



Mikozis fungoides tanısı alan hastalarda bakteri kolonizasyonunun değerlendirilmesi

Evaluation of bacterial colonization in patients with the diagnosis of mycosis fungoides

Bengü Nisa Akay, Nehir Parlak*, Hatice Şanlı, Alpay Azap**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, **Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Prof. Dr. Celal Ertuğ Etimesgut Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Mikozis fungoides (MF) derinin en sık görülen kutanöz T hücreli lenfomasıdır (KTHL). Enfeksiyon oluşumu MF'li hastalarda en sık komplikasyonlardandır. MF/Sezary sendromlu (SS) hastalarda deri enfeksiyonlarının en yaygın patojeni *Staphylococcus aureus*dur (*S.aureus*). Enfeksiyon ajanlarının, MF/SS'nin oluşumundaki rolü ve hastalığın klinik seyrine etkileri ise tartışmalıdır. Bu çalışmada MF/SS'li hastalarda, burun, aksilla ve boğazda patojen bakteriyel ajan kolonizasyonunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaygınlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 66 MF/SS'li hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 66 sağlıklı kişi dahil edildi. Hastalardan burun, boğaz ve aksilla kültürleri alındı ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 66 MF/SS'li hastaların yaş ortalaması 55,96±14,82 yılı (21-84). MF'li hastaların 48'i ≤evre 2A, 18'i ≥evre 2B ve Sezary sendromuydu (SS). MF/SS'li hastalarda burunda ve aksillada patojen bakteri kolonizasyon sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, boğazda patojen bakteri kolonizasyonu MF/SS lehine istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturdu (p=0,001). *S.aureus* kolonizasyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,234). Erken evre MF'li hastalar, geç evre MF/SS'li hastalar ile boğazda patojen bakteri kolonizasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında geç evre lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p=0,004), aksilla ve burun kültürlerinde fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada MF/SS'li hastalarda boğazda bakteri kolonizasyonu ve burunda *S.aureus* taşıyıcılığı yüksek bulundu. Bu problemin basit ve maliyet etkin yöntemlerle kontrol altına alınması ile kaşıntı, kızamıklık ve skuamasyon gibi semptomlar üzerine düzeltici etkilerinin olup olmayacağı konusunda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (Türkderm 2014; 48: 219-23)

Anahtar Kelimeler: Kutanöz T-hücreli lenfoma, enfeksiyon, *staphylococcus aureus*

Summary

Background and Design: Mycosis fungoides (MF) is the most common form of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Bacterial infections are a common complication of MF/Sezary syndrome (SS). *Staphylococcus aureus* is the most common causes of skin infections in patients with MF/SS. However, the role of infectious agents and their effects on the clinical course is controversial. In this study, we aimed to assess the prevalence of the colonization of bacterial pathogens among individuals with MF/SS in comparison with control subjects.

Materials and Methods: Sixty-six patients with MF/SS and 66 healthy control subjects were included in this study. The subjects were swabbed in the nose, throat and axilla and the samples were evaluated according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

Results: The mean age of the patients was 55.9±14.8 years (range: 21-84 years). Forty-eight patients were with ≤stage 2A, 18 were ≥stage 2B SS and MF. No statistically significant difference was observed in the frequency of pathogenic bacteria colonization in the nose and axilla between the two groups. However, in the throat it was statistically higher in MF/SS (p=0.001). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of *S.aureus* colonization. The frequency of pathogenic bacteria colonization in the throat cultures were significant (p=0.004) for patients with late stage disease compared to those with early stages, but this was not shown in axilla and nose cultures.

Conclusion: In this study, bacterial colonization in the throat and nasal carriage of *S.aureus* were found to be higher in patients with MF/SS. Further studies on the benefits of controlling this problem, possibly with simple and inexpensive methods that might ameliorates the symptoms such as itching, scaling and erythema are needed. (Türkderm 2014; 48: 219-23)

Key Words: Cutaneous T-cell lymphoma, infection, *staphylococcus aureus*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nehir Parlak, Prof. Dr. Celal Ertuğ Etimesgut Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 28 05 E-posta: nehirkucukuslu@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 16.02.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.09.2013

Giriş

Mikozis fungoides (MF) derinin en sık görülen kutanöz T hücreli lenfomasıdır (KTHL). MF/Sezary sendromunun (SS) etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna rağmen mesleki maruziyetler, enfeksiyon ajanları ve genetik mutasyonlar etyolojik faktörler olarak öne sürülmüştür¹⁻³.

İnfeksiyon oluşumu MF/SS'li hastalarda en sık görülen komplikasyonlardır. MF/SS'de bakteriyemi ve kutanöz enfeksiyonun en sık nedeni *Staphylococcus aureus*dur (*S.aureus*). Burunda *S.aureus* taşıyıcılığının enfeksiyon riskini özellikle septisemi ve derin yerleşimli enfeksiyon riskini artırdığı gözlemlenmiştir⁴. İnfeksiyon ajanlarının, özellikle *S.aureus*'ün MF/SS'nin oluşumundaki rolü ve hastalığın klinik seyirine etkileri ise halen tartışılmaktadır. İnfeksiyon, bozulmuş deri bariyerinin bir sonucu olarak veya dolaşan normal T hücre dengesindeki bozulma ve immünsupresyona sekonder gelişebileceği gibi MF/SS'de Th2 sitokin profilinin baskın olması, atopik dermatitli hastalardakine benzer şekilde antimikrobiyal peptidlerin azalmasına yol açarak *S.aureus* kolonizasyonu için uygun ortam sağlayabilir^{5,6}.

Bakteri süper antijenlerinin MF'de klonal T-hücre ekspansiyonunu stimule ederek hastalık aktivitesinde rol oynadığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır⁷. Bu çalışmada MF/SS'de hastalarda, burun, aksilla ve boğazda patojen bakteriyel ajan kolonizasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ocak 2009 ve Mart 2010 tarihleri arasında 66 MF/SS'li hasta ve rutin poliklinik muayenesi için başvurmuş 66 kontrol grubunun verilerinin prospektif olarak toplanması ile gerçekleştirildi. Hastalardan alınan burun, boğaz ve aksilla kültürleri kanlı agar ve EMB agara ekim yapılarak Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) standartları doğrultusunda değerlendirildi⁸. Üreyen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler olan gram boyama, plazma koagülaz testi, üç şekerli demirli besi yeri (TSİ), sitrat ve İMU besi yerleri kullanılarak tiplendirildi. MF/SS'li hastalar ve kontrol grubunda patojen bakterilerin kolonizasyonunun sıklığı karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen MF/SS'li hastalarda evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Erken evre hastalık, evre 1a, 1b, 2a; ileri evre hastalık, evre 2b-4b ile SS'li olgular olarak kabul edildi. Tüm olgular aktif hastalık dönemindeydi ve PUVA, dbUVB, ekstrakorporeal fotokemoterapi (EKF), interferon alfa 2a, vorinostat, beksaroten tedavilerini ikili veya üçlü kombinasyonlar halinde almaktaydılar. Kontrol grubu dermatoloji polikliniğine başvuran ve yumuşak fibrom, seboreik keratoz, solar keratoz, alopesi areata ve keloid tanılarını alan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve hastalardan imzalı onam formu alındı.

Hastalardan elde edilen veriler SPSS 16.0 paket istatistik programına aktarılarak analiz edildi. Veriler ortalama±standart sapma, yüzde, sayı olarak belirtildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve p değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 66 MF/SS'li hastanın yaş ortalaması 55,9±14,8 yıl (aralık: 21-84) idi, 25'i (%37,9) kadındı. Kontrol grubundaki 66 hastanın

yaş ortalaması 52,4±9,9 yıl (aralık: 23-79) iken 30'u (%45,5) kadındı. İki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından fark yoktu (p>0,05). MF/SS'li hastaların 48'i (%73,1) erken evre, 18'i (%26,9) ise ileri evre idi. Hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 2'de MF/SS'li hastalarda ve kontrol grubunda burun, aksilla ve boğaz kültürlerinde üreyen patojen bakteriler gösterilmektedir.

SS'li 3 olgudan 2'sinin burun kültüründe *S.aureus* üerken, 1'inin boğaz kültüründe non fermentatif gram negatif basil (NFGNB) üredi. Eritrodermik 2 olgunun 1'inin boğaz kültüründe *E.coli* üredi.

MF/SS'li hastalarda burunda ve aksillada patojen bakteri kolonizasyon sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Boğazda patojen bakteri kolonizasyon sıklığı ise MF/SS'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001). MF/SS'li hastalar burunda *S.aureus* kolonizasyon sıklığı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Erken evre MF'li hastalar, ileri evre hastalar ile aksilla ve burun kültürlerinde patojen bakteri ve burunda *S.aureus* kolonizasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Erken evre MF'li hastalar, ileri evre hastalar ile boğazda patojen bakteri kolonizasyonu sıklığı açısından karşılaştırıldığında ileri evre lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004).

MF/SS'li hastaların 29'u (%44) son 3 ay içinde hastanede yatmıştı, 25'i (%37,9) son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmıştı ve 12'sinin (%18,1) ise diyabetes mellitusu (DM) vardı. MF/SS'li hastaların 43'ünde (%65,2) son 3 ay içerisinde hastanede yatış, antibiyotik kullanımı ve DM öyküsünden en az biri vardı; 23'ünde (%34,8) hiç birisi yoktu. Kontrol grubunda ise son 3 ay içerisinde hastanede yatış 3 (%4,5), antibiyotik kullanım öyküsü 10 (%15,2) iken 11(%16,7) hastada DM tanısı mevcut idi.

Son 3 ay içerisinde hastanede yatış öyküsü olmayan, antibiyotik kullanmayan ve DM'si olmayan MF/SS'li hastalar, olan MF/SS'li hastalar ile burun, aksillada patojen bakteri ve *S.aureus* kolonizasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Boğazda patojen bakteri kolonizasyon sıklığı ise son 3 ay içerisinde hastanede yatan, antibiyotik kullanan ve DM'si olan MF/SS'li hastalarda istatistiksel olarak daha fazlaydı (p=0,014).

Tablo 1. Mikozis fungoides ya da Sezary sendromu tanısı alan hastaların evrelere göre dağılımı

Evre	Olgu sayısı	Yüzde
Erken	48	%73,1
1A	10	%15,9
1B	12	%17,5
2A	26	%39,7
İleri	18	%26,9
2B	9	%12,7
3	1	%1,6
4A	5	%7,9
SS	3	%4,8

Evre 1A, 1B, 2A: Erken evre, evre 2B, 3, 4A ve SS ise ileri evre olarak kabul edilmiştir, SS: Sezary sendromu. Veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur

Tartışma

Retrovirüsler (HTLV) ve EBV, HHV-8, CMV gibi diğer viral ajanların KTHL etyolojisindeki rolleri pek çok çalışmayla araştırılmıştır. Viral infeksiyonların özellikle retrovirüslerin KTHL oluşumunda karsinogenezi başlatıcı rolü olabileceği öne sürülürken; *S.aureus* süperantijenlerinin ise kronik antijenik stimülasyon ve klonal T hücre proliferasyonu yoluyla hastalık aktivitesini başlatıcı rolü olabileceği veya sürdürülmesine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Fakat bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir⁷. MF/SS'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde HTLV benzeri inküzyonlar, HTLV proviral sekansları ve revers transkriptaz aktivitesi^{9,10} yanında retrovirüs reaktif insan antikor titreleri ile KTHL hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır⁷. Fakat diğer çalışmalarda MF/SS'li hastalarda deri lezyonları ve periferik kan mononükleer hücrelerinden elde edilen DNA dizilerinde HTLV gen sekansları çoğaltılamamıştır^{11,12}. MF'li hastalarda immünsüresyona bağlı olduğu düşünülen yüksek CMV seropozitivitesini ve deri lezyonlarında EBV, HHV8 DNA varlığını ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi aksinin saptandığı çalışmalar da bulunmaktadır¹³⁻¹⁸. *S.aureus* ile infeksiyonun önemi MF/SS'li hastalarda mortalite nedeni olabilmesi yanında, hastalık aktivitesini arttırıcı etkisinden de kaynaklanabilmektedir. Eritrodermik MF ve SS'li hastalarda stafilkokkal süperantijenler ve/veya enterotoksinlerin persistant antijen veya süperantijen olarak işlev görerek klonal T hücre proliferasyonuna neden olduğu öne sürülmüştür¹⁹. *S.aureus* ile kutanöz kolonizasyonun MF hastalık aktivitesini etkilediği, bakteriyel süperantijenlerin ise Sezary hücrelerini aktive edebileceği bildirilmiştir²⁰. *S.aureus* ile kolonize MF'li hastalar antibiyotik ile tedavi edildiğinde dolaylı olarak, süperantijenlere T hücre yanıtının malin T hücre proliferasyonundan, non-malin süperantijen reaktif T hücre proliferasyonuna değişmesi ile hastalık aktivitesinde iyileşme olabileceği gösterilmiştir¹⁸⁻²².

Stafilkokklar insan derisinde özellikle burun, aksilla, inguinal ve perianal intertriginöz bölgelerde kolonize olurlar²³. Sağlıklı yetişkinlerde patojenik *S.aureus* deri taşıyıcılığı sıklığı %11 ile %32 aralığında değişmektedir^{21,24}. Fakat bu değerler hasta seçimi (DM, dializ hastaları, hastane personeli, yaşlılar, bakımevinde kalanlar), numune alım ve işlenmesinden kaynaklanan farklılıklardan etkilenebilmektedir. Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda burunda *S.aureus* taşıyıcılığı %4,8

ila %38,9 arasında saptanmış olup sonuçlar bu çeşitliliği yansıtmıştır²⁵. Normal boğaz florasında alfa hemolitik streptokok, koagülaz negatif stafilkokok, difteroid basiller, Neisseria türleri bulunmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda; oral florada değişim olduğu, gram negatif bakteriler, *S.aureus* ve beta hemolitik streptokokların (*Streptococcus pyogenes* gibi) floraya hakim hale geldiği bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kemoterapi alan hastalarda boğazda *S.aureus* taşıyıcılığı %2,4 bulunmuştur²⁶. Oral yumuşak doku infeksiyonları sık görülmemekle birlikte özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, endojen oral bakterilerin konağın immün direncini aşarak infeksiyona neden olabileceği gösterilmiştir²⁷.

Deri bariyerinin bozuk olduğu kronik dermatozlarda fırsatçı *S.aureus* infeksiyonları sıktır. *S.aureus* taşıyıcılığı atopik dermatitli ve psoriasisli hastalarda yüksek oranlarda bildirilmiş ve taşıyıcılığın hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{28,29}. MF/SS'li hastalarda *S.aureus* infeksiyonu ve sepsis önemli mortalite nedenlerindedir³⁰. Nazal *S.aureus* taşıyıcılığı infeksiyonlar için özellikle derin yerleşimli infeksiyonlar ve septisemi için risk faktörüdür³¹. Hastanede yatarken sepsis gelişen hastalarda; kan ve burun kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının aynı olması²¹, nazal taşıyıcılığın önemini göstermektedir.

Bir çalışmada MF/SS'li olgularda toplu kökenli kutanöz bakteriyel infeksiyonlar en sık görülen infeksiyonlar olarak saptanmıştır ve sık morbidite sebepleri arasında gösterilmiştir³². Aynı çalışmada hayatını kaybeden olgularda nazokomiyal pnomoni veya bakteriyemi en önemli infeksiyöz nedenler olarak belirlenmiştir³². MF/SS'de *S.aureus* kutanöz infeksiyon ve bakteriyeminin en sık nedeni olarak bulunmuştur³³. Bakteriyel kolonizasyon sıklığı arttıkça *S.aureus* ile semptomatik infeksiyona yakalanma riski artmaktadır. MF/SS'li hastalarda *S.aureus* taşıyıcılığını belirlemeye yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. *S.aureus* dışı diğer patojen bakterilerin kolonizasyon sıklığı ise çalışmamız dışında bir araştırmada incelenmiştir²¹. Çalışmamızın üstünlüğü diğer araştırmalarda ihmal edilen *S.aureus* dışı patojen bakterilerin boğaz kolonizasyon sıklığının da değerlendirilmesidir.

Talpur ve ark. çalışmalarında, MF/SS'li hastalarda *S.aureus* kolonizasyonunu deride %31, burunda %31, toplamda ise %42 oranında bulmuştur²¹. Bu çalışmada *S.aureus* ile kolonize hastalarda eradikasyon sonrası %57 olguda deri lezyonlarında anlamlı gerileme saptanmıştır.

Tablo 2. Mikozis fungoides ya da Sezary sendromu tanısı alan hastalar ve kontrol grubunda burun, boğaz ve aksilla kültürlerinde üreyen bakterilerinin sıklıklarının karşılaştırılması

	Boğaz kültürü sonuçları		P	Aksilla kültür sonuçları		P	Burun kültürü sonuçları		P
	MF/SS (n=66,%)	Kontrol (n=66,%)		MF/SS (n=66,%)	Kontrol (n=66,%)		MF/SS (n=66,%)	Kontrol (n=66,%)	
NF	52 (%78,8)	65 (%98,2)	0.001*	63 (%95,5)	63 (%95,5)	NS*	52 (%78,8)	59 (%89,4)	NS*
Enterob S.	3 (%4,5)	0		1 (%1,5)	1 (%1,5)		0	0	
E. coli	3 (%4,5)	0		2 (%3)	1 (%1,5)		0	0	
NFGNB	4 (%6)	1 (%1,8)		0	0		1 (%1,5)	1 (%1,5)	
CitroB S.	1 (%1,5)	0		0	0		0	0	
Klebsiella S.	2 (%3)	0		0	0		3 (%4,5)	0	
S.aureus	1 (%1)	0		0	0		9 (%13,7)	5 (%7,6)	
Proteus S.	0	0		0	1 (%1,5)		1 (%1,5)	1 (%1,5)	

MF/SS: Mikozis fungoides/Sezary sendromu, NF: Normal flora, Enterob S: Enterobacter spp, NFGNB: Nonfermentatif Gr (-) basil, CitroB S.: Citrobacter spp, Klebsiella S: Klebsiella spp, Proteus s: Proteus spp, *ki-kare testi, NS: Anlamlı değil (p<0,05). Veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

MF/SS'li hastalar ile kontrol grubundan elde edilen kültürler karşılaştırıldığında sadece boğaz kültüründe patojen bakteri kolonizasyonları açısından fark saptandı.

S.aureus eradikasyonunun MF/SS şiddetini azaltabileceği görüşü başka çalışmalarda da desteklenmiştir¹⁹⁻²¹. Talpur ve ark., MF/SS'li hastalarda *S.aureus* kolonizasyonunu (%31), genel popülasyon (%10) ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır²¹. Aynı çalışmada, 106 MF/SS'li hastanın 9'unda (%8,5), deri veya burunda *S.aureus* dışı patojen bakteriler olan beta-hemolitik streptokoklar, gram-negatif basiller, *Propionobacterium acnes*, *Enterococcus spp*, *E. coli*, *Pseudomonas spp*, *Serratia marcescens* ve *Pantoea agglomerans* saptanmıştır. Fakat saptanan bu patojen bakterilerin eradikasyonunun hastalık seyrine etkileri araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda deri ve burunda *S.aureus* dışında kalan patojen bakterilerin (*Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *NFGNB*, *Enterobacter spp*, *E. coli*, *Citrobacter spp*) kolonizasyon sıklığı %12 idi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda boğazda *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* izole edilmedi. Sık solunum patojeni olan bu bakterilerin izole edilememiş olması hasta sayısının azlığına bağlanmıştır. Bunun yanında çocukluk çağında bu bakterilerle kolonizasyonun çok sık tespit edilmelerine rağmen, erişkin yaş grubunda geçici kolonizasyon sıklığında belirgin düşüş bildirilmektedir^{34,35}.

Nguyen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KTHL'li hastalarda *S.aureus* kolonizasyonu %44, psoriasisli kontrol grubunda %48, sağlıklı kontrollerde ise %28 bulunmuş ve gruplar arasında *S.aureus* kolonizasyon sıklığı açısından fark saptanmamıştır³³. Yazarlar bu durumu olgu sayısının azlığına bağlamışlardır. Bu çalışmada *S.aureus* ile kolonizasyonun MF lezyon yaygınlığı ile ilişkili olduğu ancak *S.aureus* süperantijenlerinin KTHL'i doğrudan başlatıp ve/veya hastalığın devam etmesi üzerine etkilerinin net olmadığı öne sürülmüştür. Çalışmalarında hastalık şiddetinin antibiyoterapi sonrası azalıp azalmadığı değerlendirilmemekle birlikte kepeklenme, kaşıntı, kabuklanma ve ekskoriyasyon kliniği gösteren olguların banyo küvetinde ¼ %6 sodyum hipoklorid ile dilüe edilmiş su ile günlük-haftada 1 arası sıklıkta banyo yapmaları ve kolonizasyon saptanan olgularda dikloksasilin veya doksisisilin ile birinci basamak sistemik ampirik tedavi önerilmiştir.

Bizim çalışmamızda MF/SS'li hastalarda nazal *S.aureus* kolonizasyonu %13,7 olarak bulunurken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (%7,6) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda *S. aureus* kolonizasyonu literatürle uyumlu olarak boğazdan çok burunda tespit edilmiştir³⁶. Aksiller bölgede *S.aureus* taşıyıcılığı saptanmazken, boğazda 1 (%1) olguda üretilebildi. MF/SS'li hastalarda boğazda *S.aureus* dışı patojen bakteri kolonizasyon sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MF/SS'li hasta lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Tedavi (fototerapi) veya kontrol amaçlı hastane ziyaretleri, hospitalizasyon sıklığının fazla olması, antibiyotik kullanımı, lenf nodu biyopsileri, santral venöz kateter açılması gibi medikal girişimlerin MF/SS hasta grubunda kontrol hasta grubuna göre daha fazla olmasının bu duruma neden olabileceği düşünüldü. Bu nedenle MF/SS'li hastalar son 3 ay içerisinde hastane yatışı olanlar, antibiyotik kullananlar ve DM'si olanlar ve bu üç kriterden hiçbirini taşımayanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve patojen bakteri ve *S.aureus* kolonizasyon sıklığı açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda son 3 ayda hastanede yatanlar, antibiyotik kullananlar ve DM'si olan MF/SS'li hastalarda boğazda patojen bakteri sıklığı istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p=0,014$).

Sonuç olarak çalışmamızda boğaz, aksilla ve burun sürüntü kültürlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bakteri kolonizasyonu açısından istatistiksel olarak tek anlamlı fark oluşturan bölge boğaz lokalizasyonu iken, burunda *S.aureus* taşıyıcılığı MF/SS'li olgularda

(%13,7) kontrol grubu (%7,6) ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark oluşturmaya da yüksek bulundu. Kolonizasyon özellikle DM'li, antibiyotik kullanan, son 3 ayda hastanede yatan ve ileri evre MF/SS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Bu durum MF/SS'li hastalarda deri bariyerinin bozuk olması, tedavi (fototerapi) veya kontrol amaçlı hastane ziyaretleri, hastanede yatış sıklığının fazla olması, antibiyotik kullanımı, lenf nodu biyopsileri, kateter açılması gibi girişimsel medikal işlemlerin daha fazla olması ile ilişkili olabileceği gibi, Krejsgaard ve ark.'nın³⁷ öne sürdüğü ileri evre MF'te görülen regulatuar T hücre fonksiyonlarında bozulma ve immünsüpresyonuna bağlı da gelişmiş olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda *S.aureus* ile kolonize MF/SS'li hastalarda eradikasyon sonrası hastalıkta gerileme olması, *S.aureus*'un MF/SS'li hastalarda infeksiyonlardan sorumlu en önemli patojen olarak saptanması ve çalışmamızda da MF/SS'li hastalarda *S.aureus* kolonizasyonunun daha fazla bulunması bu patojenin MF/SS seyrinde önemli bir faktör olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda kolonize hasta sayısının az olması nedeniyle *S.aureus* ve dışındaki diğer patojen bakterilerin hastalık seyrine etkileri incelenememiştir. *S.aureus* dışındaki bakterilerin etkisinin araştırılması için çok merkezli, daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, et al: Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 2004;46:205-11.
- Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, et al: Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer causes control* 2005;16:1253-9.
- Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, et al: Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;102:4059-66.
- Chatterjee SS, Ray P, Aggarwal A, Das A, Sharma M: A community-based study on nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *The Indian journal of medical research* 2009;130:742-8.
- Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, Novak N, Bieber T, Girolomoni G, Leung DY: Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2006;121:332-8.
- Howell MD, Novak N, Bieber T, et al: Interleukin-10 downregulates antimicrobial peptide expression in atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology* 2005;125:738-45.
- Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ: Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64:423-31.
- CLSI: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- Zucker-Franklin D, Coutavas EE, Rush MG, Zouzas DC: Detection of human T-lymphotropic virus-like particles in cultures of peripheral blood lymphocytes from patients with mycosis fungoides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88:7630-4.
- Zucker-Franklin D, Hooper WC, Evatt BL: Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood* 1992;80:1537-45.
- Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R, et al: Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study. *British journal of haematology* 1997;98:927-33.
- Pawlaczyk M, Filas V, Sobieska M, Gozdziacka-Jozefiak A, Wiktorowicz K, Breborowicz J: No evidence of HTLV-I infection in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Neoplasma* 2005;52:52-5.
- 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV 2001;15:422-6.

14. Kreuter A, Bischoff S, Skrygan M, et al: High association of human herpesvirus 8 in large-plaque parapsoriasis and mycosis fungoides. *Archives of dermatology* 2008;144:1011-6.
15. Henghold WB, 2nd, Purvis SF, Schaffer J, Giam CZ, Wood GS: No evidence of KSHV/HHV-8 in mycosis fungoides or associated disorders. *The Journal of investigative dermatology* 1997;108:920-2.
16. Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, Perez-Perez A, Aliaga A: Detection of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *The British journal of dermatology* 2000;143:320-3.
17. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M: Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:2132-6.
18. Gupta RK, Ramble J, Tong CY, Whittaker S, MacMahon E: Cytomegalovirus seroprevalence is not higher in patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2006;107:1241-2.
19. Jackow CM, Cather JC, Hearne V, Asano AT, Musser JM, Duvic M: Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997;89:32-40.
20. Tokura Y, Yagi H, Ohshima A, et al: Cutaneous colonization with staphylococci influences the disease activity of Sezary syndrome: a potential role for bacterial superantigens. *The British journal of dermatology* 1995;133:6-12.
21. Talpur R, Bassett R, Duvic M: Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *The British journal of dermatology* 2008;159:105-12.
22. Woetmann A, Lovato P, Eriksen KW, et al: Nonmalignant T cells stimulate growth of T-cell lymphoma cells in the presence of bacterial toxins. *Blood* 2007;109:3325-32.
23. Kloos WE, Bannerman TL: Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clinical microbiology reviews* 1994;7:117-40.
24. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS: Antimicrobial resistance in staphylococci. *Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. Infectious disease clinics of North America* 1997;11:813-49.
25. Artam MO, Gülgün M, Baykan Z, Tok D: Hastane çalışanlarında *staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2008;22:87-90.
26. Çetin ES, Örsal A, Dolapçı İ, Tekeli A, Özsan M: Kemoterapi alan maligniteli hastalarda boğaz florasının değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi tıp fakültesi mecmuası* 2002;55:17-20.
27. Holbrook WP: Bacterial infections of oral soft tissues. *Current opinion in dentistry* 1991;1:404-10.
28. Klein PA, Greene WH, Fuhrer J, Clark RA: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients with psoriasis, atopic dermatitis, or HIV infection. *Archives of dermatology* 1997;133:1463-5.
29. Abeck D, Mempel M: *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *The British journal of dermatology* 1998;139:13-6.
30. Tsambiras PE, Patel S, Greene JN, Sandin RL, Vincent AL: Infectious complications of cutaneous t-cell lymphoma. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2001;8:185-8.
31. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical microbiology reviews* 1997;10:505-20.
32. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC: Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1992;267:1354-8.
33. Nguyen V, Huggins RH, Lertsburapa T, et al: Cutaneous T-cell lymphoma and *Staphylococcus aureus* colonization. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;59:949-52.
34. Bisno AL, Stevens DL: *Streptococcus pyogenes*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Philadelphia: Churchill Livingstone 2010;2593-610.
35. Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Philadelphia: Churchill Livingstone 2010;2623-42.
36. Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Philadelphia: Churchill Livingstone 2010;2623-42.
37. Krejsgaard T, Odum N, Geisler C, Wasik MA, Woetmann A: Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2012;26:424-32.