

# Sitomegalovirüsün Mikozis Fungoides Etiyolojisinde Bir Rolü Olabilir mi?

## Does Cytomegalovirus Have a Role in the Etiology of Mycosis Fungoides?

Ayşe Gül Erdoğan, Deniz Balaban, Aynur Karaoğlu  
Neslihan Dolar\*, Meral Mutlu\*\*, Kadriye Yaşar\*\*

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve \*\*Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İmmün sistemi sürekli uyarma yeteneğine sahip ve antijenik stimulusa neden olan sitomegalovirüsün, mikozis fungoides etyopatogenezinde rolü olup olmadığı tartışmaya açıktır. Çalışmamız, mikozis fungoides etyopatogenezinde sitomegalovirüsün olası ilişkisini ortaya koymak için düzenlendi.

**Gereç ve Yöntem:** Mikozis fungoides ve yaş/cinsiyet uyumlu kontrol hastalarında sitomegalovirüs immunoglobulin-G antikor düzeyleri kantitatif olarak belirlendi ve aralarındaki istatistiksel anlamlı farklılık araştırıldı. Çalışmaya biyopsi ile tanıları konmuş ve tedavi altında takip edilen 29 mikozis fungoides hastası ve 29 da kontrol olgusu dahil edildi. Hasta serumlarında mikro-ELISA yöntemiyle sitomegalovirüse karşı oluşmuş anti-sitomegalovirüs immunoglobulin-G antikor düzeyleri, immun status ratio (ISR) birimiyle kantitatif olarak araştırıldı ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubu bireylerinden 25 hastada (% 86) antikor düzeyi normal değer olan 1.1 ISR' den fazla ölçüldü. Hasta grubunda ise tüm bireylerde (% 100) antikor düzeyi 1.1 ISR'den yüksek bulundu ( $p>0.05$ ). Hastaların SMV IgG antikor düzeyleri ortalaması  $4.6 \pm 1.2$  ISR (aralık 2.6-6.6 ISR) bulunurken, kontrol grubu bireylerinde  $4.1 \pm 1.7$  ISR (aralık 0.9-6.5 ISR) saptandı ( $p>0.05$ ).

**Yorum:** Çalışmamızdan elde edilen bulgular, Türk toplumunda mikozis fungoides tanısı almış hastaların kan örneklerindeki anti SMV IgG titrelerinin, kontrol bireylerinden anlamlı farklılık göstermediğini ortaya çıkardı. Tartışmada belirtildiği üzere ve elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda, Türk toplumunda mikozis fungoides ile sitomegalovirüs arasında bir ilişkinin varlığından söz etmek mümkün değildir. (*Turkderm 2007; 41: 15-8*)

**Anahtar Kelimeler:** Mikozis fungoides, sitomegalovirüs, antikor, etyoloji, immunité

### Summary

**Background and Design:** It is controversial whether cytomegalovirus (CMV), an immunostimulator agent, plays a role in the etiopathogenesis of mycosis fungoides (MF). To investigate a possible linkage between CMV and MF, we designed a prospective clinical study.

**Material and Method:** Patients with biopsy proven MF (n=29) and age/sex matched healthy control subjects (n=29) were included in the study. Sera of both groups were quantitatively investigated with micro-ELISA for the presence of anti- CMV immunoglobuline-G (IgG).

**Results:** All patients with MF had abnormally elevated levels of anti-CMV IgG in their sera, whereas 25 (86%) patients in control group showed higher levels of anti- CMV IgG than normal ( $p>0.05$ ). The antibody levels measured in patients and healthy control subjects were  $4.6 \pm 1.2$  ISR (range 2.6-6.6 ISR) and  $4.1 \pm 1.7$  ISR (range 0.9-6.5 ISR), respectively ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Levels of anti-CMV IgG in Turkish patients with MF are not significantly different than the levels of healthy control subjects. (*Turkderm 2007; 41: 15-8*)

**Key Words:** Mycosis fungoides, cytomegalovirus, antibody, etiology, immunity

### Giriş

Kutanöz T hücreli lenfomaların (KTHL) en sık karşılaşılan tipi mikozis fungoides (MF)'dir. Yıllardır KTHL etiyolojisinde, kronik antijen uyarısı ile oluşan yaygın inflamatuvar cevap sonrasında epidermiste T-hücrelerinin

çoğalmasıyla malin klonal proliferasyon suçlanmaktadır. Hala etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak etyolojide rol alabilecek birçok ajan ve risk faktörleri öne sürülmüştür. Bu risk faktörlerinden birisi de virüslerdir<sup>1-10</sup>. Araştırmacılar Herpes Simpleks virüs (HSV) ile MF arasında ilişki kurmuşlardır. HSV primer olarak de-

ri ve sinir hücrelerini hedefler. T lenfosit ile epidermis arasında immunolojik bir ilişki olması, KTHL'nin primer olarak kutanöz bir süreç içinde başlaması HSV'nin potansiyel rolünü akla getirmektedir. Lezyonlarda hem HSV DNA'sı, hem de HSV'ye özgül antijenler gösterilmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada "Epstein Barr" virüs (EBV) DNA'sı T-hücreli lenfomalarda izole edilmiş, anti EBV antikoru kontrollere göre yüksek bulunmuş, kültüre MF lenfositlerde EBV gösterilmiş, ancak diğer virüslerde olduğu gibi EBV ile lenfoma arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Diğer suçlanan virüs ise HTLV-1'dir. Bunun rolünü destekleyen bulgulardan biri, HTLV-1 ile kültürlenmiş MF hücrelerinin ölümsüz hale gelmesi ve elektronmikroskopik olarak HTLV-1'den ayrılmayan viral partiküller görülmesidir. PCR tekniği ile sıklıkla perifer mononükleer hücrelerde HTLV komponentleri gösterilmiştir. Dolaylı olarak ELİSA testi ile bazı olgularda HTLV'ye karşı antikor saptanmıştır. KTHL'li olguların B lenfosit ve Langerhans hücrelerinde HTLV-1 proviral DNA'sı gösterilmiştir. Son yıllarda HIV ile KTHL arası ilişkiye yönelik çalışmalar da bulunmaktadır. HIV pozitif olgularda MF gelişebilmesi, AIDS'li olgularda MF de görülebilmesi böyle bir ilişkiyi akla getirmekle birlikte, direkt olarak HIV'in rolünden çok, immünsüpresyonun rolü üzerinde durulmaktadır<sup>1-10</sup>. Sınırsız klonal T hücre çoğalmasının mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır, ancak sürekli antijen uyarımı ve gen mutasyonu sonucu MF'in çok aşamalı bir patogeneze bağlı geliştiği kabul edilmektedir. MF, deride bulunan ve diğer T hücrelerinden farklı olarak yüzeylelerinde kutanöz lenfosit antijeni reseptörü taşıyan T hücrelerinin habisleşmesinden kaynaklanır. Kronik antijen uyarısı, süperantijen ve/veya gen mutasyonu sonucu moleküler değişikliklerin ortaya çıkışıyla bağışıklık sistemi cevabı bozulur<sup>1-10</sup>. Son yıllarda, MF'in latent virüs infeksiyonlarında olduğu gibi sürekli bir antijenik stimülasyona maruz kalma ile deride apoptotik özellikten yoksun T hücrelerinin klonal çoğalması ve toplanması sonucunda gelişebileceği üzerinde yorumlar yapılmaktadır. MF etyopatogenezinde rol oynayabilme potansiyeline sahip bir başka virüs ise sitomegalovirüs (SMV)'dür. Özellikle son yıllarda bağışıklık sistemi yetmezliği olan hastalarda neden olduğu ağır infeksiyöz klinik tablolar nedeniyle gündeme gelen bir virüsdür. İnfeksiyon sağlıklı bireylerde genellikle asemptomatik seyredir. İlk infeksiyonun ardından insan sitomegalovirüsü vücutta bağışıklık sistemiyle kurduğu bir dengede yaşam boyu latent kalır. Bu latent kalma virüsün içinde bulunduğu herpes ailesinin en önemli özelliğidir. MF populasyonunda SMV'nin olası rolünü göstermenin yollarından biri de, vücutta uzun yıllar latent kalabilen bu virüse karşı gelişen total immunoglobulin G düzeyinin belirlenmesidir. İmmun sistemi sürekli uyarıma yeteneğine sahip ve antijenik stimülasyona neden olan SMV'nin de MF etyopatogenezinde rolü olup olmadığı kanıtlanmamıştır. Ülkemizde de bu ilişkiyi araştıran bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Ülkemiz sosyoekonomik, genetik ve çevresel faktörlerden dolayı diğer gelişmiş batı toplumlarından farklılık arz eder. Bu yüzden o toplumlarda rastlanan risk faktörleri bizim toplumumuz için önemli bir risk unsuru oluşturmayabilir. Bu yüzden hem literatürde yeterli veri olmaması, hem de ülkemizde prevalansı yüksek sayılabilecek bir virüs olan SMV'nin Türk MF populasyonundaki seropozitiflik ve antikor düzeyinin bilinmesi önem taşımaktadır.

Bu temel bilgiler ve düşünceler doğrultusunda MF etyopatogenezinde SMV'nin olası ilişkisini ortaya koymak için düzenlediğimiz çalışmamızda, MF ve yaş/cinsiyet uyumlu kontrol hastalarında SMV immunoglobulin G antikor düzeyleri kantitatif olarak belirlendi ve aralarındaki istatistiksel farklılık araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya takip ve tedavileri yapılmakta olan toplam 29 MF hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 29 kontrol bireyi alındı. Biopsi ile tanıları konmuş MF grubundaki hastalar PUVA, interferon ve retinoik asit tedavi protokolleri altında izlenmekteydiler. Kontrol grubu ise iç hastalıkları ve dermatoloji polikliniklerine başvuran öncesinde herhangi bir operasyon ve kan nakli yapılmamış bireylerden oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan tüm bireyler araştırma hakkında bilgilendirildi ve sözlü onayları alındı. Çalışma olgularının tümünden 5 cc venöz kan örnekleri alındı ve bekletilmeden serumları ayrıldı. Örnekler çalışma gününe kadar - 20 °C'de derin dondurucu içinde saklandı. Çalışma günü tüm serum örnekleri ve test reaktifleri oda ısısına getirildi. Serumlarda mikro-ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemiyle anti-SMV IgG antikor düzeyleri "Meddens Diagnostics" (Vorden, The Netherlands) kiti yardımıyla kantitatif olarak araştırıldı. Kantitatif sonuçlar AU (ünite) / ml olarak bulundu ve bunlar 0.443 sabit sayısına bölünerek immun status ratio (ISR) değerleri elde edildi. SMV IgG antikor düzeyinin normal değeri <1.1 ISR'dir. Çalışmada sayısal sonuçlar ISR olarak verildi ve karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Bağımsız gruplardaki sayısal değişkenlerin istatistiksel karşılaştırılmasında "student-t" testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-Kare ve "Fisher" kesin ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hasta grubunda (n=29) kadınların sayısı 11 (% 38) iken, kontrol grubunda (n=29) kadınların sayısı 14 (% 48) olarak bulundu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunun yaş ortalaması  $51.8 \pm 14.6$  (yaş aralığı 26-84 yıl) saptanırken, kontrol grubunun ise  $53.7 \pm 12.7$  (yaş aralığı 32-78 yıl) olarak bulundu ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubu bireylerinden 25 hastada (% 86) antikor düzeyi normal değer olan 1.1 ISR' den fazla ölçüldü. Hasta grubunda ise tüm bireylerde (% 100) antikor düzeyi 1.1 ISR'den yüksek bulundu ( $p > 0.05$ ). Tablo 1'de gösterildiği gibi hastaların SMV IgG antikor düzeyleri ortalaması  $4.6 \pm 1.2$  ISR (aralık 2.6-6.6 ISR) bulunurken, kontrol grubu bireylerinde  $4.1 \pm 1.7$  ISR (aralık 0.9-6.5 ISR) saptandı ( $p > 0.05$ ). Evrelerine göre sınıflandırılmış MF hastalarının ortalama anti-SMV IgG antikor düzeyleri değerlendirildiğinde ise evre IA' da 9 hastada ( $6 \pm 0.4$  ISR), evre IB'de 18 hastada ( $5 \pm 0.6$  ISR), evre IIA'da 1 hastada (4 ISR) ve evre III'de 1 hastada (3.5 ISR) bulundu.

**Tablo 1.** Grupların ortalama SMV IgG antikor düzeyleri karşılaştırması

	MF hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=29)	P değeri
Yaş (yıl)	$51.8 \pm 14.6$	$53.7 \pm 12.7$	$p > 0.05$
Cinsiyet (E/K)	18/11	15/14	$p > 0.05$
SMV IgG antikor düzeyi (ISR)	$4.6 \pm 1.2$	$4.1 \pm 1.7$	$p > 0.05$



## Tartışma

Çeşitli virüslerin MF etiyolojisindeki olası rolleri üzerinde yapılmış çalışmaların ortaya koydukları bulgular, kronik immün yanıtta neden olan, vücutta uzun yıllar latent kalma potansiyeline sahip ve toplumda prevalansı yüksek bir virüs olan SMV'nin de MF etyopatogenezinde sorumlu olabileceği kuşkusunu doğurmaktaydı. Bu varsayımdan yola çıkarak düzenlediğimiz çalışmamızın sonucunda, Türk MF hastalarında SMV'ye karşı oluşan kronik immün yanıtın bir göstergesi olan SMV IgG antikor düzeyinin, kontrol hastalarında saptanan düzeyden farksız olduğu ortaya çıktı.

SMV ile oluşan primer infeksiyonu uzun süreli bir latent dönem izler. Birçok doku latent dönemdeki SMV'yi barındırabilir. SMV immün yanıtın çeşitli mekanizmalarla kaçarak ve korunarak yıllarca latent kalabilir. SMV seropozitifliği yaş artışıyla iyi korelasyon gösterir. Bir bölgede SMV prevalansı o toplumun sosyoekonomik koşullarına, coğrafi durumuna, cinsiyet ve hijyenik koşullarına göre farklılıklar göstermektedir. Özellikle Türk toplumu gibi sosyoekonomik düzeyi alt sınırlarda olan ve hijyenik koşulları yeterli olmayan toplumlarda virüs insanlar arasında kolaylıkla yayılabilmektedir<sup>11</sup>. Ustaçelebi ve ark.<sup>12</sup> Türkiye'de ELİSA ile 128 hamile kadında %87.5 oranında seropozitiflik bildirmişlerdir. Yine İzmir'de 1985'te total anti-SMV pozitifliği ELİSA ile %91.7, 1991 yılında ise 300 kan vericisinde %95 olarak bulunmuştur<sup>13,14</sup>. İstanbul Tıp Fakültesi poliklinik hastalarında yapılan bir çalışmada seroprevalans %92.75 olarak tespit edilmiştir<sup>15</sup>.

Ancak, seroprevalansın toplumda yüksek olması bu virüsün o toplumdaki bireylerde KTHL etyopatogenezindeki olası rolü için bir gösterge oluşturmayabilir. Virüslere karşı oluşan immün yanıtın derecesinin esas belirleyicisi sadece seropozitiflik değil, kantitatif olarak belirlenen antikor titresidir. Yüksek antikor titrelerinin latent SMV infeksiyonun reaktif olduğunu ve sürekli bir immün yanıt oluşturduğunu, aynı zamanda fazla miktarda oluşan antijen-antikor immün kompleks deponilerinin de doku hasarına yol açtığı üzerinde durulmaktadır. Sürekli bir antijenik uyarının varlığında aktive olan T lenfositleri çoğalarak klonal proliferasyona zemin hazırlayabilir<sup>16</sup>. Virüslerin etiyolojideki rollerini araştıran çalışmalar, ya virüsle infekte hücrelerde doğrudan virüs partiküllerini ve DNA'sını gösterme ya da bu virüse karşı oluşan immün yanıtın derecesini (yüksek antikor düzeyi) araştırma esasına dayanmaktadır. Söz konusu suçlanan virüslerden biri Herpes simpleks virüsüdür (HSV). HSV primer olarak deri ve sinir hücrelerini hedefler. T lenfosit ile epidermis arasında immunolojik bir ilişki olması, KTHL'nin primer olarak kutanöz bir süreç içinde başlaması HSV'nin potansiyel rolünü akla getirmektedir. Lezyonlarda hem HSV DNA'sı, hem de HSV'ye özgül antijenler gösterilmiştir<sup>17</sup>. Fakat, HSV infeksiyonu ile malin lenfoma gelişimi arasında doğrudan ilişki gösterilememiştir<sup>4</sup>. HHV-6 ile ilişkiyi araştıran bir çalışmada, lenfomatoid papülozis ve MF'li olgularda HHV-6 düşük oranda gösterilmiş ve önemli bir rolü olmadığı düşünülmüştür<sup>18</sup>. Erkek E ve ark.<sup>19,20</sup> MF etyopatogenezinde HHV rolünü araştırdıkları çalışmalarında 92 MF hastasında polimeraz zincir reaksiyonu ile EBV ve HHV-6 kanıtını biopsi örneklerinde aradılar. Dokuz hastanın biopsi örneklerinde EBV DNA ve bir hastada ise HHV-6 saptadılar. Sonuçta, virüslerle anlamlı bir ilişki saptamamalarına rağmen, özellikle EBV'nin MF etyopatogenezinde potansiyel yardımcı etken olabileceği-

ni vurguladılar. "Epstein Barr" virüsü (EBV) ise batı ülkelerinde yetişkin popülasyonun % 95'inde seropozitiflik oluşturur. Lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkilidir. Sınırlı sayıda araştırmada EBV DNA'sı T-hücreli lenfomalarda izole edilmiş, anti EBV antikorları kontrollere göre yüksek bulunmuş, kültüre MF lenfositlerde EBV gösterilmiş, ancak diğer virüslerde olduğu gibi EBV ile lenfoma arasında doğrudan ilişki gösterilememiştir<sup>4,21</sup>. MF ve Sezary sendromu ile EBV etiyolojisini araştıran bir çalışmada 64 hasta üzerinde anti EBV antikor düzeyleri kantitatif olarak kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. MF hastalarında kontrollere göre anti VCA (viral capsid antigen) antikor titreleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır<sup>22</sup>. Patolojik durumlarda örneğin aktif kronik mononukleozda viral replikasyon devam eder ve bunun bir göstergesi olan anti VCA antikor titresi de sürekli yüksek düzeyde kalır. Bu viral enfeksiyonun kontrol altında olmayıp, replikasyonun devam ettiğinin indirekt bir bulgusudur<sup>22</sup>. Yüksek antikor titresi de doğal olarak, devam eden ve sürekli bir antijenik uyarının varlığını destekler.

MF etiyolojisinde yukarıda sayılan birçok virüs suçlanmışken, SMV ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. SMV'nin MF etiyolojisinde olası rolünü ve risk faktörü olup olmayacağını araştıran başlıca klinik çalışma Herne KL ve ark.<sup>23</sup> tarafından yürütülmüş araştırmadır. Bu çalışmada biyopsi ile doğrulanmış toplam 116 MF/Sezary sendromlu hasta üzerinde, SMV, EBV, HIV-1 ve HTLV-1,2 seropozitiflik yüzdeleri, kantitatif olarak yaş/cinsiyet uyumlu kontrol bireyleriyle karşılaştırılmıştır. Hastaların % 97.4'de anlamlı düzeyde pozitif SMV IgG tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran % 57.3 olarak bulunmuştur. Hem erken, hem de geç evre MF hastalarında yüksek oran saptanmıştır. EBV antikor bakılan 13 MF hastasının tümünde anti EBV seropozitifliği bulunmuştur. Hiçbir hastada HIV'e karşı antikor saptanamazken, 114 hastanın sadece birinde HTLV-1,2'ye karşı antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu çalışma özellikle SMV ve EBV'nin MF etyopatogenezinde önemli risk faktörleri olabileceklerini desteklemektedir.

SMV'ye karşı yüksek antikor titreleri koroner arter hastalığı olanlarda da saptanmış ve anjiyoplasti sonrası restenoz ile yüksek anti SMV IgG (>1/800) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir<sup>24-26</sup>. Bu çalışmaların da vurguladığı gibi yüksek antikor titresi olası sık tekrarlayan SMV aktivasyonlarını akla getirmektedir ki, bunlar sürekli bir immün yanıt oluşturarak, hem inflamasyonu hem de düz kas hücresi proliferasyonunu aktive ederler. MF etyopatogenezinde hem EBV, hem de SMV serolojik değişiklikleriyle ilişkili olabilecek iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisinde, süpresor ya da sitotoksik T hücrelerinin ve doğal öldürücü (natural killer) hücrelerinin yetersizliği ya da disfonksiyonu sonucu hücrel ve humoral immün yetersizlik gelişir. Böylece virüsün replike olduğu infekte hücreler tahribattan korunur ve canlılıklarını sürdürürler. İkincisinde ise, antikor titrelerinin yükselmesi yoğun bir viral çoğalmaya karşı cevap olarak gelişir. Sonuçta, immün cevabın yetersizliğinden korunan EBV ya da SMV ile infekte keratinositler, sitokinleri ya da ekspresse ettikleri viral proteinler aracılığıyla dermal T lenfositlerinin aktivasyonuna ve proliferasyonuna yol açarlar<sup>22</sup>.

Çalışmamızın sonucunda ortalama anti SMV IgG antikor titresinin ve seropozitifliğin kontrol bireylerinden anlamlı farklılık göstermediği ortaya çıktı. Herne KL ve ark.<sup>23</sup> çalışmasında yukarıda bahsedildiği üzere Amerikan MF hastalarında SMV se-

ropozitifliği yüksek oranda saptanmıştı. Bizim toplumumuzda ise yaygın seropozitiflik olmasına rağmen, MF sık tanı konulan bir hastalık değildir. Yukarıdaki çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçlarını irdelediğimizde, verilerin benzer çıkmamasının en önemli nedenlerinden birinin iki toplumun genetik yapısının farklı olması diyebiliriz. Bir başka olası faktör ise SMV enfeksiyonu ile Amerikan toplumundan farklı olarak çocukluk ve genç erişkinlik çağlarında karşılaşmamızdır. Bundan dolayı erişkin yaşlarda virüs ile enfekte olma veya yüksek seropozitiflik gösterme, MF etyopatogenesinde etkili olabilir. Ayrıca yardımcı virüslerin varlığında SMV sinerjistik olarak MF etyolojisinde rol alabilir. Bir başka açıklama ise farklı SMV genotiplerinin dünyanın değişik yerlerinde uygun genetik zemin olduğunda MF oluşturabilmesidir<sup>27</sup>. Çalışmamızdan elde edilen bulgular, Türk toplumunda MF tanısı almış hastaların kan örneklerindeki anti SMV IgG titrelerinin, kontrol bireylerinden anlamlı farklılık göstermediğini ortaya çıkardı. Tartışmada belirtildiği üzere ve elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda, Türk toplumunda MF ile SMV arasında bir ilişkinin varlığından söz etmek mümkün değildir. Ancak, bu konuda Türk toplumunda ileride yapılacak çok merkezli ve daha fazla hastayı içeren çalışmalar farklı sonuçlar ortaya çıkarabilir.

## Kaynaklar

1. Kim-James HY, Heffernan MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Probl Dermatol* 2001; 13:301-40.
2. Dalton JA, Yag-Howard C, Messina JL, Glass LF. Cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1997; 36: 801-9.
3. Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome: pathology, staging and treatment. *Curr Probl Cancer* 1990; 295-361.
4. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996; 88: 2385-409.
5. Vidal E, Brocq L. Etude sur le mycosis fungoide. *Le France Medical* 1885; 2:946.
6. Blasik LG, Newkirk RE, Dimond RL, Clendenning WE. Mycosis fungoides d'emblem: a rare presentation of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1982; 49: 742-7.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Springer, 2000; 1617-23.
8. Özarmağan G. Lösemi ve lenfomalar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (eds). *Dermatoloji*, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994; 685-92.
9. Zackheim HS, Mc Calmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 914-8.
10. Latkowski JA, Heald P. Cutaneous T Cell Lymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol 2, 6th ed. New York: Mc Graw Hill, 2003; 1537-58.
11. Günhan C: Cytomegalovirus enfeksiyonları. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 2: 1191-7.
12. Ustaçelebi Ş, Köksal İ, Cantürk H. Hamilelikte Torch etkenlere karşı antikorların saptanması. *Mikrobiyoloji Bül.* 1986;20:1.
13. Yılmaz Ö: İzmir Yöresinde Toplumun Değişik Kesimlerinde Sitomegalovirüs Enfeksiyonu İnsidansı. *Doktora Tezi*, 1988.
14. Tüzün Hİ: Toplumumuzda Anti-CMV Yaygınlığı. *Uzmanlık Tezi*, 1991.
15. Erden S, Büyükköztürk S, Sargın D, Kardeş BA, Yılmaz G, Badur S, Karan MA. Poliklinik hastalarında sitomegalovirüs seroprevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1999;29(3-4):191-4.
16. Mc Kie RM. Initial event in mycosis fungoides of the skin is viral infection of epidermal Langerhans cells. *Lancet* 1981; 8: 283-5.
17. Duvie M, Magee K, Storzh KH. In situ hybridization for HSV in mycosis fungoides and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 423.
18. Brice SL, Jester JD, Friednash M, et al. Examination of cutaneous T-cell lymphoma for HHV by using the polymerase chain reaction. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 304-7.
19. Erkek E, Sahin S, Atakan N, et al. 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: 422-6.
20. Erkek E, Sentürk N, Dincer İ, et al. Identification of herpes simplex virus DNA and lack of human herpesvirus-8 DNA in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 214-6.
21. Lee PYP, Charley M, Tharp M, Jegasothy BV, Deng JS. Possible role of EBV infection in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 309-12.
22. Jumbou O, Mollat C, Guyen JMN, et al. Increased anti - Epstein Barr virus antibodies in epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma: a study of 64 patients. *Br J Dermatol* 1997; 136: 212-6.
23. Herne KL, Talpur R, Mc Ham JB, et al. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101: 2132-6.
24. Blum A, Giladi M, Weinberg M, et al. High anticytomegalovirus IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 866-8.
25. Blum A, Peleg A, Weinberg M. Anti cytomegalovirus IgG antibody titer in patients with risk factors to atherosclerosis. *Clin Exp Med* 2003; 3: 157-60.
26. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, et al. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor carotid intimal medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 922-7.
27. Ghosh K. CMV seropositivity and mycosis fungoides- the Indian perspectives. *Blood* 2003; 102: 2706-7.

