlendi. İnflamatuvar infiltrattaki boyanma oranlarının yaklaşık değerlerinin yüzdelik olarak belirlenmesi için temel olarak x10 ve x20'lik büyütme altındaki incelemeler kullanıldı. IL-1 $\beta$ 'nın sitoplazmik olarak boyandığı, inflamatuvar infiltratın yanı sıra epiderminin tüm tabakalarını diffüz olarak boyadığı gözlemlendi. (Resim

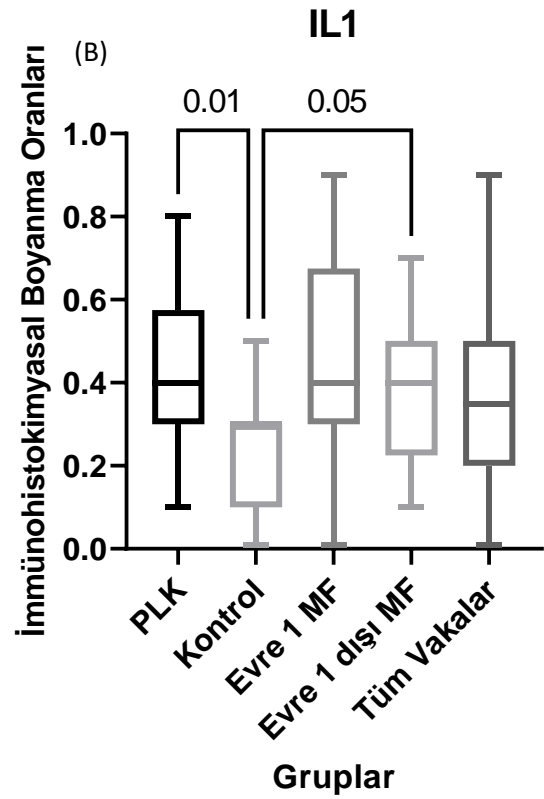
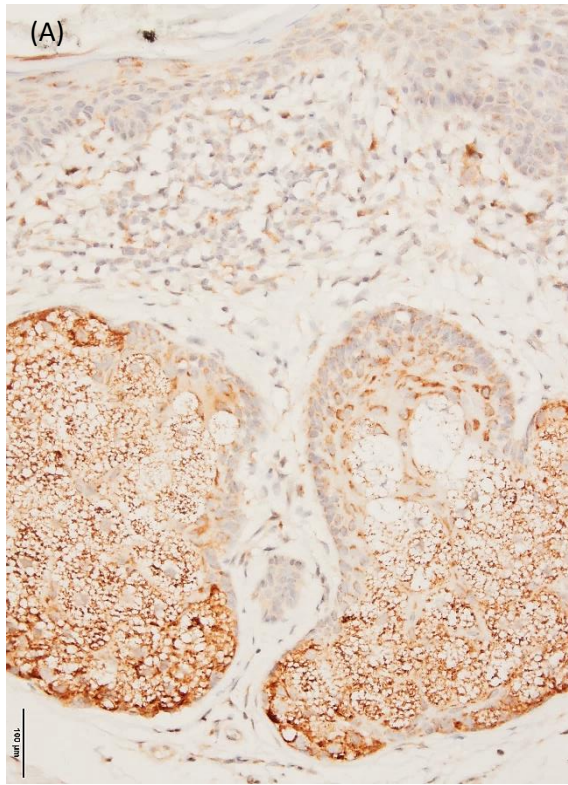
4.4.1.). IL-1 $\beta$ 'nın aynı zamanda ektrin gland, damar ve sebace gland (Şekil 4.4.1A) ile pozitif boyandığı görüldü. Belirlenen boyanma yüzdelerinin analizinde normal dağılım özelliği izlenmediğinden gruplar arasındaki medyan farklılıkları Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar arası IL-1 $\beta$  boyanma yüzdelerinin tanımlayıcı istatistik kullanılarak elde edilen değerlerinin grafiği Şekil 4.4.1B'de ve sayısal verileri Tablo 4.7.1'de gösterilmiş olup, ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve PLK grubu arasında ( $p=0,013$ ), kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ( $p=0,013$ ) ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,040$ ) IL-1 $\beta$  immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

**Resim 4.4.1:** İnflamatuvar infiltratta yaklaşık %70 boyanmanın izlendiği bir örnekte evre 1 dışı MF grubunda keratinositlerin IL-1 $\beta$  ile diffüz boyanması (IL-1 $\beta$ , x200)



**Şekil 4.4.1:** IL-1 $\beta$ 'nin kontrol grubunda %50 pozitif boyanmasının izlendiği bir örnekte sebace glandların ile yoğun pozitif boyanması (IL-1 $\beta$ , x200) (A) Kontrol ve vaka grubunda IL-1 $\beta$  boyanma oranlarının grafiği (B)



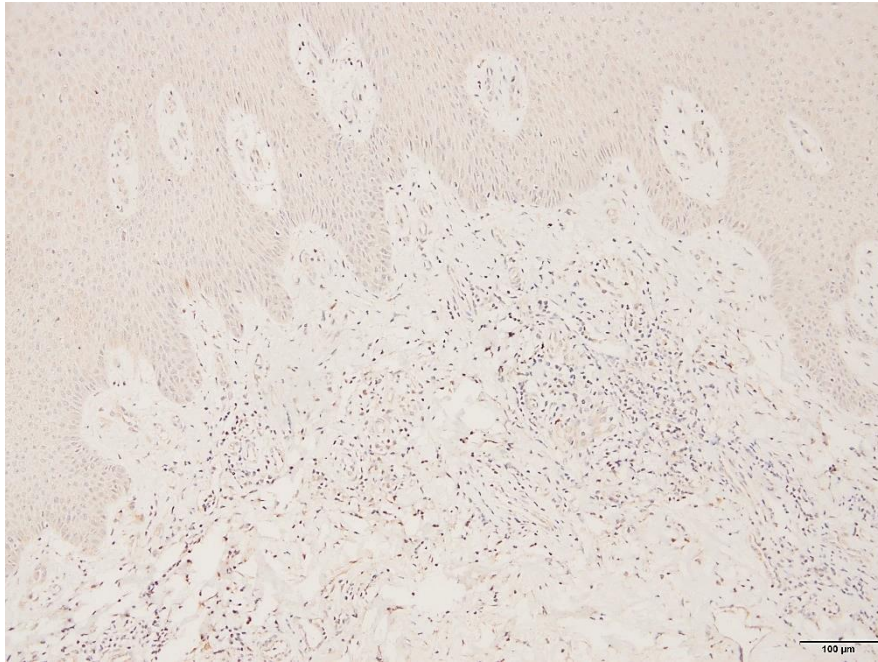


#### 4.5. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda Kaspaz-1 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması

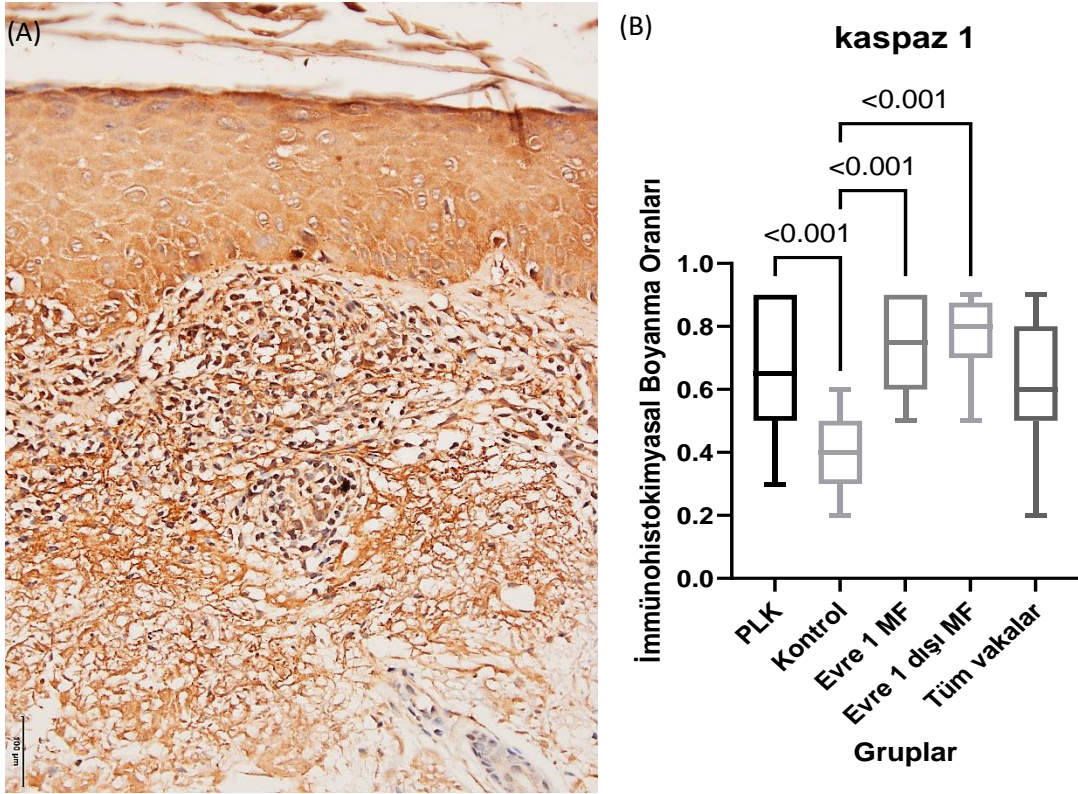
Kaspaz-1 ile immünreaksiyon veren epidermal veya dermal mononükleer polimorfonükleer hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrat ışık mikroskopu altında x4, x10 ve x20'lik büyütmelerde incelendi; sağlıklı değerlendirme yapılması için epidermodermal inflamatuvar infiltrattaki boyanma yüzdeleri boyama prosedürleri esnasında doku dökülmesi gözlenmeyen kesitler ve tüm alanlar göz önünde bulundurularak belirlendi. İnflamatuvar infiltrattaki boyanma oranlarının yaklaşık değerlerinin yüzdelik olarak belirlenmesi için temel olarak x10 ve x20'lik büyütme altındaki incelemeler göz önüne alındı. Kaspaz-1'in epiderminin tüm tabakalarını diffüz olarak boyadığı ve keratinositlerde nükleer boyanmanın belirgin olduğu izlendi. (Resim 4.5.1 ve Şekil.4.5.1A). Kaspaz-1'in aynı zamanda ekrin gland, damar, sebace gland ve folikül yapısı ile immünreaksiyon verdiği izlendi. Belirlenen boyanma yüzdelerinin analizinde normal dağılım özelliği izlenmediğinden gruplar arasındaki medyan farklılıkları Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar arası kaspaz-1 boyanma yüzdelerinin tanımlayıcı istatistik kullanılarak elde edilen sayısal verilerinin

grafığı Şekil 4.5.1B’de, sayısal verileri ise Tablo 4.7.1’de gösterilmiş olup, ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve PLK grubu arasında ( $p < 0,001$ ), kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ( $p < 0,001$ ) ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p = 0,001$ ) kaspaz-1 immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

**Resim 4.5.1:** Kaspaz-1 ile pozitif boyanma oranının yaklaşık %20 olarak tespit edildiği kontrol grubu örneği (A)



**Şekil 4.5.1:** Kaspaz-1 ile pozitif boyanma oranının yaklaşık %80 olarak belirlendiği PLK grubu örneği (A) (IL-1, x200) (A) Kontrol ve vaka grubunda kaspaz-1 boyanma oranları (B)

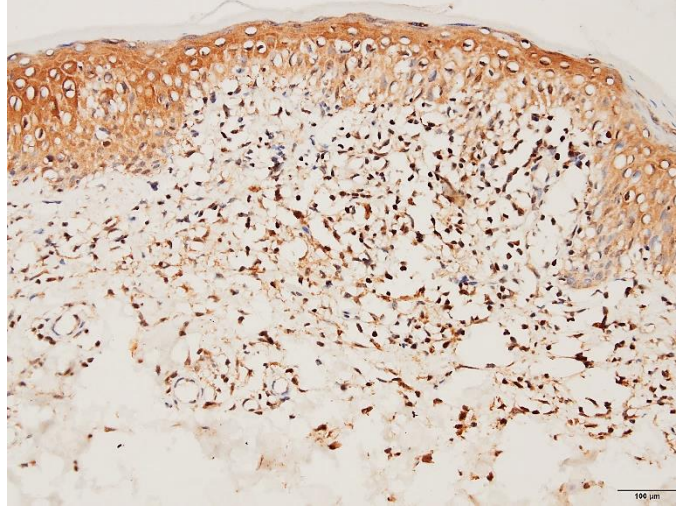


#### 4.6. Kontrol Grubunda ve Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda IL-18 İmmünohistokimyasal Boyanmasının İkili Gruplar Halinde Karşılaştırılması

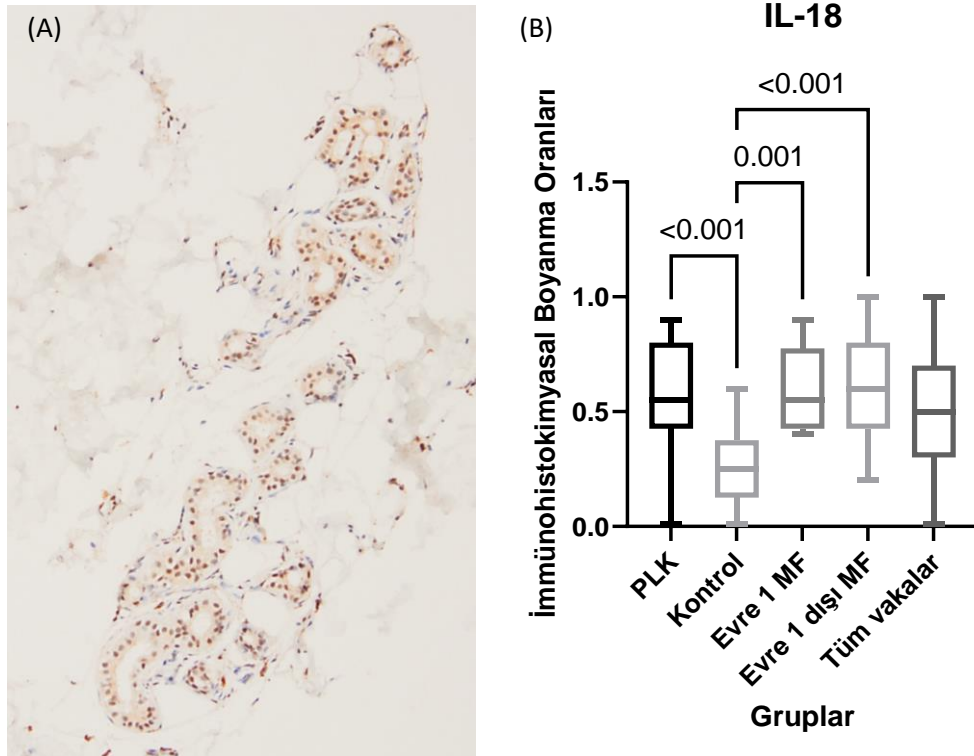
IL-18 ile immünreaksiyon inflamatuvar infiltrat ışık mikroskopu altında x4, x10 ve x20'lik büyütmelelerde incelendi; sağlıklı değerlendirme yapılması için epidermodermal inflamatuvar infiltrattaki boyanma yüzdeleri boyama prosedürleri esnasında doku dökülmesi gözlenmeyen kesitler ve tüm alanlar göz önünde bulundurularak belirlendi. İnflamatuvar infiltrattaki boyanma oranlarının yaklaşık değerlerinin yüzdelik olarak belirlenmesi için temel olarak x10 ve x20'lik büyütme altındaki incelemeler göz önüne alındı. IL-18'in nükleer olarak boyandığı ve epiderminin tüm tabakalarını boyadığı gözlemlendi. (Resim 4.6.1). IL-18'in ayrıca ekrin gland, damar, sebace gland, kıl folikülü yapısı ile immünreaksiyon verdiği izlendi (Şekil.4.6.1A). Belirlenen boyanma yüzdelerinin analizinde normal dağılım özelliği izlenmediğinden gruplar arasındaki medyan farklılıkları Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Gruplar arası IL-18 boyanma yüzdelerinin tanımlayıcı istatistik kullanılarak elde edilen sayısal verileri Tablo 4.7.1'de, grafiği ise Şekil 4.6.1B'de, gösterilmiş olup, ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve PLK grubu arasında

( $p=0,001$ ), kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ( $p=<0,001$ ) ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,001$ ) IL-18 immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

**Resim 4.6.1:** IL-18 ile pozitif boyanma oranının yaklaşık %90 olarak tespit edildiği evre 1 dışı MF grubu örneği (IL-18, x200)



**Şekil 4.6.1:** IL-18 ile ektrin glandların pozitif boyanması (A) (IL-18, x200) (A) Kontrol ve vaka grubunda kaspaz-1 boyanma oranları (B)

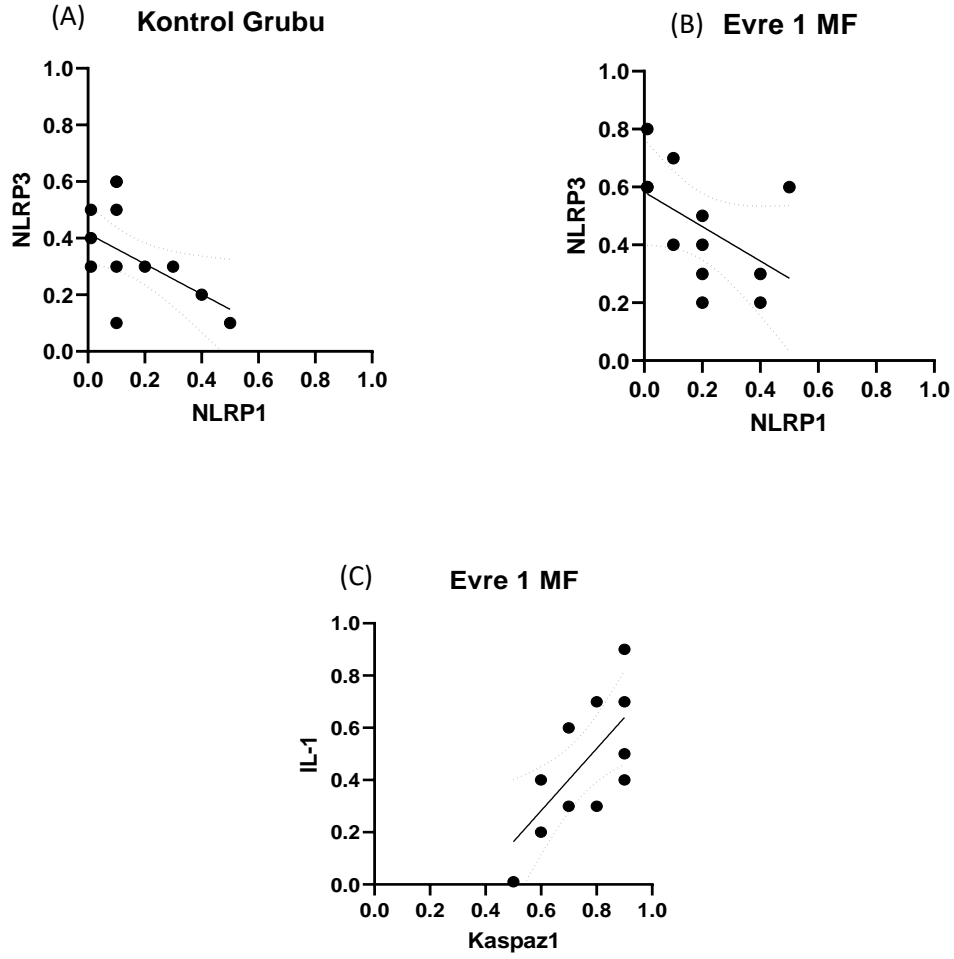


#### 4.7. Kontrol Grubunda, Pitriyazis Likenoides Kronika, Evre 1 Mikozis Fungoides ve Evre 1 Dışı Mikozis Fungoides Grubunda NLRP1, NLRP3, Kaspaz-1, IL-1 ve IL-18 İmmünohistokimyasal Boyanma Oranlarının Korelasyonunun İncelenmesi

İmmünohistokimyasal boyanma oranlarının sayısal verilerinin analizinde normal dağılım özelliği izlenmediğinden, iki sayısal veri arasındaki korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ve katsayısı ile incelendi. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde NLRP1 ile kaspaz-1 (korelasyon katsayısı=0,265; p=0,048), kaspaz-1 ile IL-1 (korelasyon katsayısı=0,489; p<0,001) ve kaspaz-1 ile IL-18 (korelasyon katsayısı=0,405; p=0,002) arasında yapılan karşılaştırmalardaki korelasyonlar anlamlı bulundu. Belirtilen gruplar arasında saptanan pozitif katsayılar korelasyonun pozitif yönde olduğunu göstermektedir.

PLK, evre 1 dışı MF ve tüm MF gruplarında immünohistokimyasal boyanmaların arasında hiçbir ikili karşılaştırmada anlamlı bir korelasyon bulunamamışken; kontrol grubunda yalnızca NLRP3 ve NLRP1 ikili karşılaştırılmasında, negatif korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı=-0,541; p=0,030) (Şekil 4.7.1.). Evre 1 MF grubunda ise NLRP1 ve NLRP3 ile negatif yönde (korelasyon katsayısı=-0,590, p=0,043); IL-1 ve kaspaz-1 arasında pozitif yönde orta derecede (korelasyon katsayısı=0,676, p=0,016) korelasyon saptandı (Şekil 4.7.1.).

**Şekil 4.7.1:** Kontrol grubunda (A) ve Evre 1 MF grubunda (B) NLRP1-NLRP3 arasındaki negatif korelasyon; evre 1 MF grubunda (C) IL-1 ve kaspaz-1 arasındaki pozitif korelasyon



**Tablo 4.7.1:** Kontrol ve vaka grubunda IL-1 $\beta$ , kaspaz-1 ve IL-18 boyanma oranlarının sayısal değerleri

IL-1 $\beta$	Gruplardaki Hasta Sayıları	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Kontrol</b>	16	0,24 $\pm$ 0,14	0,3	0,01	0,5
<b>PLK</b>	16	0,43 $\pm$ 0,24	0,4	0,1	0,8
<b>Evre 1 MF</b>	12	0,45 $\pm$ 0,25	0,4	0,01	0,9
<b>Evre 1 dışı MF</b>	12	0,38 $\pm$ 0,19	0,4	0,1	0,7
<b>Tüm Vakalar</b>	56	0,37 $\pm$ 0,22	0,35	0,01	0,9

Kaspaz-1	Gruplardaki Hasta Sayıları	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Kontrol</b>	16	0,39±0,13	0,4	0,2	0,6
<b>PLK</b>	16	0,66±0,20	0,65	0,3	0,9
<b>Evre 1 MF</b>	12	0,74±0,14	0,75	0,5	0,9
<b>Evre 1 dışı MF</b>	12	0,75±0,14	0,8	0,5	0,9
<b>Tüm Vakalar</b>	56	0,62±0,21	0,6	0,2	0,9

IL-18	Gruplardaki Hasta Sayıları	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Kontrol</b>	16	0,26±0,16	0,25	0,01	0,6
<b>PLK</b>	16	0,43 ±0,24	0,55	0,01	0,9
<b>Evre 1 MF</b>	12	0,59±0,17	0,55	0,4	0,9
<b>Evre 1 dışı MF</b>	12	0,60±0,24	0,6	0,2	1
<b>Tüm Vakalar</b>	56	0,50±0,25	0,5	0,01	1

## 5. TARTIŞMA

Derinin primer T hücreli lenfomalarının en sık görülen alt tipi olan MF, oligo/monoklonal nitelikteki T lenfositlerinin deride proliferasyon olması ile karakterize ektranodal Hodgkin dışı bir lenfomadır. MF kendini yama, plak, tümör morfolojisindeki elementer deri lezyonları ile gösterebileceği gibi, vücudun en az %80'inin tutulumu ile karakterize eritrodermi tablosu ile de karşımıza çıkabilir. Vücut yüzey alanının tutulum oranına, lezyon morfolojisine, lenf nodu, organ veya periferik kan tutulumuna göre evrelemesi yapılan MF'nin etyopatogenezinde EBV, CMV,

HTLV-1, HIV, beta hemolitik streptokok, Pseudomonas aeruginosa, Stafilokok aureus gibi viral ve bakteriyel enfeksiyöz ajanların yol açtığı kronik antijenik stimülasyon, çevresel, genetik ve immünolojik faktörler suçlanmıştır (3, 20, 21). Erken evre MF lezyonlarında Th1 tipi sitokin paterni (IL-2, IL-12 ve interferon gama) hakimdir ve CD8+ T hücre aracılı immün yanıt hastalığın progresyonu süresince artmakta olan malign nitelikteki CD4+ T hücrelerini elimine etmeye çalışır (28) (30). Erken evrede antitümöral etkinlik gösteren ve interferon gama salgılayan CD8+ T hücreleri sayesinde klonal CD4+ T hücrelerinin proliferasyonu kısmen engellenebilirken, evre ilerledikçe CD8+ T hücre sayısı progresif olarak azalır ve antitümöral etkinlik ortadan kalkar (30, 31). Hastalık progresyonunda Th1 tipi sitokin paterni yerini Th2 tipi sitokin paternine (IL-4, IL-5 ve IL-13) bırakır. IL-10'un artması; NK hücrelerinin, CD8+ T hücreleri ve dendritik hücrelerin sayısının da azalması ile birlikte antitümöral etkinlik önemli derecede sekteye uğrar, hastalar sekonder infeksiyonlara yatkın hale gelir (30) (4). Bildiğimiz ve araştırdığımız kadarıyla, MF'nin immünopatogenezinde doğal immün sistemin bir parçası olan ve hücre için tehlike oluşturan ekstra veya intraselüler ligandları tanıyan reseptörler aracılığıyla aktive olan inflamazomun rolü şu ana kadar araştırılmamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatürdeki ilk örneği oluşturmaktadır.

PL, akut formu PLEVA, kronik formu PLK olacak şekilde iki ayrı spekturumda incelenen bir deri hastalığıdır. PLEVA seyrinde eritemli, hemorajik kurutlu vezikül ve püstüler lezyonlar gözlenirken, PLK ise eritemli-skuamlı makül, papüller ve plaklar ile karakterizedir (85). PL'nin etyopatogenezinde genel olarak 3 teori suçlanmıştır. İnfeksiyöz ajana maruziyet sonucu gelişen inflamatuvar yanıt, immün kompleks aracılı hipersensitivite vaskülit, altta yatan T hücre diskrazisine sekonder olarak gelişen inflamatuvar cevap PL gelişimine yol açtığı öne sürülen teorilerdir (7). İnfeksiyöz etyolojide EBV, EMV, HIV, Toxoplasma gondi gibi ajanlar suçlanmıştır (88, 89). Lenfoproliferatif etyolojiyi destekleyen bulgular arasında PL vakalarında TCR klonalitesinin %10 ile %65 arasında değişmesi, lenfomatoid papülozis/MF ile ilişkili vakaların bildirilmiş olması, bazı vakalarda yıllar sonra lenfomaya dönüşümün gösterilmiş olması, CD30+ T hücre varlığı ve CD7 delesyonunun olması yer almaktadır (85, 96, 97). Yine de yapılan bir çalışmada uzun dönemli takipte hastaların sadece %5,2'sinde MF'ye progresyon gözlenmiş, %85 MF ile ilişkili olmayan hastada ise tam remisyon izlenmiştir (99). Bu nedenle, PL'nin lenfoproliferatif bir hastalık olduğu görüşü, bazı yazarlar tarafınca desteklenirse de yaygın olarak kabul edilen bir teori



değildir. PLK'nın etyolojisinde HIV, CMV, EBV, Parvovirüs gibi enfeksiyöz ajanlar da suçlanıldığından, bu ajanlara ait DAMP ve PAMP moleküllerini tanıyarak kaspaz-1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 aktivasyonuna yol açabilen NLRP1 ve NLRP3 inflamazomlarının PLK gelişimindeki rolünü araştırmayı hedefledik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, PLK'nın etyopatogenezinde doğal immünitinin bir parçası olan inflamazomun rolünün araştırıldığı ve PLK ile inflamazom ilişkisinin ortaya konduğu ilk çalışmadır. Çalışmamızda, kontrol grubu ile PLK grubu arasında NLRP1 ekspresyonu ( $p=0,032$ ), IL-1 $\beta$  ekspresyonu ( $p=0,013$ ), kaspaz-1 ekspresyonu ( $p<0,001$ ) ve IL-18 ekspresyonu ( $p=0,001$ ) açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar saptandı. Bu sonuçlar, PLK gelişiminde ve progresyonunda NLRP1 aktivasyonunun ve bu aktivasyon sonucunda tetiklenen inflamazom kaskad elemanlarının (kaspaz-1, IL-1 $\beta$ , IL-18) rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın başlangıcında öne sürdüğümüz MF grubunda PLK grubuna kıyasla inflamazom ekspresyon düzeyinin daha yüksek olacağı hipotezinin aksine; NLRP-1, NLRP-3, IL-1 $\beta$ , IL-18 ve kaspaz-1'in lezyonel derideki ekspresyon düzeyleri açısından karşılaştırılmasında PLK ile evre 1 MF ve PLK ile evre 1 dışı MF grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızdan çıkan bu sonuç ile PLK grubunda ve MF grubunda; NLRP1, NLRP3 ve bu inflamazomların aktivasyonu sonucu üretilen kaspaz-1, IL-1 $\beta$ , IL-18 ekspresyon düzeyinin benzer düzeyde olduğu ve bu inflamazom elemanlarının iki hastalığı ayırt etmek için kullanılacak yararlı belirteçler olmadığı öne sürülebilir. Elde edilen bu sonuçlar NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, IL-1 $\beta$ , IL-18 ekspresyonu açısından MF ve PLK'nin aynı spekturumunda kabul edilebilecek iki lenfoproliferatif deri hastalığı olduğunu düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışma ile aynı zamanda NLRP1 ve NLRP3 inflamazom yolaklarının ve bu yolakların tetiklenmesi ile aktive olan kaspaz-1, IL-1 $\beta$  ve IL-18'in MF patogenezinde ve progresyonundaki rolünü ortaya koymaya çalıştık. Kontrol grubu, PLK grubu, evre 1 MF/evre 1 dışı MF grubuna ait deri biyopsileri örneklerinde NLRP1, NLRP3, IL-18, IL-1 $\beta$  ve kaspaz-1'in immünohistokimyasal olarak boyandığı ve inflamatuvar infiltratın boyanma yüzdesinin yaklaşık olarak belirlendiği çalışmamızda NLRP3 ile pozitif boyanma açısından hiçbir ikili grup arasındaki farklılık saptanmadı ( $p>0,005$ ). Bu sonuçtan yola çıkarak doku hasarının belirteci olabilen ve mitokondriyal DNA, hücre içi potasyum kaybı, lizozomal destabilizasyon, ekstraselüler ATP ve intraselüler kalsiyum düzeyi gibi endojen uyarıların yanı sıra bakteriyel

lipopolisakkarit gibi ekzojen uyarılarla da stimüle olabilen NLRP3 inflamazomunun MF veya PLK patogenezinde rol oynamıyor olabileceği öne sürebiliriz (144-149). Derinin primer inflamazom algacı olarak tanımlanan NLRP1, keratinositlerde diğer NLR'lere kıyasla daha yoğun eksprese edilir; bakteriyel muramil dipeptid, Bacillus anthracis letal toksini ve insanlarda UVB ile aktive olur (133) (219, 220). Çalışmamız sonucunda ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,017$ ) ve kontrol grubu ile PLK grubu arasında ( $p=0,032$ ) NLRP1 immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmışken, diğer grupların ikili karşılaştırılmalarında bir farklılık saptanmadı. NLRP1, deride keratinositlerde yoğun olarak eksprese edildiği bildirilen bir inflamazomdur ve çeşitli deri kanserleri ile ilişkisi bildirilmiştir (219). Zhong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Ayrıca Zhong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada germline NLRP1 mutasyonları sonucunda inflamazom aktivasyonunun indüklendiği ve bu durumun derideki inflamasyonu artırarak kansere yatkınlık yarattığı ortaya konmuştur (219). Bu çalışmada NLRP1'in PYD bölgesinde izlenen yanlış anlamlı mutasyonların, multipl kendiliğinden iyileşen palmoplantar karsinom sendromuna, LRR bölgesinde izlenen internal delesyonların ise familial keratozis likenoides kronikaya sebep olduğu belirlenmiştir (219). Ayrıca NLRP1 ve NLRP3 proteinlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin sporadik malign melanom ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (133). Tüm bu sonuçlar, doku düzeyinde NLRP1 aşırı ekspresyonunun inflamazom aktivasyonunu indükleyerek deride kronik inflamasyona yol açabileceği ve bu kronik inflamasyonun da PLK ve MF patogenezinde rol oynuyor olabileceği düşündürmektedir. Özellikle MF'nin patogenezinde kronik antijenik stimülasyon ve inflamasyonun rolü daha önceden vurgulanmıştır (23). NLRP1'in aşırı ekspresyonu nedeni ile sürekli olarak aktive edilmekte olan kaspaz-1; IL-1 $\beta$  ve IL-18'in salınmasına yol açarak pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını, hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, tip 2 fosfolipaz, siklooksijenaz-2, prostaglandin E2 ve nitrik oksit yapımını artırmakta, hücre göçünü kolaylaştırmaktadır (12). Büyüyen bu inflamatuvar kaskad, malign nitelikteki CD4+ T hücrelerinin proliferasyonuna yol açıyor ve MF'nin etyopatogenezinde rol oynuyor olabilir (11).

NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2 veya pyrin inflamazomlarının aktivasyonu sonucu pro-kaspaz-1'den kaspaz-1'e dönüşür. Aktif halde bulunan kaspaz-1, pro-IL-1 beta ve pro-IL-18'i sırasıyla IL-1 $\beta$  ve IL-18'e dönüştürür. IL-1 $\beta$  ve IL-18'in

aktivasyonu sonucunda ateş, anjiyogenez, hematopoez, vazodilatasyon, akut faz yüksekliği, lökosit kemotaksisi/ekstravazasyonu, lenfosit aktivasyonu ve antikor sentezi gibi inflamasyon kaskadını güçlendirici hadiseler meydana gelir, piroptosis denilen programlı litik hücre ölümünün inflamatuvar formu indüklenir (136). Güçlü pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\beta$  ve IL-18 hücre kemotaksisini ve hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, hücre göçünü kolaylaştırır Bunun yanı sıra IL-6, TNF-alfa, Th17 oluşumunu; siklooksijenaz-2, nitrik oksit sentaz, prostaglandin E2, platelet aktive edici faktör düzeyini artırır ve inflamasyonun devamına katkıda bulunur (136). Çalışmamızda, kontrol ile PLK (p=0,013), kontrol ile evre 1 MF(p=0,013) ve kontrol ile evre 1 dışı MF (p=0,04) ikili grupları arasında IL-1 $\beta$  ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. IL-18 ekspresyon düzeylerinin ikili gruplar halinde karşılaştırılması sonucu belirlenen p değerleri ise, kontrol ile PLK grubu için 0,001; kontrol ve evre 1 MF grubu için <0,001; kontrol ve evre 1 dışı MF grubu için ise 0,001'dir. Son olarak IL-1 $\beta$  ve IL-18'in aktivasyonunda anahtar rol oynayan kaspaz-1 ekspresyon düzeyleri arasında, kontrol ile PLK; kontrol ile evre 1 MF ve kontrol ile evre 1 dışı MF açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,0001). El edilen bu veriler, PLK ve MF grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede fazla kaspaz-1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 ekspresyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Fakat PLK ile evre 1 MF, PLK ile evre 1 dışı MF ve evre 1 MF ile evre 1 dışı MF arasında ekspresyon düzeyi açısından hiçbir boyanma için anlamlı bir fark elde edilememiştir. MF grubunda IL-1 $\beta$  ekspresyonu açısından elde edilen sonuç, Savvateeva ve arkadaşları tarafından yapılan, kontrol ve MF grubunda periferik kan lenfositleri, epidermis ve serumda TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 düzeylerinin ELISA ile tespit edildiği bir çalışmadan elde edilen sonucu desteklemektedir (217). Bu çalışmada kontrol grubuna kıyasla MF grubunda belirtilen sitokinlerin düzeyleri daha yüksek olarak saptanmış olup, hastalık evresi arttıkça Th1 tipi sitokin profilinden, Th2 tipi sitokin profiline geçiş gösterecek şekilde pro-inflamatuvar sitokin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (217). Ayrıca Yamanaka ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kutanöz T hücre lenfoma tanılı 95 hastanın plazma örneği, 20 hastanın ise deri biyopsisi örneği IL-18, IL-12, kaspaz-1 ve diğer sitokinler açısından incelenmiştir (218). Lezyonlu deri ve sağlıklı deri biyopsi örnekleri kültürde çoğaltıldıktan sonra, plazma ve deri kültürü süpernatantlarındaki sitokin düzeylerinin belirlenmesi için ELISA kullanılmış ve doku biyopsi örneklerinde sitokin mRNA düzeylerinin belirlenmesi için kantitatif RT-PCR kullanılmıştır (218). Sonuç olarak plazma IL-18 ve

kaspaz-1 düzeylerinin; kutanöz T-hücreli lenfoma hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu, tüm evreler ile kontrol grubu arasında IL-18 ve kaspaz-1 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcutken, evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadığı sonucuna varılmıştır (218). Bizim çalışmamızda ELISA veya RT-PCR kullanılmamış olmasına rağmen, IL-18 ve kaspaz-1'in immünohistokimyasal ekspresyon düzeyleri karşılaştırılması ile aynı sonuç elde edilmiştir.

Tüm gruplarda NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 immünohistokimyasal boyanma oranlarının korelasyonunun incelendiğinde ise NLRP1 ile kaspaz-1 (korelasyon katsayısı=0,265; p=0,048), kaspaz-1 ile IL-1 (korelasyon katsayısı=0,489; p<0,001) ve kaspaz-1 ile IL-18 (korelasyon katsayısı=0,405; p=0,002) arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Kaspaz-1'in IL-18 ve IL-1'in aktivasyonunda anahtar rol oynadığı göz önünde bulundurulacak olursa, çalışmamızda tüm grupların analizinde elde edilen bu pozitif korelasyon oldukça anlamlı ve mantıklıdır. Kontrol grubunda yalnızca NLRP3 ve NLRP1 ikili karşılaştırılmasında, negatif korelasyon saptanmıştır (korelasyon katsayısı = -0,541; p=0,030). Evre 1 MF grubunda ise NLRP1 ve NLRP3 ile negatif yönde (korelasyon katsayısı = -0,590, p=0,043); kaspaz-1 ve IL-1 arasında ise pozitif yönde orta derecede (korelasyon katsayısı=-0,676, p=0,016) korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda ve evre 1 MF grubunda NLRP1 ve NLRP3 ikili karşılaştırılmasında elde edilen negatif korelasyon, NLRP1 inflamazomu ile NLRP3 inflamazomu arasında ters ilişki olduğunu yani birinin ekspresyonunda artış gözlenirken diğerinin ekspresyonunda azalma gözlendiğini düşündürmektedir. Evre 1 dışı MF, PLK ve tüm MF gruplarında immünohistokimyasal boyanmaların arasında hiçbir ikili karşılaştırmada anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Enfeksiyöz deri hastalıklarından leprada inflamazomun rolünün araştırıldığı bir çalışmada, 15 lepramatöz lepra, 15 tüberküloid lepra, 13 indetermine lepra hastasına ait deri biyopsi örnekleri NLRP1, NLRP3, kaspaz-1, IL-18 ve IL-1 $\beta$  ekspresyonu açısından immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş olup, lepramatöz lepra ve tüberküloid lepra grubunda kaspaz-1 ve IL-18 arasında; indetermine lepra formunda IL-1 $\beta$  ile kaspaz-1; IL-18 ile NLRP1; ve IL-18 ve NLRP3 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (222). Bu çalışmada elde edilen pozitif korelasyonlar bizim çalışmamızda tüm grupların ve evre 1 MF grubunun değerlendirilmesinde elde edilen korelasyonlar ile benzer niteliktedir. Sonuç olarak

çalışmamızda kontrol ile PLK ve kontrol ile MF grubu arasında NLRP1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 ekspresyon düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanması, doğal immün sistemin bir parçası olan NLRP1 inflamazomunun bu iki hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif nitelikte olması, kontrol grubunun tamamen sağlıklı kontrol hastalarından oluşmaması, immünohistokimya dışında RT-PCT, ELISA, akım sitometri vb. moleküler tekniklerin kullanılmamış olması, tam olarak kör değerlendirme yapılamamış olması (deri biyopsilerinin punch biyopsi, kontrol grubu biyopsi örneklerinin insizyonel veya eksizyonel olması nedeni) ve her ne kadar elektronik medikal datalar incelenerek vaka grupları evrelere göre seçilmiş olsa da tedavi durumlarının net olarak bilinmemesi yer almaktadır.

İnflamazomun vitiligo, kutanöz lupus, bazal hücreli kanser, melanom, lepra, dermatofit enfeksiyonu, alerjik kontakt dermatit gibi pek çok farklı dermatolojik hastalıkların yanı sıra; kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendromlardan familial soğuk otoinflamatuar sendromu, Muckle-Wells sendromu ve neonatal başlangıçlı multisistemik otoinflamatuar sendrom gibi otoinflamatuar sendromlarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız PLK ve MF hastalarına ait lezyonel deride NLRP1 ve NLRP3 inflamazom ekspresyonunun kontrol grubu ile kıyaslanılarak incelendiği ilk çalışmadır. Sonuç olarak, çalışmamız ile PLK ve MF'nin etyopatogenezinde inflamazom yolağının aktivasyonunun rol oynayabileceği ortaya konmuştur. Bulduğumuz sonuçların sağlıklı bir şekilde desteklenebilmesi için alınan biyopsi lokalizasyonun, hastanın tedavi durumunun, hastalık evresinin net olarak belirlendiği; cinsiyet ve yaş bakımında eşleşmiş tamamen sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma sağlayan, ELISA, RT-PCR, akım sitometre gibi moleküler tekniklerin de kullanıldığı, diğer inflamazom yolaklarının da (NAIP/NLRC4, NLRP1, AIM2 ve pyrin) MF ve PLK patogenezindeki rolünün incelendiği, geniş hasta sayısına sahip olan, prospektif çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız PLK ve MF hastalarına ait lezyonel deride NLRP1, NLRP3, IL-1 $\beta$ , IL-18 ve kaspaz-1 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak kontrol grubu ile kıyaslanılarak incelendiği ilk çalışmadır.
- Seçilen vaka grubunda 16 hasta PLK, 12 hasta evre 1 MF, 12 hasta evre 1 dışı MF tanılı idi, kontrol grubunu ise histopatolojik tanısı kronik inflamasyon, skar dokusu ile uyumlu gelen hastalardan veya primer tümörü cerrahi sınırı negatif olmak üzere eksize edilmiş ve daha sonra tamamlayıcı re-eksizyon uygulanmış 16 hastadan alınan ekzisyonel doku örnekleri oluşturdu.
- Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş ortalaması  $47,09 \pm 16,35$  yıl (aralık: 18-78 yıl) iken, tüm olguların %50'si (n=28) kadın, %50'si (n=28) erkek idi.
- NLRP3 ekspresyonunun ikili karşılaştırmalarında hiçbir grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- NLRP1 ekspresyonunun ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,017$ ) ve kontrol grubu ile PLK grubu arasında ( $p=0,032$ ) NLRP1 immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.
- IL-1 $\beta$  ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve PLK grubu arasında ( $p=0,013$ ), kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ( $p=0,013$ ) ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,040$ ) IL-1 $\beta$  immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.
- Kaspaz-1 ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve PLK grubu arasında ( $p=<0,001$ ), kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ( $p=<0,001$ ) ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,001$ ) kaspaz-1 immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.
- IL-18 ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu ve PLK grubu arasında ( $p=0,001$ ), kontrol grubu ile evre 1 MF grubu arasında ( $p=<0,001$ ) ve kontrol grubu ve evre 1 dışı MF grubu arasında ( $p=0,001$ ) IL-18 immünohistokimyasal boyanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.
- Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde NLRP1 ile kaspaz-1 (korelasyon katsayısı=0,265;  $p=0,048$ ), kaspaz-1 ile IL-1 (korelasyon katsayısı=0,489;  $p<0,001$ ) ve kaspaz-1 ile IL-18 (korelasyon katsayısı=0,405;  $p=0,002$ ) arasındaki karşılaştırmalarda korelasyonlar anlamlı bulundu.

- PLK, evre 1 dışı MF ve tüm MF gruplarında immünohistokimyasal boyanmaların arasında hiçbir ikili karşılaştırmada anlamlı bir korelasyon bulunamamışken; kontrol grubunda yalnızca NLRP3 ve NLRP1 ikili karşılaştırılmasında, negatif korelasyon saptandı. (korelasyon katsayısı= -0,541; p=0,030). Evre 1 MF grubunda ise NLRP1 ve NLRP3 ile negatif yönde (korelasyon katsayısı=-0,590, p=0,043); IL-1 $\beta$  ve kaspaz-1 arasında ise pozitif yönde orta derecede (korelasyon katsayısı=-0,676, p=0,016) korelasyon saptandı.
- Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen verilerin ışığında PLK ve MF'nin etyopatogenezinde inflamazom yolağının aktivasyonunun rol oynayabileceği öne sürülebilir.
- Bulduğumuz sonuçların sağlıklı bir şekilde desteklenebilmesi için alınan hastanın tedavi durumunun, hastalık evresinin net olarak belirlendiği; cinsiyet ve yaş bakımında eşleşmişsağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma sağlayan, ELISA, RT-PCR, akım sitometre gibi moleküler tekniklerin de kullanıldığı, diğer inflamazom yolaklarının (NAIP/NLRC4, NLRP1, AIM2 ve pyrin) da MF ve PLK patogenezindeki rolünün incelendiği, geniş hasta sayısına sahip olan, prospektif çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır

## 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. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
2. Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):11-7.
3. Olsen EA. Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015;33(4):643-54.
4. Wong HK, Mishra A, Hake T, Porcu P. Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Br J Haematol*. 2011;155(2):150-66.
5. Lamberg SI, Bunn PA, Jr. Cutaneous T-cell lymphomas. Summary of the Mycosis Fungoides Cooperative Group-National Cancer Institute Workshop. *Arch Dermatol*. 1979;115(9):1103-5.
6. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Li J. Pityriasis lichenoides chronica: stratification by molecular and phenotypic profile. *Hum Pathol*. 2007;38(3):479-90.
7. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):557-72; quiz 73-6.
8. Fraitag S, Boccarda O, Brousse N, Bodemer C. Mycosis fungoides following pityriasis lichenoides: an exceptional event or a potential evolution? *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):307.
9. McCarthy CG, Goulopoulou S, Wenceslau CF, Spittler K, Matsumoto T, Webb RC. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(2):H184-96.
10. Chan AH, Schroder K. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines. *J Exp Med*. 2020;217(1).
11. Kesavardhana S, Kanneganti TD. Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction. *Int Immunol*. 2017;29(5):201-10.
12. Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. *Cell*. 2016;165(4):792-800.
13. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. *Leuk Lymphoma*. 2003;44 Suppl 3:S49-54.
14. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(2):297-315.
15. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-10.
16. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):752-9.
17. Hodak E, Friedman E. Familial mycosis fungoides: model of genetic susceptibility. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10 Suppl 2:S67-9.
18. Rosen ST, Radvany R, Roenigk H, Jr., Terasaki PI, Bunn PA, Jr. Human leukocyte antigens in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12(3):531-4.
19. Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutavas EE. The cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients. *J Clin Invest*. 1995;95(2):547-54.
20. Dreno B, Celerier P, Fleischmann M, Bureau B, Litoux P. Presence of Epstein-Barr virus in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Acta Derm Venereol*. 1994;74(5):355-7.



21. Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM, Bonefeld CM, Wasik MA, Koralov SB, et al. Bacterial toxins fuel disease progression in cutaneous T-cell lymphoma. *Toxins (Basel)*. 2013;5(8):1402-21.
22. Musette P, Bachelez H. Cutaneous T-Cell Lymphomas and Bacterial Superantigens. *Blood*. 1997;90(1):472b-3.
23. Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, MacKie R. A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):196-200.
24. Ravat FE, Spittle MF, Russell-Jones R. Primary cutaneous T-cell lymphoma occurring after organ transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):668-75.
25. Nahass GT, Kraffert CA, Penneys NS. Cutaneous T-cell lymphoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol*. 1991;127(7):1020-2.
26. Dereure O, Levi E, Vonderheid EC, Kadin ME. Infrequent Fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoides: a possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. *J Invest Dermatol*. 2002;118(6):949-56.
27. Li G, Chooback L, Wolfe JT, Rook AH, Felix CA, Lessin SR, et al. Overexpression of p53 protein in cutaneous T cell lymphoma: relationship to large cell transformation and disease progression. *J Invest Dermatol*. 1998;110(5):767-70.
28. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1978-88.
29. Erkek E, Sahin S, Atakan N, Kocagoz T, Olut A, Gokoz A. Examination of mycosis fungoides for the presence of Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 by polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(5):422-6.
30. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005;115(4):798-812.
31. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205 e1-16; quiz 21-2.
32. Ciree A, Michel L, Camilleri-Broet S, Jean Louis F, Oster M, Flageul B, et al. Expression and activity of IL-17 in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Int J Cancer*. 2004;112(1):113-20.
33. Lonsdorf AS, Hwang ST, Enk AH. Chemokine receptors in T-cell-mediated diseases of the skin. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2552-66.
34. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):2-10.
35. Gemmill R. Cutaneous T-cell lymphoma. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22(2):90-6.
36. Ahn CS, A AL, Sanguenza OP. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(12):933-48; quiz 49-51.
37. Mantri MD, Khadke MP, Ameet DL, Rachita DS. Folliculotropic Mycosis Fungoides in an Adolescent: A Rare Case. *Indian J Dermatol*. 2016;61(4):467.
38. Rodney IJ, Kindred C, Angra K, Qutub ON, Villanueva AR, Halder RM. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):808-14.
39. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):954-60.
40. Shah A, Safaya A. Granulomatous slack skin disease: a review, in comparison with mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(12):1472-8.
41. Su LD, Kim YH, LeBoit PE, Swetter SM, Kohler S. Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *J Cutan Pathol*. 2002;29(3):135-41.
42. Wolf P, Cerroni L, Kerl H. Mycosis fungoides mimicking perioral dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17(2):132-4.

43. Willemze R, Scheffer E, Van Vloten WA. Mycosis fungoides simulating acanthosis nigricans. *Am J Dermatopathol*. 1985;7(4):367-71.
44. Sharma P, Goyal S, Yadav AK, Singh J, Mandal AK. Hodgkin's lymphoma arising in a case of mycosis fungoides: An unusual association. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):292-7.
45. Sidiropoulou P, Nikolaou V, Marinos L, Voudouri D, Economidi A, Rigopoulos D, et al. A case of lymphomatoid papulosis, pityriasis lichenoides acuta, and mycosis fungoides coexistence. *Australas J Dermatol*. 2019;60(2):e154-e6.
46. Furue M, Kadono T. New aspects of the clinicopathological features and treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Dermatol*. 2015;42(10):941-4.
47. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(6):1277-311.
48. Nickoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1988;10(6):469-77.
49. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1423-30.
50. Xu C, Wan C, Wang L, Yang HJ, Tang Y, Liu WP. Diagnostic significance of TCR gene clonal rearrangement analysis in early mycosis fungoides. *Chin J Cancer*. 2011;30(4):264-72.
51. Ismail SA, Han R, Sanborn SL, Stevens SR, Cooper KD, Wood GS, et al. Immunohistochemical staining for CD45R isoforms in paraffin sections to diagnose mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):635-42.
52. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1053-63.
53. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(4):466-90.
54. Ormsby A, Bergfeld WF, Tubbs RR, Hsi ED. Evaluation of a new paraffin-reactive CD7 T-cell deletion marker and a polymerase chain reaction-based T-cell receptor gene rearrangement assay: implications for diagnosis of mycosis fungoides in community clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):405-13.
55. Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pittelkow MR. Detection of circulating T cells with CD4+CD7- immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(3 Pt 1):404-10.
56. Zelickson BD, Peters MS, Muller SA, Thibodeau SN, Lust JA, Quam LM, et al. T-cell receptor gene rearrangement analysis: cutaneous T cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma, and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(5 Pt 1):787-96.
57. Hodges E, Krishna MT, Pickard C, Smith JL. Diagnostic role of tests for T cell receptor (TCR) genes. *J Clin Pathol*. 2003;56(1):1-11.
58. Lukowsky A, Mucche JM, Sterry W, Audring H. Detection of expanded T cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosus et atrophicus by T cell receptor-gamma polymerase chain reaction assays. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):254-9.
59. Flaig MJ, Schuhmann K, Sander CA. Impact of molecular analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoid infiltrates. *Semin Cutan Med Surg*. 2000;19(2):87-90.
60. Li N, Bhawan J. New insights into the applicability of T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis in cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2001;28(8):412-8.
61. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-607.
62. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International

- Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-22.
63. Simon M, Flaig MJ, Kind P, Sander CA, Kaudewitz P. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations. *J Cutan Pathol*. 2000;27(2):57-60.
  64. Lindae ML, Abel EA, Hoppe RT, Wood GS. Poikilodermatous mycosis fungoides and atrophic large-plaque parapsoriasis exhibit similar abnormalities of T-cell antigen expression. *Arch Dermatol*. 1988;124(3):366-72.
  65. Mutasim DF. Lymphomatoid drug eruption mimicking digitate dermatosis: cross reactivity between two drugs that suppress angiotensin II function. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(4):331-4.
  66. Uzuncakmak TK, Akdeniz N, Ozkanli S, Turkoglu Z, Zemheri EI, Ka Radag AS. Lymphomatoid contact dermatitis associated with textile dye at an unusual location. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(Suppl 1):S24-6.
  67. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(9):1027-41.
  68. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):25-32.
  69. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):325-32.
  70. Huen AO, Rook AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(2):237-44.
  71. Gardner JM, Evans KG, Musiek A, Rook AH, Kim EJ. Update on treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(2):131-7.
  72. Phan K, Ramachandran V, Fassih H, Sebaratnam DF. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen-UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):335-41.
  73. Sokolowska-Wojdylo M, Lugowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(1):19-29.
  74. Nikolaou V, Patsatsi A, Sidiropoulou P, Chlouverakis G, Kavvalou E, Koletsa T, et al. Monotherapy and combination therapy with acitretin for mycosis fungoides: results of a retrospective, multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
  75. Olisova OY, Megna M, Grekova EV, Zaslavsky DV, Gorenkova LG, Sidikov AA, et al. PUVA and interferon alpha2b combined therapy for patients with mycosis fungoides at different stages of the disease: a seven-year retrospective study in Russia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e72-e4.
  76. Photiou L, van der Weyden C, McCormack C, Miles Prince H. Systemic Treatment Options for Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(4):32.
  77. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.
  78. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, Pacheco TR, Parker S, Vonderheid EC, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(6):412-6.
  79. Duvic M, Vu J. Vorinostat in cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(9):585-99.
  80. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):857-66.
  81. Bahali AG, Su O, Cengiz FP, Emiroglu N, Ozkaya DB, Onsun N. Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(5):796-9.

82. Lim HLJ, Tan EST, Tee SI, Ho ZY, Boey JJJ, Tan WP, et al. Epidemiology and prognostic factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome in a multi-ethnic Asian cohort: a 12-year review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):1513-21.
83. Nikolaou V, Papadavid E, Patsatsi A, Siakantaris M, Economidi A, Marinos L, et al. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1321-30.
84. Lebowitz E, Geller S, Flores E, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Survival, disease progression and prognostic factors in elderly patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of 174 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):108-14.
85. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, Morel KD, Garzon MC. Pityriasis Lichenoides in Childhood: Review of Clinical Presentation and Treatment Options. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):579-92.
86. Ersoy-Evans S, Greco MF, Mancini AJ, Subasi N, Paller AS. Pityriasis lichenoides in childhood: a retrospective review of 124 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):205-10.
87. Wahie S, Hiscutt E, Natarajan S, Taylor A. Pityriasis lichenoides: the differences between children and adults. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):941-5.
88. Rongioletti F, Rivara G, Rebora A. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and acquired toxoplasmosis. *Dermatologica*. 1987;175(1):41-4.
89. Rongioletti F, Delmonte S, Rebora A. Pityriasis lichenoides and acquired toxoplasmosis. *Int J Dermatol*. 1999;38(5):372-4.
90. Zlatkov NB, Andreev VC. Toxoplasmosis and pityriasis lichenoides. *Br J Dermatol*. 1972;87(2):114-6.
91. Klein PA, Jones EC, Nelson JL, Clark RA. Infectious causes of pityriasis lichenoides: a case of fulminant infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2 Suppl Case Reports):S151-3.
92. Almagro M, Del Pozo J, Martinez W, Silva JG, Pena C, Yebra-Pimentel MT, et al. Pityriasis lichenoides-like exanthem and primary infection by Epstein-Barr virus. *Int J Dermatol*. 2000;39(2):156-9.
93. Smith KJ, Nelson A, Skelton H, Yeager J, Wagner KF. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in HIV-1+ patients: a marker of early stage disease. The Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Int J Dermatol*. 1997;36(2):104-9.
94. Griffiths JK. Successful long-term use of cyclosporin A in HIV-induced pityriasis lichenoides chronica. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18(4):396-7.
95. Tomasini D, Tomasini CF, Cerri A, Sangalli G, Palmedo G, Hantschke M, et al. Pityriasis lichenoides: a cytotoxic T-cell-mediated skin disorder. Evidence of human parvovirus B19 DNA in nine cases. *J Cutan Pathol*. 2004;31(8):531-8.
96. Borra T, Custrin A, Saggini A, Fink-Puches R, Cota C, Vermi W, et al. Pityriasis Lichenoides, Atypical Pityriasis Lichenoides, and Related Conditions: A Study of 66 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(8):1101-12.
97. de Unamuno Bustos B, Ferriols AP, Sanchez RB, Rabasco AG, Vela CG, Piris MA, et al. Adult pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides: a clinical variant of mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 2014;53(11):1331-8.
98. Kempf W, Kazakov DV, Palmedo G, Freitag S, Schaerer L, Kutzner H. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta with numerous CD30(+) cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):1021-9.
99. Zaaroura H, Sahar D, Bick T, Bergman R. Relationship Between Pityriasis Lichenoides and Mycosis Fungoides: A Clinicopathological, Immunohistochemical, and Molecular Study. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(6):409-15.
100. Vonderheid EC, Kadin ME, Gocke CD. Lymphomatoid papulosis followed by pityriasis lichenoides: a common pathogenesis? *Am J Dermatopathol*. 2011;33(8):835-40.
101. Weinberg JM, Kristal L, Chooback L, Honig PJ, Kramer EM, Lessin SR. The clonal nature of pityriasis lichenoides. *Arch Dermatol*. 2002;138(8):1063-7.
102. Clayton R, Haffenden G, Du Vivier A, Burton J, Mowbray J. Pityriasis lichenoides--an immune complex disease. *Br J Dermatol*. 1977;97(6):629-34.

103. Clayton R, Haffenden G. An immunofluorescence study of pityriasis lichenoides. *Br J Dermatol.* 1978;99(5):491-3.
104. Faber WR, van Joost T. Pityriasis lichenoides, an immune complex disease? *Acta Derm Venereol.* 1980;60(3):259-61.
105. Nieboer C, Kalsbeek GL. Immunofluorescence findings in pityriasis lichenoides. *Br J Dermatol.* 1980;103(1):120-1.
106. Nair PS. A clinical and histopathological study of pityriasis lichenoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(2):100-2.
107. English JC, 3rd, Collins M, Bryant-Bruce C. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and group-A beta hemolytic streptococcal infection. *Int J Dermatol.* 1995;34(9):642-4.
108. Zegpi MS, Ruiz FM, Porrás NK. [Pityriasis Lichenoides: Case report and review of the literature]. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(2):121-5.
109. Van TN, Thi TN, Huu DL, Huu ND, Thi ML, Minh TN, et al. Clinical Aspects and Treatment of Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta: A Retrospective Vietnamese Study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(2):198-9.
110. Nofal A, Assaf M, Alakad R, Amer H, Nofal E, Yosef A. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *Int J Dermatol.* 2016;55(7):729-38.
111. Zang JB, Coates SJ, Huang J, Vonderheid EC, Cohen BA. Pityriasis lichenoides: Long-term follow-up study. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):213-9.
112. Giannetti A, Girolomoni G, Pincelli C, Benassi L. Immunopathologic studies in pityriasis lichenoides. *Arch Dermatol Res.* 1988;280 Suppl:S61-5.
113. Benmaman O, Sanchez JL. Comparative clinicopathological study on pityriasis lichenoides chronica and small plaque parapsoriasis. *Am J Dermatopathol.* 1988;10(3):189-96.
114. Romani J, Puig L, Fernandez-Figueras MT, de Moragas JM. Pityriasis lichenoides in children: clinicopathologic review of 22 patients. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(1):1-6.
115. Wood GS, Strickler JG, Abel EA, Deneau DG, Warnke RA. Immunohistology of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. Evidence for their interrelationship with lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 1):559-70.
116. Muhlbauer JE, Bhan AK, Harrant TJ, Moscicki RA, Rand R, Caughman W, et al. Immunopathology of pityriasis lichenoides acuta. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(5 Pt 1):783-95.
117. Hapa A, Ersoy-Evans S, Karaduman A. Childhood pityriasis lichenoides and oral erythromycin. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(6):719-24.
118. Meziame L, Caudron A, Dhaille F, Jourdan M, Dadban A, Lok C, et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: treatment with infliximab and intravenous immunoglobulins and review of the literature. *Dermatology.* 2012;225(4):344-8.
119. Mallipeddi R, Evans AV. Refractory pityriasis lichenoides chronica successfully treated with topical tacrolimus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(4):456-8.
120. Ogrum A, Takci Z, Seckin HY, Cetin E. A case of pityriasis lichenoides: Rapid resolution with azithromycin monotherapy in 3 weeks. *Dermatol Ther.* 2018;31(5):e12681.
121. Powell FC, Muller SA. Psoralens and ultraviolet A therapy of pityriasis lichenoides. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(1):59-64.
122. Şahin S, Bükülmez G, Sungur A, Atakan N. Mycosis fungoides' de c-myc, Bcl-2, p53, PCNA protein ekspresyonları ve apoptozis. *TURKDERM.* 2001;35(1):26-31.
123. Ersoy-Evans S, Hapa AA, Boztepe G, Sahin S, Kolemen F. Narrowband ultraviolet-B phototherapy in pityriasis lichenoides chronica. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):109-13.
124. Maranda EL, Smith M, Nguyen AH, Patel VN, Schachner LA, Joaquin JJ. Phototherapy for Pityriasis Lichenoides in the Pediatric Population: A Review of the Published Literature. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(6):583-91.
125. Brazzelli V, Carugno A, Rivetti N, Cananzi R, Barruscotti S, Borroni G. Narrowband UVB phototherapy for pediatric generalized pityriasis lichenoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29(6):330-3.

126. Tomasini D, Zampatti C, Palmedo G, Bonfacini V, Sangalli G, Kutzner H. Cytotoxic mycosis fungoides evolving from pityriasis lichenoides chronica in a seventeen-year-old girl. Report of a case. *Dermatology*. 2002;205(2):176-9.
127. Thomson KF, Whittaker SJ, Russell-Jones R, Charles-Holmes R. Childhood cutaneous T-cell lymphoma in association with pityriasis lichenoides chronica. *Br J Dermatol*. 1999;141(6):1146-8.
128. Sibbald C, Pope E. Systematic review of cases of cutaneous T-cell lymphoma transformation in pityriasis lichenoides and small plaque parapsoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):807-9.
129. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S24-32.
130. Kanneganti TD. The inflammasome: firing up innate immunity. *Immunol Rev*. 2015;265(1):1-5.
131. Lupfer C, Kanneganti TD. Unsolved Mysteries in NLR Biology. *Front Immunol*. 2013;4:285.
132. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157(5):1013-22.
133. Awad F, Assrawi E, Louvrier C, Jumeau C, Giurgea I, Amselem S, et al. Photoaging and skin cancer: Is the inflammasome the missing link? *Mech Ageing Dev*. 2018;172:131-7.
134. Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: too big to miss. *J Clin Invest*. 2009;119(12):3502-11.
135. Fenini G, Karakaya T, Hennig P, Di Filippo M, Beer HD. The NLRP1 Inflammasome in Human Skin and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13).
136. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regen*. 2019;39:12.
137. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002;10(2):417-26.
138. Tang L, Zhou F. Inflammasomes in Common Immune-Related Skin Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:882.
139. Finger JN, Lich JD, Dare LC, Cook MN, Brown KK, Duraiswami C, et al. Autolytic proteolysis within the function to find domain (FIIND) is required for NLRP1 inflammasome activity. *J Biol Chem*. 2012;287(30):25030-7.
140. Levinsohn JL, Newman ZL, Hellmich KA, Fattah R, Getz MA, Liu S, et al. Anthrax lethal factor cleavage of Nlrp1 is required for activation of the inflammasome. *PLoS Pathog*. 2012;8(3):e1002638.
141. Sand J, Haertel E, Biedermann T, Contassot E, Reichmann E, French LE, et al. Expression of inflammasome proteins and inflammasome activation occurs in human, but not in murine keratinocytes. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):24.
142. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, Agostini L, Kuijk L, Martinon F, et al. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J Histochem Cytochem*. 2007;55(5):443-52.
143. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, Brown M, Merriam S, Al-Garawi A, et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B. *J Biol Chem*. 2002;277(13):11570-5.
144. Munoz-Planillo R, Kuffa P, Martinez-Colon G, Smith BL, Rajendiran TM, Nunez G. K(+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*. 2013;38(6):1142-53.
145. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13).
146. Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*. 2012;36(3):401-14.
147. Murakami T, Ockinger J, Yu J, Byles V, McColl A, Hofer AM, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(28):11282-7.
148. Kariya S, Okano M, Zhao P, Maeda Y, Kataoka Y, Higaki T, et al. NLRP3 inflammasome expression in lipopolysaccharide-induced otitis media. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(12):1061-5.

149. Manzano GW, Fort BP, Dubyak GR, Greenfield EM. Wear Particle-induced Priming of the NLRP3 Inflammasome Depends on Adherent Pathogen-associated Molecular Patterns and Their Cognate Toll-like Receptors: An In Vitro Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476(12):2442-53.
150. He Y, Hara H, Nunez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(12):1012-21.
151. Lee GS, Subramanian N, Kim AI, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Sacks DB, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca<sup>2+</sup> and cAMP. *Nature.* 2012;492(7427):123-7.
152. Yang J, Zhao Y, Shi J, Shao F. Human NAIP and mouse NAIP1 recognize bacterial type III secretion needle protein for inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(35):14408-13.
153. Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, Clark AE, Bader MW, Miller SI, et al. Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via Ipaf. *Nat Immunol.* 2006;7(6):569-75.
154. Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, Bonneau R, Lorang CG, Warren SE, et al. Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(7):3076-80.
155. Kofoed EM, Vance RE. Innate immune recognition of bacterial ligands by NAIPs determines inflammasome specificity. *Nature.* 2011;477(7366):592-5.
156. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature.* 2009;458(7237):509-13.
157. Burckstummer T, Baumann C, Bluml S, Dixit E, Durnberger G, Jahn H, et al. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nat Immunol.* 2009;10(3):266-72.
158. Muruve DA, Petrilli V, Zaiss AK, White LR, Clark SA, Ross PJ, et al. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature.* 2008;452(7183):103-7.
159. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature.* 2009;458(7237):514-8.
160. Jones JW, Kayagaki N, Broz P, Henry T, Newton K, O'Rourke K, et al. Absent in melanoma 2 is required for innate immune recognition of *Francisella tularensis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(21):9771-6.
161. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, et al. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol.* 2010;11(5):385-93.
162. Rathinam VA, Jiang Z, Waggoner SN, Sharma S, Cole LE, Waggoner L, et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol.* 2010;11(5):395-402.
163. Pontillo A, Girardelli M, Kamada AJ, Pancotto JA, Donadi EA, Crovella S, et al. Polymorphisms in inflammasome genes are involved in the predisposition to systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2012;45(4):271-8.
164. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kammerbauer C, Goss C, Anz D, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci Transl Med.* 2011;3(82):82ra38.
165. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubreva J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res.* 2010;20(2):170-9.
166. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31.
167. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(26):9982-7.

168. Gurung P, Kanneganti TD. Autoinflammatory Skin Disorders: The Inflammasome in Focus. *Trends Mol Med.* 2016;22(7):545-64.
169. Aubert DF, Xu H, Yang J, Shi X, Gao W, Li L, et al. A Burkholderia Type VI Effector Deamidates Rho GTPases to Activate the Pyrin Inflammasome and Trigger Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2016;19(5):664-74.
170. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature.* 2014;513(7517):237-41.
171. Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017;277(1):61-75.
172. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. *Trends Cell Biol.* 2017;27(9):673-84.
173. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci.* 2017;42(4):245-54.
174. Gong W, Shi Y, Ren J. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases. *Immunobiology.* 2020;225(2):151884.
175. Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol.* 2006;8(11):1812-25.
176. Duprez L, Wirawan E, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Major cell death pathways at a glance. *Microbes Infect.* 2009;11(13):1050-62.
177. Fang Y, Tian S, Pan Y, Li W, Wang Q, Tang Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020;121:109595.
178. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol.* 2010;11(11):973.
179. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(4):232-41.
180. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27.
181. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1beta as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol.* 2011;41(5):1203-17.
182. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013;39(6):1003-18.
183. Hacham M, Argov S, White RM, Segal S, Apte RN. Different patterns of interleukin-1alpha and interleukin-1beta expression in organs of normal young and old mice. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13(1):55-65.
184. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140(6):821-32.
185. Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol.* 2007;27(1):98-114.
186. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell.* 2011;145(5):745-57.
187. Netea MG, Joosten LA, Lewis E, Jensen DR, Voshol PJ, Kullberg BJ, et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat Med.* 2006;12(6):650-6.
188. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol.* 2010;11(11):1014-22.
189. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Vande Walle L, Louie S, Dong J, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature.* 2011;479(7371):117-21.
190. Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, O'Rourke K, Anderson K, Warming S, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature.* 2015;526(7575):666-71.
191. Shi J, Zhao Y, Wang Y, Gao W, Ding J, Li P, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature.* 2014;514(7521):187-92.
192. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-68.



193. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):222-37.
194. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):377-85.
195. Yuksel S, Metz M, Lohse P, Krause K. A Case of Muckle-Wells Syndrome due to novel NLRP3 mutation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1250-2.
196. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301-5.
197. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):198-203.
198. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):615-20.
199. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2583-4.
200. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002;46(12):3340-8.
201. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet*. 1998;7(10):1581-8.
202. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
203. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*. 2004;364(9447):1779-85.
204. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6):803-8.
205. Azizi E, Fisher BK. Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever. *Arch Dermatol*. 1976;112(3):364-6.
206. Aydin F, Ozcelik C, Akpolat I, Turanli AY, Akpolat T. Erysipelas-like erythema with familial Mediterranean fever. *J Dermatol*. 2011;38(5):513-5.
207. Ozcakar ZB, Ozdel S, Yilmaz S, Kurt-Sukur ED, Ekim M, Yalcinkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):441-6.
208. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1991;34(8):973-7.
209. Masters SL, Lagou V, Jeru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*. 2016;8(332):332ra45.
210. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13501-6.
211. Wang D, Duncan B, Li X, Shi J. The role of NLRP3 inflammasome in infection-related, immune-mediated and autoimmune skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2020;98(3):146-51.
212. Johansen C, Moeller K, Kragballe K, Iversen L. The activity of caspase-1 is increased in lesional psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(12):2857-64.
213. Su F, Xia Y, Huang M, Zhang L, Chen L. Expression of NLRP3 in Psoriasis Is Associated with Enhancement of Interleukin-1beta and Caspase-1. *Med Sci Monit*. 2018;24:7909-13.

214. Yu P, Hao S, Zheng H, Zhao X, Li Y. Association of NLRP1 and NLRP3 Polymorphisms with Psoriasis Vulgaris Risk in the Chinese Han Population. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4714836.
215. Levandowski CB, Mailloux CM, Ferrara TM, Gowan K, Ben S, Jin Y, et al. NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1beta processing via the NLRP1 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(8):2952-6.
216. Marie J, Kovacs D, Pain C, Jouary T, Cota C, Vergier B, et al. Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):816-23.
217. Savvateeva MV, Savina MI, Markusheva LI, Samsonov VA. Relative content of cytokines in different tissues in mycosis fungoides. *Bull Exp Biol Med.* 2002;134(2):175-6.
218. Yamanaka K, Clark R, Dowgiert R, Hurwitz D, Shibata M, Rich BE, et al. Expression of interleukin-18 and caspase-1 in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(2):376-82.
219. Zhong FL, Mamai O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, et al. Germline NLRP1 Mutations Cause Skin Inflammatory and Cancer Susceptibility Syndromes via Inflammasome Activation. *Cell.* 2016;167(1):187-202 e17.
220. Ahmad I, Muneer KM, Chang ME, Nasr HM, Clay JM, Huang CC, et al. Ultraviolet Radiation-Induced Downregulation of SERCA2 Mediates Activation of NLRP3 Inflammasome in Basal Cell Carcinoma. *Photochem Photobiol.* 2017;93(4):1025-33.
221. da Silva WC, Oshiro TM, de Sa DC, Franco DD, Festa Neto C, Pontillo A. Genotyping and differential expression analysis of inflammasome genes in sporadic malignant melanoma reveal novel contribution of CARD8, IL1B and IL18 in melanoma susceptibility and progression. *Cancer Genet.* 2016;209(10):474-80.
222. Silva LM, de Sousa JR, Hirai KE, Dias LB, Jr., Furlaneto IP, Carneiro FRO, et al. The inflammasome in leprosy skin lesions: an immunohistochemical evaluation. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2231-40.
223. Yoshikawa FS, Ferreira LG, de Almeida SR. IL-1 signaling inhibits *Trichophyton rubrum* conidia development and modulates the IL-17 response in vivo. *Virulence.* 2015;6(5):449-57.
224. Mao L, Zhang L, Li H, Chen W, Wang H, Wu S, et al. Pathogenic fungus *Microsporum canis* activates the NLRP3 inflammasome. *Infect Immun.* 2014;82(2):882-92.
225. Liang N, Yang YP, Li W, Wu YY, Zhang ZW, Luo Y, et al. Overexpression of NLRP3, NLRC4 and AIM2 inflammasomes and their priming-associated molecules (TLR2, TLR4, Dectin-1, Dectin-2 and NFkappaB) in *Malassezia folliculitis*. *Mycoses.* 2018;61(2):111-8.
226. Shen C, Wang QZ, Shen ZY, Yuan HY, Yu WJ, Chen XD, et al. Genetic association between the NLRP3 gene and acne vulgaris in a Chinese population. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(2):184-9.
227. de Rivero Vaccari JP, Sawaya ME, Brand F, 3rd, Nusbaum BP, Bauman AJ, Bramlett HM, et al. Caspase-1 level is higher in the scalp in androgenetic alopecia. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 1):1033-9.
228. Eyraud A, Milpied B, Thiolat D, Darrigade AS, Boniface K, Taieb A, et al. Inflammasome Activation Characterizes Lesional Skin of Folliculitis Decalvans. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(6):570-5.
229. Wang D, Drenker M, Eiz-Vesper B, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a pathogenetic role of interleukin-18 in cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3205-15.