

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMAMIŞ
YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
SİTOMEGALOVİRUS REAKTİVASYONUNUN İZLEMİ**

Dr. HACER CEYLAN ÇİMENDAĞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMAMIŞ
YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
SİTOMEGALOVİRUS REAKTİVASYONUNUN İZLEMİ
UZMANLIK TEZİ

Dr. Hacer CEYLAN ÇİMENDAĞ
Danışman: Prof. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ

Bu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sayı
2019.KB.SAG.066 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Tablo dizini.....	iv
Şekil dizini.....	v
Resim dizini.....	vi
Kısaltmalar.....	vii
Teşekkür.....	ix
Özet.....	1
Summary.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Sitomegalovirus'un Tarihçesi.....	7
2.2 Sitomegalovirus'un Sınıflandırılması.....	7
2.3 Virüsün Mikrobiyolojik Özellikleri.....	8
2.4 Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Direnç.....	9
2.5 Replikasyon.....	9
2.6 Patogenez ve İmmünite.....	10
2.7 Epidemiyoloji ve Bulaşma.....	13
2.8 Klinik Bulgular.....	15
2.8.1 Normal Konakta Klinik Bulgular.....	15
2.8.2 Kemik İliği/Kök Hücre Transplant Alıcılarında Klinik Bulgular.....	16
2.8.3 Solid Organ Transplant Alıcılarında Klinik Bulgular.....	16
2.8.4 HIV ile Enfekte Kişilerde Klinik Bulgular.....	17
2.8.5 Konjenital CMV Enfeksiyonu.....	17
2.8.6 İmmüsupresi Olmayan Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Klinik Bulgular.....	17

2.9 Tanı.....	19
2.9.1 Mikrobiyolojik Tanı.....	19
2.9.1.1 Serolojik Testler.....	19
2.9.1.2 Moleküler Yöntemler.....	21
2.9.1.3 pp65 Antijenemi Testi.....	22
2.9.1.4 Hücre Kültürü.....	22
2.9.2 Histopatolojik Tanı.....	23
2.10 Tedavi.....	24
2.11 Korunma.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 Çalışma Yerleri.....	26
3.2 Etik kurul Onayı.....	26
3.3 Aydınlatılmış Onam.....	26
3.4 Hasta Sayısının Hesaplanması ve Hasta Seçimi.....	26
3.5 Çalışma Formlarının Doldurulması.....	28
3.6 Kan Örneklerinin Toplanması.....	28
3.7 Laboratuvar Çalışmaları.....	28
3.7.1 Gerekli Malzemeler.....	28
3.7.2 Seroloji Laboratuvarı İşlemleri.....	31
3.7.3 Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı İşlemleri.....	32
3.7.3.1 Nükleik Asit Ekstaksiyon İşlemleri.....	33
3.7.3.2 Amplifikasyon ve Saptama.....	36
3.8 İstatistiksel Analiz.....	38

4. BULGULAR.....	39
4.1 Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Sayısı.....	39
4.2 Hastaların Demografik Özellikleri.....	39
4.3 Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	40
4.4 Hastaların Yoğun Bakım Ünitesi Girişi ve Takibindeki Veriler.....	44
4.5 Klinik Sonuçlar.....	50
5.TARTIŞMA.....	53
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7.KAYNAKLAR.....	65



TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Architect CMV IgG Reagent Kit içeriği

Tablo 2: Amplifikasyon için Kullanılan Kitin İçeriği, Konsantrasyon ve Miktarları

Tablo 3: Reaktivasyon olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 4: Yoğun Bakım Ünitesine Kabulde Medikal Nedenler

Tablo 5: Reaktivasyon olan ve Olmayan Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Giriş ve Takibindeki Veriler

Tablo 6: Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Girişindeki Şiddet Skorları ve YBÜ Öncesi Yatış Süreleri

Tablo 7: Yoğun Bakım Ünitesine Girişteki Laboratuvar Parametreleri

Tablo 8: CMV Reaktivasyonu ile İlişkili Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 9: CMV Reaktivasyonu Olan Hastaların Özellikleri

Tablo 10: CMV Reaktivasyonu Olan Hastaların Klinik Sonuçları

Tablo 11: Reaktivasyon olan ve Olmayan Hastaların Klinik Sonuçları

Tablo 12: Reaktivasyon Olan ve Olmayan Hastaların Mekanik Ventilasyon Süresi ve VIP Oranları

Tablo 13: İmmünespresif Olmayan YBÜ Hastalarında CMV Reaktivasyonunu Değerlendiren Çalışmalar

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: CMV'nin Morfolojik Yapısı

Şekil 2: YBÜ Hastalarında CMV Reaktivasyonunun Etkileri

Şekil 3: Primer CMV Enfeksiyonunu Sonrası CMV IgM, IgG ve IgG Avidite Seviyelerindeki Değişiklikler

Şekil 4: QIAsymphony SP Kullanımı için Akış Şeması

Şekil 5: CMV DNA Düzeyleri <10000 IU/ml Olan Hastalar

Şekil 6: Takibinde >10000 IU/ml CMV DNA Düzeyi Olan Hastalar



RESİM DİZİNİ

Resim 1: H&E Boyamada, Baykuş Gözü İntranükleer İnküzyonları

Resim 2: Abbot Architect İ2000SR Immunoassay Analyzer Cihazı ve CMV IgG Reagent kit

Resim 3: Sınıf II Ggüvenlik Kabininde Plazmanın Ayrılması

Resim 4: Qiasymhony SP Ekstraksiyon Cihazı

Resim 5: Master Miks Hazırlanması ve PZR Tüplerine Aktarılması

Resim 6: Saflaştırılmış DNA'nın Master Miks İçeren PCR Tüplerine Aktarılması

Resim 7: Rotor-GENE Q Gerçek Zamanlı PZR Cihazı

Resim 8: Bilgisayar Ekranında Hasta ve İnternal Kontrol Sonuçlarının Grafikleri

KISALTMALAR

1. **CMV:** Sitomegalovirus
2. **DÜTF:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
3. **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi
4. **HHV5 / HHV-6:** Human herpesvirüs 5/6
5. **HSV:** Herpes simpleks virüs
6. **EBV:** *Epstein-Barr* Virus
7. **PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu
8. **ELISA:** Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
9. **DNA:** Deoksiribonükleik asit
10. **RNA:** Ribonükleik asit
11. **IgM:** İmmunglobulin M
12. **Ig G:** İmmunglobulin G
13. **CD4+:** Cluster of differentiation 4
14. **CD8+:** Cluster of differentiation 8
15. **TNF- α :** Tümör nekrozis faktör- α
16. **IL-1 β :** İnterlökin-1 β
17. **IL-6:** İnterlökin-6
18. **NF-kB:** Nükleer faktör kappa B
19. **IFN- γ :** İnterferon- γ
20. **NK:** Natural killer
21. **CARS:** Kompensatör anti-enflamatuar yanıt sendromu
22. **SIRS:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
23. **KİT:** Kemik iliği/hemapoetik kök hücre transplantasyonu
24. **AKİT /OKİT:** Allojenik/ Otolog kemik iliği transplantasyonu
25. **SOT:** Solid organ transplantasyonu
26. **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü
27. **AIDS:** Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
28. **HAART:** Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi
29. **IU:** İnternational unit

- 30. ml:** Mililitre
- 31. µl:** Mikrolitre
- 32. ORF:** Open reading frame
- 33. UL:** Unique Long
- 34. US:** Unique Short
- 35. gB:** glikoprotein B
- 36. gH:** glikoprotein H
- 37. pp65:** Fosfoprotein 65
- 38. MHC:** Majör Histocompatibility Complex
- 39. IMV:** İnvaziv mekanik ventilasyon
- 40. NIV:** Non- İnvaziv mekanik ventilasyon
- 41. APACHE II:** Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi
- 42. SOFA:** Organ yetmezliği değerlendirme skoru
- 43. PaO₂/FiO₂:** Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı / Oksijen yüzdesi
- 44. ARDS:** Akut respiratuar distres sendromu
- 45. EDTA:** Etilendiamin tetraasetik asit
- 46. KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 47. DM:** Diyabetes mellitus
- 48. KBY:** Kronik böbrek yetmezliği
- 49. HT:** Hipertansiyon
- 50. KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- 51. COVID-19:** Corona Virus Disease-19
- 52. SVO:** Serrebrovasküler olay
- 53. TDP:** Taze donmuş plazma
- 54. VIP:** Ventilatör ilişkili pnömoni
- 55. CRP:** C-reaktif protein
- 56. ALT:** Alanin aminotransferaz
- 57. AST:** Aspartat aminotransferaz

DEÜTF Moleküler Mikrobiyoloji ve Seroloji Laboratuvarı çalışanları arkadaşlarım Filiz Alkan, Serap Aslan, Sema Akgün Karagöz ve tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen hocamız Prof.Dr. Arzu Sayiner ve Dr.Öğr.Üyesi Özgür Appak’a,

Tez verilerimin değerlendirilmesinde yardımcı olan Prof.Dr. Reyhan Uçku’ya,

Bilgisi ve fedakarlığı ile her zaman yanımda olan danışman hocam Prof.Dr. Vildan Avkan Oğuz’a,

Yetişmemde emeği geçen hocalarım Prof.Dr. Nur Yapar, Doç.Dr. Ziya Kuruüzüm, Dr.Öğr.Üyesi Sema Alp Çavuş, Dr.Öğr.Üyesi Oya Özlem Eren Kutsoylu ve Uzm.Dr. Arzu Nazlı’ya,

Üzerimde emeği çok büyük olan ve tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim Dr. Muammer Çelik ve Dr. Madina Abdullayeva’ya

Tez yazım sürecinde deneyim ve yardımını esirgemeyen Dr.Nejla Yılmaz Göcen ve Dr. Hande Hazır Konya’ya,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlilerim Dr.Selcen Kökkızıl, Dr. Birsen Çerçi Emre, Dr. İlkay Nur Can’a,

Asistanlık sürecinde yaşanan tüm zor günlerde yanımda olan Dr. Medine Farajova’ya,

Asistan arkadaşlarım Dr. Çağlar Irmak, Dr. Gamze Helvacı, Dr. Ahmad Nejat Ghaffari, Dr. Yavuz Atabay, Dr. Adnan Karabacak, Dr. Gündoğ Kübra Atagün, Dr. Betül Batur, Dr. Farah Aghayeva , Dr. Betül Şahiner ve Dr. Merve Köylü’ye ,

Asistanlığım süresinde tüm kahrımı çeken Dilek Kılcan, Şule Coşkun, Gökhan Demirgöz ve diğer servis hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarından her zaman güç aldığım canım annem, babam ve kardeşlerime,

Desteği ile her zaman yanımda olan canım eşime,

Tez yazım sürecinde en büyük destekçim kızımın biricik ablası Nesrin Dalgıçoğlu’na,

Hayatımın her anını güzelleştiren, bu süreçte en büyük sabrı gösteren biricik kızım LİNA’ma,

Sonsuz Sevgi, Saygı ve Teşekkürlerimle...

ÖZET

Bağıışıklığı baskılanmamış yoğun bakım hastalarında sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonunun izlemi

Dr. Hacer CEYLAN ÇİMENDAĞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Mithatpaşa Caddesi, No:1606, İnciraltı Mahallesi, 35340, Balçova/İZMİR

Amaç: Sitomegalovirus (CMV), primer enfeksiyon sonrası polimorfonükleer hücrelerin çekirdeğinde yaşam boyunca latent kalan herpesvirus ailesindendir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sadece bağışıklığı baskılanmış hastalarda değil, bağışıklığı baskılanmamış yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında da CMV reaktivasyonu olabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızın amacı YBÜ'ye yatan CMV seropozitif, immunsupresyonu olmayan hastalarda CMV reaktivasyonunun sıklığı, risk faktörleri ve reaktivasyonun mekanik ventilasyon süresi, sağkalım, YBÜ ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Hastanemiz Dahili Bilimler ve Anestezi YBÜ'lerine yatan hastalar günlük olarak izlendi. Dahil etme kriterlerini karşılayan hastaların verileri Olgu Rapor/Veri Kayıt Formu kullanılarak kaydedildi. Hastaların YBÜ'ye yatışının 0.gününde ELISA ile CMV IgG analizi yapıldı. Seropozitif hastalardan 0, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlerde alınan plazma örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile CMV DNA analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 146 hasta dahil edildi. Hastaların 26'sında (%17,8) CMV reaktivasyonu gözlemlendi. Reaktivasyonun septik şok hastalarında %31 ile en yüksek; travma ve cerrahi sonrası hastalarda %11,5 oran ile en düşük olduğu saptandı. CMV reaktivasyonu YBÜ'ye kabulden sonra ortalama $10 \pm 4,72$ (3-21) günde görüldü ve bu hastaların YBÜ'ye yatırılmadan önce ortalama hastalık süresi 3 (0-73) gündü. Çok değişkenli analiz sonucunda sepsis, YBÜ girişinde APACHE II skoru ve YBÜ öncesi tedavi süresi CMV reaktivasyonu açısından bağımsız risk faktörü olarak görüldü. YBÜ yatışı sonrası bakteriyemi ve fungeminin reaktivasyon grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterildi (p:0.005). Mortalite, mekanik ventilasyon süresi veya YBÜ'de ve hastanede kalış süresi değerlendirilğinde CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bağışıklığı yeterli YBÜ hastalarında CMV reaktivasyon insidansı %17,8 idi. Yapılan çalışmalarda çok çeşitli risk faktörleri belirtilmiş olsa da reaktivasyon özellikle sepsisin neden olduğu şiddetli hastalığı olan erişkinlerde tanımlanmıştır. Çalışmamızda da özellikle sepsis ve septik şok tanısı olan grupta reaktivasyon oranları yüksek saptanmıştır. Reaktivasyon görülen hastalarda YBÜ kaynaklı enfeksiyon oranlarının arttığı ancak mortalite, YBÜ ve hastanede kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresinde artış olmadığı gösterilmiştir. Sonuçlarımız CMV reaktivasyonunun yalnızca hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini gösteren bir belirteç olduğunu öngörebilir. CMV reaktivasyonu gelişmesi muhtemel hasta gruplarını belirlemek ve reaktivasyonun bu hastalarda klinik etkilerini değerlendirmek için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirus, CMV, reaktivasyon, bağışıklığı yeterli, yoğun bakım ünitesi, sepsis



ABSTRACT

Monitoring of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent intensive care unit patients

Hacer CEYLAN ÇİMENDAĞ , MD

Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,
35340, Balçova/İZMİR

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is a member of herpesviruses that remain latent throughout life in the nuclei of polymorphonuclear cells after primary infection. In recent studies, it has been reported that CMV reactivation may occur not only in immunocompromised patients, but also in immunocompetent intensive care unit (ICU) patients. The aim of our study was to evaluate the frequency and risk factors of CMV reactivation and the effect of reactivation on mechanical ventilation time, survival, ICU and hospital stay in CMV seropositive, immunocompetent patients admitted to the ICU.

Method: Patients admitted to the medical and the surgical ICUs of our hospital were followed up daily. Data of patients who met the inclusion criteria were recorded using the Case Report/Data Registration Form. CMV IgG analysis was performed by ELISA on the 0th day of the patients' admission to the ICU. CMV DNA analysis was performed by polymerase chain reaction (PCR) from plasma samples taken from seropositive patients on days 0, 3, 7, 14, 21 and 28.

Results: A total of 146 patients were included in the study. CMV reactivation was observed in 26 (17.8%) of the patients. Reactivation was found to be highest with 31% in septic shock patients and lowest with 11.5% in patients after trauma and surgery. CMV reactivation was seen at a mean of 10 ± 4.72 (3-21) days after admission to the ICU, and the median disease duration of these patients before admission to the ICU was 3 (0-73) days. As a result of multivariate analysis sepsis, APACHE II score at ICU entry and duration of treatment before ICU were found to be independent risk factors for CMV reactivation. It was shown that bacteremia and fungemia were significantly higher in the reactivation group after ICU admission ($p:0.005$). There was no significant difference between patients with and without CMV reactivation in the assessment of mortality, mechanical ventilation time or length of stay in the ICU and hospital.

Conclusion: The incidence of CMV reactivation in immunocompetent ICU patients was 17.8%. Although a wide variety of risk factors have been reported in studies, reactivation has been described especially in adults with severe disease caused by sepsis. In our study, the reactivation rates were found to be high especially in the group diagnosed with sepsis and septic shock. It has been shown that the rates of ICU-acquired infections increase in patients with reactivation, but there is no increase in mortality, ICU and hospital stay and mechanical ventilation time. Our results may predict that CMV reactivation is only a marker for disease severity and degree of immunosuppression. Further studies are needed to identify the patient groups likely to develop CMV reactivation and to evaluate the clinical effects of reactivation in these patients.

Keywords: Cytomegalovirus, CMV, reactivation, immunocompetent, intensive care unit, sepsis



1.GİRİŞ VE AMAC

Sitomegalovirus (CMV) Herpesvirusler ailesinin bir üyesidir. Bulaşma yollarının yaygınlığı nedeniyle tüm dünyada sık görülür ve seropozitiflik oranı %45 ile %100 arasında değişmektedir. Seroprevalans yaş, cinsiyet, coğrafya, ırk/etnik köken, sosyoekonomik düzey açısından farklılık gösterir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda seropozitiflik oranları %85-100 olarak bildirilmiştir [1-3]. En yüksek seroprevalans yaşlı popülasyonda görülür. Primer CMV enfeksiyonu çocukluk döneminde ortaya çıkar ve genellikle asemptomatiktir. Primer enfeksiyon sonrası CMV polimorfonükleer hücrelerin çekirdeğinde yaşam boyunca latent kalır [4]. Yetişkinlerde aktif enfeksiyon sıklıkla endojen virüsün reaktivasyonu veya nadiren virusun başka bir suşu ile yeniden enfekte olma nedeniyle gerçekleşir. İmmün yanıt ile reaktivasyon arasında bir denge vardır. İmmün sistemi baskılanmış konakçıdaki bu dengenin kaybı latent virüsün reaktivasyonuna neden olur. Reaktivasyon kontrolsüz viral replikasyona neden olarak semptomatik CMV hastalığını tetikler ve bunun sonucunda mortalite ve morbiditede artış görülür. CMV immunsupresif hastalarda sık görülen bir fırsatçı enfeksiyon etkeni olmasına rağmen bağışıklığı baskılanmamış hastalarda da görülebilir ve genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle klinik uygulamada immunsuprese olmayan hastalarda CMV rutin olarak taranmaz. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bağışıklığı baskılanmamış yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında CMV enfeksiyonunun nadir bir tanı olmadığı ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda %0 ve %98 arasında değişen çok çeşitli CMV reaktivasyon oranları bildirilmiştir [5]. YBÜ hastalarında şiddetli hastalık sırasında hastalıklarının ve tedavilerinin bir sonucu olarak geçici immunsupresyon görülür ve bu hastalar CMV reaktivasyonu için risk altındadır. Şiddetli hastalık ile ilişkili artmış stres yanıtının da CMV reaktivasyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bir çok çalışma sepsis, septik şok [6-7], ameliyat sonrası [8-9], travma [9] veya yanık sonrası CMV seropozitif YBÜ hastalarında CMV reaktivasyonu geliştiğini göstermiştir. Sepsiste CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin apoptozisi [10], NK (doğal öldürücü) hücrelerinde işlev bozukluğu [11-12] ve septik şok sırasında gelişen kompansatör anti-enflamatuar yanıt sendromu(CARS) immün sistem baskılanmasına neden olabilir. Ayrıca sepsis patofizyolojisinde görev alan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1 β gibi proinflamatuar sitokinler NF-kB'yi (Nükleer faktör kappa B) aktive ederek latent CMV'nin reaktivasyonuna neden olabilir [13]. Sepsis ve sistemik inflammatuar yanıt sendromu (SIRS) immün sistem anormalliklerine yol açan kortikosteroid ve katekolaminlerin plazma konsantrasyonunda artışa neden olup CMV reaktivasyonuna yol açabilir. Sepsis sırasında görülen hipoksi, hücre hasarı ve diğer stresle ilgili mekanizmalar viral reaktivasyonu indükleyebilir [14]. Aynı zamanda eksojen katekolaminler ve kan transfüzyonları YBÜ'lerinde sık kullanılan tedavilerdir ve konak immünitesinde değişiklik yaparak CMV reaktivasyona neden olabilecekleri gösterilmiştir. Travma, majör cerrahi ve anestezinin

de immun sistem fonksiyonunu bozarak CMV reaktivasyonunda artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur

CMV'nin immunsupresif hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı iyi bilinmesine rağmen, bağışıklığı baskılanmamış YBÜ hastalarında morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Bu hasta grubunda CMV reaktivasyonunun gerçek oranlarının ne olduğu, CMV enfeksiyonu için risk altında olan, profilaksi veya tedaviye ihtiyaç duyabilecek hasta gruplarının hangileri olduğu soruları tartışmalıdır. Virusun direk veya doğrudan patolojik etkileri sonucu kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu savunan çalışmaların yanında reaktivasyonun tedavi gerektirmeyen yalnızca hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini gösteren bir belirteç olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda riskli gruplar dahil bağışıklığı baskılanmamış YBÜ hastalarında CMV profilaksisinin ve / veya koruyucu tedavinin sonuçlara etkisi henüz belirlenmemiştir.

Planladığımız bu çalışma ile amacımız immunsupresyon kanıtı olmayan YBÜ hastalarımızda reaktivasyon sıklığını göstermek ve CMV reaktivasyonunun sağkalım, YBÜ ve hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi üzerindeki etkisini değerlendirmek, riskli hasta gruplarını belirlemektir. Çalışmamız bu hasta grubunda yapılacak ileri çalışmalar için kaynak olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

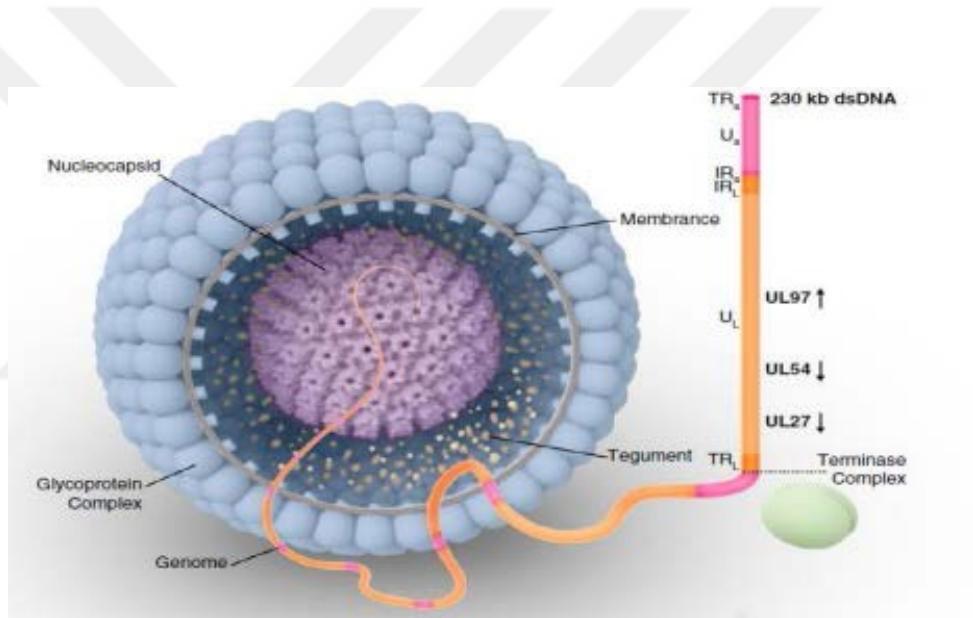
İlk kez 1921'de Talbert ve Goodpasture "Cytomegalia" kelimesini kullanmış ve sitomegalinin viral bir ajandan kaynaklanabileceği düşünülmüştür [15]. 1932 yılında hepatosplenomegali, peteşi ve intraserebral kalsifikasyonla karakterize ölümcül konjenital enfeksiyonu olan olgular tanımlanmış ve Wyatt ve ark. tarafından "Jeneralize sitomegalik inklüzyon hastalığı" adı önerilmiştir. Virüs ilk kez 1956'da Smith tarafından fareden izole edilmiştir. Farede izolasyonundan sonra Smith, Rowe ve Weller liderliğinde bağımsız üç farklı araştırma grubu tarafından insanda tükürük bezinde gösterilmiştir [16]. Bu sebeple salivary gland virüs veya sitomegalik inklüzyon virüsü olarak isimlendirilmiştir. 1960 yılında Weller ve ark. tarafından enfekte hücrelerde yaptığı değişikliklerden dolayı Cytomegalovirus (CMV) adı verilmiştir [15]. Virüsün adı enfekte hücrelerin büyümesinden kaynaklanmaktadır. CMV enfeksiyonlarının tipik intranükleer inklüzyonları ilk kez 1881'de Ribbert tarafından gösterilmiştir [15,17]. Önceleri sadece konjenital enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülmüş ancak günümüzde immünsupresif uygulamalardan, kemik iliği/hemapoetik kök hücre (KİT) ve solid organ (SOT) alıcılarında ve HIV (insan immun yetmezlik virüsü) ile enfekte kişilerde ciddi enfeksiyonlara sebep olduğu bilinmektedir.

2.2. SINIFLANDIRMA

International Committee for Taxonomy of Viruses tarafından insan Herpesvirüs 5 olarak tanımlanmıştır. *Herpesvirales* takımı, *Herpesviridae* ailesinde yer alan bir DNA virüsüdür. Hücre kültüründe geç üremesi, tükürük bezlerine olan tropizmi nedeniyle *Betaherpesvirinae* alt ailesinde yer alır. CMV güncel tıp literatüründe insan herpesvirüsü 5 (HHV5) veya insan sitomegalovirüsü (İCMV) isimleriyle kullanılmaktadır.

2.3. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

CMV insan herpesvirüsleri içinde en büyük genoma sahip, yaklaşık 120-200 nm çapında, kübik simetrik, zarflı, lineer çift iplikli bir DNA (230kbp) virüsüdür. Genomun moleküler ağırlığı $150-155 \times 10^6$ daltondur ve G+C içeriği % 54-59 arasında değişir. CMV DNA yapısal ve düzenleyici proteinleri kodlayan 200'den fazla açık okuma bölgesine (open reading frame: ORF) sahiptir. UL (Unique Long) ve US (Unique Short) olarak adlandırılan iki bölgeden oluşur. Genomu 162 kapsomerden oluşan ikozahedral simetride bir kapsid çevreler. Kapsid yapısal olan majör kapsid proteini (pUL86) ve DNA ile birleşen minör kapsid proteini (pUL46) olmak üzere iki ana proteinden oluşmaktadır. Ayrıca pUL80, kapsidle ilgili bir birleşme (assembly) proteini olup, assemblin adını alır ve virüsün olgunlaşmasında rol oynar [18].



Şekil 1: CMV'nin morfolojik yapısı

Kapsidi lipid ve glikoproteinden oluşmuş kompleks yapıda bir zarf çevreler. Zarf en az 6 adet glikoprotein içerir. Bunlardan en önemlileri gB(glikoprotein B) ve gH(glikoprotein H)'dir. gB(gpUL55) virüsün hücreden hücreye geçiş ve füzyonunu sağlar, gH ise virüsün konak hücre reseptörlerine adezyonunda görevlidir. gB(gpUL55)'nin AD-1 ve AD-2 olarak adlandırılan iki antijenik determinanı mevcuttur. İnsanlarda enfeksiyon sırasında AD-1'e karşı çok yüksek anti-gB antikorları oluşurken AD-2'ye karşı daha az miktarda antikor oluşur [18].

AD-1 ve AD-2 bölgelerine karşı oluşan monoklonal antikorlar CMV'nin hücreye penetrasyonunu önleyebilir. Bu nedenle gB, CMV aşısı için aday antijen niteliğindedir [19]. AD-1 ve AD-2 bölgelerinde genetik varyasyon görülmesi sonucu antikordan kaçan mutantlar oluşabilir. gH proteininde ise genetik varyasyon saptanmamıştır. Zarf ile kapsid arasında, büyük oranda fosforile proteinlerden (fosfoprotein= pp) oluşmuş tegument ya da matriks denilen bir yapı bulunmaktadır. Bu kısımda 20 kadar tegument proteini bulunmaktadır ve bunlar virion proteinlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur. Bu proteinlerin, %95'ini 'lower matriks proteini' olarak adlandırılan ppUL83 (pp65) oluşturur. ppUL83 (pp65) antijenemi testinde saptanan proteindir ve MHC-I (Majör Histocompatibility Complex) sitotoksik T lenfositler için en önemli hedeftir [19]. İmmüsupresif hastalarda CMV viremi sırasında endotel hücrelerinde ve lökositlerde saptanır ve hastalık göstergesidir. ppUL9 ve ppUL32 virüsün hücre kültüründe üremesi için önemlidir [20]. Diğer bir fosfoprotein "upper matrix protein" olarak adlandırılan ppUL82 (pp71) , pUL69 ile birlikte CMV'nin "major immediate early enhancer-promoter" (MIEP)'inin aktivasyonunda görevlidir. Bunlara ilaveten ppUL28(pp130), ppUL44(pp52), ppUL32(pp150) immünojenik olup, serolojik tanıda yararlanılan ve virüsün hücreden olgunlaşmasına yardımcı olan diğer tegument proteinleridir [21].

2.4. FİZİKSEL VE KİMYASAL AJANLARA DİRENÇ

CMV ultraviyole ışığında 5 dakikada, 56°C'de 30 dakikada, %20'lik eter solüsyonunda 2 saatte inaktive olur. %10'luk sodyum hipoklorid solüsyonuna ve düşük PH derecelerine duyarlıdır. Dondurulup çözülme sonucunda viral titre düşebilir. CMV vücut dışında yaşamaya dayanıklı değildir. Sıvı nitrojen tankında güvenle saklanabilir.

2.5. REPLİKASYON

CMV invitro koşullarda sadece insan fibroblast hücresinde, invivo koşullarda insan fibroblast hücresi ve makrofajlarda çoğalır. Virüsün zarf glikoproteinleriyle hücre yüzeyine tutunması ve penetrasyonu replikasyonun ilk aşamalarıdır. Hücre yüzeyine tutunma ve adsorbsiyonda heparan sülfat önemli rol oynamakla birlikte gH zarf glikoproteini ve 92 Kda reseptörü arasındaki ilişki de önemlidir. Tutunmadan sonra viral zarf ve hücre arasında direk füzyon sonucu penetrasyon gerçekleşir. CMV replikasyonu 48-72 saat sürer ve en erken, erken ve geç dönemler olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilir. Virüs hücre içine alındıktan sonra kapsidinden soyulur ve viral DNA çekirdek zarı porlarından geçerek çekirdeğe ulaşır. CMV replikasyonu diğer herpesviruslar gibi enfekte hücrenin

çekirdeğinde meydana gelir. Çekirdekte enfekte hücre RNA polimeraz II enzimi ile DNA'nın transkripsiyonu gerçekleşir. Başlangıçta en erken gen ürünleri sentezlenir ve sitoplazmada kümelenir. Bu dönemde erken ve geç döneme ait mRNA'lar da ortaya çıkar ancak translasyonları hemen olmamaktadır. Bunun sebebi en erken gen ürünlerinin enfeksiyonun geç dönemine kadar eksprese edilmesi ve bunların viral genom üzerine pozitif ve negatif düzenleyici olarak etki etmesidir. Erken replikasyon döneminde viral DNA polimeraz tarafından DNA'nın sentezi gerçekleşir. Replikasyon sırasında CMV kendi DNA polimerazını kullanır. CMV DNA polimeraz enzimi UL-54 ORF bölgesi tarafından kodlanır ve antiviral ajanların en önemli hedefidir. Geç dönemde de yapısal proteinler sentezlenir, bunlardan nükleokapsid proteinleri çekirdekte toplanır ve viral DNA kapsid içine yerleşir. DNA'nın kapsid içerisine yerleşmesi de hücre çekirdeğinde olurken , viral zarf enfekte hücrenin çekirdek zarından kazanılır. İçinde DNA barındıran nükleokapsidler çekirdek zarından zarflarını alarak perinükleer sisternalara tomurcuklanır. Bunlar sitoplazmik veziküller içinde hücre zarına taşınır ve ekzositoz ile salınır [18].

2.6. PATOGENEZ VE İMMÜNİTE

CMV ile ilk kez karşılaşma durumunda 4-8 hafta inkübasyon periyodundan sonra viremi ile karakterize primer enfeksiyon meydana gelir. Primer enfeksiyon sonrası düşük dereceli kronik enfeksiyon gelişir veya virüs latent olarak kalır. Düşük dereceli kronik enfeksiyonda virüs replikasyonun litik fazına girer ve bulaşıcı virion oluşturmayı sürdürür. Konak hücrede değişik derecelerde hücre harabiyetine neden olur. Latent fazda CMV genomu primer enfeksiyonda endositozla girdiği lenfosit, monosit / makrofajlar, nötrofil, fibroblast, tükürük bezi, böbrek duktal epitelyum hücrelerinde sınırlı transkripsiyon yapar [22]. Hücrede harabiyet olmaz, viral antijenlerin sadece bir kısmı eksprese edilir, genom sirküler yapıdadır ve bulaşıcı virion oluşmaz [23].

Humoral immünite primer enfeksiyondan korunmada önemlidir. Seropozitif annelerdeki antikorların fetal enfeksiyonu engellemesi ve seropozitif annelerden doğan bebeklerde anneden geçen antikorların CMV'ye karşı koruyucu olması enfeksiyonundan korunmada humoral immunitenin etkili olduğunun göstergesidir [24]. Ancak CMV'nin vücutta yayılımı hücreden hücreye olduğu için enfeksiyon geçirildikten sonra antikorların korumadaki rolü sınırlıdır. Antikorlar virusun hücre dışına çıkıp yayılımına engel olur, hücre içindeki virusa etkisizdir ve bu aşamada hücresel immunitenin rolü artmaktadır. Erken dönemde özellikle NK hücreler ve T lenfositler koruma sağlamaktadır. Hücresel immünite en önemli konak savunmasıdır ve hastalığın ana belirleyicisi budur [25]. İmmunitesi baskılanmış konakta hem primer enfeksiyon daha ağır, daha uzun süreli ve komplikasyonlar ile seyreder

hem de latent virüs reaktivasyonu riski yüksektir. SOT ve KİT alıcıları, immunsupresif ilaç kullananlar ve AIDS'liler (edinilmiş immün yetmezlik sendromu) en yüksek riske sahiptir. Bu kişilerde CMV doğrudan doku harabiyetine yol açarak hepatit, pnömoni, kolit, meningoensefalit, retinite neden olur. CMV ayrıca konakta immunopatolojik yanıtı provoke ederek hastalık oluşturur.

CMV monosit ve lenfositlerde metabolik bozukluğa yol açarak sitokin üretimini ve sitokinlere yanıtı azaltır. Sitotoksik T lenfosit fonksiyonları baskılanır; CD4+ /CD8+ T hücre oranı ters döner. CMV'nin hücrel immunitiyi baskılaması sonucunda konağın *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* gibi fırsatçı infeksiyonlara duyarlılığı artar [26].

CMV enfekte hücrelerin CD4 + CD8 + T lenfositler ve NK hücreleri tarafından tanınmasını engelleyen özellikleri ile konak savunmasından kaçabilir. Virus hem MHC sınıf I moleküllerine peptit bağlanmasında rolü olan TAP proteinlerini, hem de MHC II moleküllerini inhibe eden proteinleri kodlayarak konak savunmasından kaçır. Hücre yüzeyinde MHC Sınıf I proteinlerini azaltarak enfekte hücrelerin sitotoksik T hücrelerinin lizisinden kurtulmalarını sağlar. Diğer özelliği virüsün yavaş üremesi ve hücreden hücreye füzyonla yayılması sonucu antikör etkisinden kurtulmasıdır. Böylece CMV hem T hücrelerinin tanıma mekanizmasına etki eder, hem de serbest virionları kaplayarak antikör etkisinden korunur [23-24].

2.6.1. İMMUNSUPRESİF OLMAYAN YBÜ HASTALARINDA REAKTİVASYON

YBÜ hastalarında hastalıklarının ve tedavilerinin bir sonucu olarak geçici immunsupresyon görülür ve bu durum CMV reaktivasyonuna neden olabilir.

İmmunsupresyon kanıtı olmayan YBÜ hastalarında sepsis CMV reaktivasyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve bu ilişkinin olası mekanizmalarını aydınlatmak için çeşitli araştırmalar yapılmıştır [6-7, 27].

Sepsiste CMV reaktivasyon mekanizmaları:

- 1- CMV reaktivasyonuna karşı en önemli konak savunması hücrel immünitedir [25]. Sepsis CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin apoptozisi sonucu CMV reaktivasyonuna neden olabilir [10]. CMV seropozitif, immunsupresyonu olmayan 31 YBÜ hastasından oluşan bir grup ile yapılan çalışmada hastaların 17'sinde aktif CMV enfeksiyonu meydana gelmiştir. Hastaların tümünde periferik kanda CD4+ ve CD8 + T lenfosit ölçümleri yapılmış ve CMV enfeksiyonu gelişen 10 hastaya karşı enfeksiyon gelişmeyen bir hastada ölçülebilir seviyelerin altında saptanmıştır.

Aynı çalışmada IFN- γ ve T hücre yanıtlarıyla viral yükün ters orantılı olduğu da gösterilmiştir. Çalışma sonuçları periferik kandaki T lenfosit seviyelerinin, aktif CMV enfeksiyonundan korunma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [28].

- 2- NK hücrelerin herpes virüs reaktivasyonunu önlemede önemli rol oynadığı bilinmektedir [29]. Septik şoklu hastalarda CMV reaktivasyonu olanların NK hücre fonksiyonunun azaldığı gösterilmiştir [30]. YBÜ hastalarında yapılan bir çalışmada reaktivasyon meydana gelmeden önce NK hücreleri yüzdelерinde değışiklik saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda YBÜ hastalarında gözlenen lenfopeni ve NK hücrelerinde işlev bozukluğunun CMV reaktivasyonunda rol oynayabileceğı gösterilmiştir [11-12].
- 3- Septik şok sırasında gelişen CARS immun sistem baskılanmasına yol açarak CMV reaktivasyonuna neden olabilir [31].
- 4- CMV replikasyonu IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α dahil olmak üzere proinflatuar sitokinlerin üretimi ile ilişkilidir [32]. Sepsis patofizyolojisinde görev alan TNF- α ve interlökin-1 β gibi proinflatuar sitokinler NF-kB'yi aktive ederek latent CMV'nin reaktivasyonuna neden olabilir [13]. TNF- α 'nın en erken (IE) CMV gen ekspresyonunu uyarabildiğı de bilinmektedir.
- 5- Sepsis sırasında görülen hipoksi, hücre hasarı ve diğер stresle ilgili mekanizmalar viral reaktivasyonu indükleyebilir [14].
- 6- Bakteriyel sepsisli hayvan modellerinde, Toll benzeri reseptör 4 (TLR-4) ve salgılanan inflammatuar sitokinlerin, fare akciğерlerinde latent CMV'nin reaktivasyonu için potansiyel tetikleyiciler olduğu da gösterilmiştir [33].
- 7- Sepsis ve SIRS immun sistem anormalliklerine yol açan kortikosteroid ve katekolaminlerin plazma konsantrasyonunda artışa neden olup CMV reaktivasyonuna yol açabilir.

YBÜ hastalarında CMV reaktivasyonuna neden olan bir diğер mekanizma da kullanılan tedavilerin sonucunda hastalarda immun yetmezlik gelişmesidir [31]. Kortikosteroid veya katekolaminler YBÜ'nde sık kullanılan tedavilerdir ve konak immünitesinde değışiklik yaparak CMV reaktivasyona neden olabilecekleri gösterilmiştir [34]. Kan ürünlerinin transfüzyonu, virüsün ürünler aracılığıyla doğrudan bulaşı ve transfüzyonla ilişkili immünomodülatör etkiler nedeniyle reaktivasyon için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [35-36].

Travma, majör cerrahi ve anestezinin immun sistem fonksiyonunu bozarak CMV reaktivasyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [8, 37].

2.7. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA

CMV'nin bilinen tek enfeksiyon kaynağı insandır. CMV enfeksiyonları doğumdan önce (konjenital), doğum sırasında (perinatal) ve doğumdan sonra (postnatal) kazanılanlar olarak sınıflandırılır. Vertikal veya horizontal yol ile bulaş görülebilir. Enfeksiyonun gebelik döneminde geçirilmesi durumunda vertikal bulaş yoluyla fetus enfekte olabilir. CMV; kan, tükürük, gözyaşı, idrar, dışkı, semen, servikovajinal sekresyonlar, anne sütü gibi pek çok vücut sıvısı ve organda bulunduğu için; virüsü saçan kişilerle yakın temas, kan transfüzyonu, cinsel ilişki, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu, emzirme gibi çok çeşitli yollarla horizontal bulaş görülebilir. Virüs hastalık belirtisi vermeden enfeksiyon sonrası vücut sıvılarıyla aylarca atılabilir bu nedenle kötü hijyen koşulları ve toplum içi yakın temas bulaş açısından yüksek risk faktörleridir ve kalabalık toplumlarda seropozitiflik oranları yüksektir. Cinsel yolla bulaş CMV'nin adölesan ve yetişkinler arasında yayılmasının önemli bir nedenidir ve homoseksüel erkekler, heteroseksüel erkeklerden daha fazla risk altındadır [38]. Kan transfüzyonu ile CMV bulaşma riski transfüzyon sıklığı ve miktarına bağlı olarak artış göstermekle birlikte ünite başına bulaş oranının %3 olduğu düşünülmektedir. Kan transfüzyonu ile bulaşta virüs ile enfekte lökositler rol oynamaktadır. Granülositten fakir ya da soğutulmuş kan verilmesi bulaş riskini azaltabilir. Seronegatif vericiden transfüzyonun da bulaş riskini azalttığı bilinmektedir. Ancak seropozitiflik oranının yüksek olduğu toplumlarda buna gerek olmadığı gösterilmiştir [24].

Bulaşma yollarının yaygınlığı nedeniyle tüm dünyada sık görülür ve seropozitiflik oranı %45 ile %100 arasında değişmektedir. Mevsimsel etkilenme olmadan her yaşta insanı enfekte edebilir. Seroprevalans yaş, cinsiyet, coğrafya, ırk/etnik köken, sosyoekonomik düzey açısından farklılık gösterir. Üreme çağındaki kadınlar arasında nispeten yaygındır. Yapılan araştırmalarda kadınların erkeklerden daha yüksek seroprepozitiflik oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Düşük sosyoekonomik koşullarda ve kalabalık toplumlarda enfeksiyon oranı yüksektir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasında %50-60 seropozitiflik oranları saptanırken, gelişmekte olan toplumlarda bu oran %90-100'dür [39]. Afrika, Güney Amerika, Asya'da en yüksek, Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da en düşüktür. Düşük sosyoekonomik koşullarda virüsle karşılaşma erken yaşlarda sıklıkla bebeklikte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde adolesanlar arasında seopozitiflik oranı %40 civarındadır ve bu oran yaşa bağlı olarak yıl başına %1 artar. Amerika Birleşik Devletlerinde 0-6 yaş çocuklarda CMV enfeksiyonu prevalansı % 58.9 , 6-11 yaş aralığında %36.3 saptanırken, sıklık ≥ 80 yaş bireylerde %90.8'e yükselmektedir [40].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda seropozitiflik oranları %85-100 olarak bildirilmiştir [1-3]. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte seropozitiflik oranları yaşla birlikte artmaktadır. Ülkemizde 0-6 yaş grubunda %68-82, 6-14 yaş grubunda %79,5-92 ve 15 yaş üstünde %90,2-97,8 olarak bildirilmektedir.[41] Antalya bölgesinde yapılan bir çalışmada enfeksiyonun 7 yaşında pik yaptığı ve ≥ 7 yaşında olmanın istatistiksel olarak CMV seropozitifliği ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir [41].

Primer CMV enfeksiyonu; immunsupresif olmayan konakta genellikle asemptomatik seyreder. Ancak immün sistemi gelişmemiş fetusta, HIV (İnsan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte kişilerde ciddi hasarlara yol açabilir. KİT ve SOT alıcılarında da morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir.

CMV en sık rastlanan konjenital enfeksiyon nedenidir. Konjenital CMV enfeksiyonu görülme oranı maternal seroprevalansın düşük olduğu ülkelerde %0,6-0,7, seroprevalansın yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelere ise yaklaşık olarak %1-5'tir [42-43]. Seronegatif annelerin %1-2,4'ü primer CMV enfeksiyonu geçirebilir ve primer maternal enfeksiyon sırasında fetusa bulaşma oranı %40-50, reaktivasyon veya reenfeksiyon şeklindeki primer olmayan enfeksiyonlarda ise %1 civarındadır [44]. Ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %0,2-1,19 arasındadır[45-46]. Yenidoğanlar, doğum sırasında servikojenital sekresyon ile temas nedeniyle enfekte olabilirler. Gebelerin yaklaşık %10'unun doğum sırasında veya doğuma yakın dönemde genital kanallarında CMV bulunmaktadır ve yenidoğanların yaklaşık %50'sinde bulaş görülmektedir. Anne sütü ile CMV bulaşı da sıktır ve hastalık riskinin en yüksek olduğu grup düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir[23].

SOT ve KİT alıcılarında görülen fırsatçı enfeksiyonların en sık ve en ciddi nedeni CMV'dir. CMV insidansı, böbrek transplantasyonundan sonra % 8-32, karaciğer transplantasyonundan sonra % 22-29, kalp transplantasyonundan sonra % 9-23 arasındadır [47]. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AKİT) sonrası CMV reaktivasyonu seropozitif alıcılarda %30-40, seronegatif alıcılarda %0-12 oranında görülebilir [48]. Ototolog kök hücre transplantasyonu (OKİT) yapılan hastalarda bu oran %0-33 olarak bildirilmiştir[49-50].

CMV, AIDS'li olgularda da fırsatçı enfeksiyonların en sık nedenidir. Anti-retroviral tedavi almayanlarda CMV hastalığı %21-44 oranında iken HAART uygulaması ile bu oran azalmıştır [51].

2.8. KLİNİK BULGULAR

CMV primer enfeksiyon, latent enfeksiyon, reaktivasyon ve reenfeksiyona yol açabilir. Primer CMV enfeksiyonu daha önce virus ile karşılaşmamış bireyde CMV IgM ve CMV IgG serokonversiyonunun saptanmasıdır. İmmünsüprese hastada antikor yanıtı gelişemeyebileceği için CMV replikasyonunun dokuda veya vücut sıvılarından birinde gösterilmesi de primer enfeksiyon olarak adlandırılır. Primer enfeksiyon sonrası CMV polimorfonükleer hücrelerin çekirdeğinde yaşam boyunca latent kalır.[4] Latent enfeksiyon virüsün replikasyon döngüsünün tamamlanmadığı durumdur. Aktif CMV enfeksiyonu latent virusun reaktivasyonu veya reenfeksiyon sonucu görülür. Moleküler teknikler kullanılarak iki viral suşun ayırt edilemez olduğu gösterilirse reaktivasyon (latent endojen virüs), primer enfeksiyona neden olan CMV suşundan farklı bir suş (ekzojen yeni virüs suşu) saptanır ise reenfeksiyon olarak kabul edilir.

CMV'nin insanlarda oluşturduğu klinik tablo CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı şeklindedir. CMV enfeksiyonu CMV'ye bağlı semptom veya bulgular olmadan herhangi bir doku örneğinde veya vücut sıvısında virüs izolasyonu veya viral antijenlerin ya da nükleik asidin tespiti. CMV replikasyonu da viral çoğalmayı ifade eder ve CMV enfeksiyonu yerine de kullanılabilir. CMV hastalığı ise enfeksiyon gelişmiş kişilerde CMV'ye bağlı semptomların bulunmasıdır. CMV hastalığı viral sendrom ve hedef organ hastalığı olarak sınıflandırılabilir. CMV sendromu ateş, halsizlik, karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi, trombositopeni, nötropeni, atipik lenfositoz, lökopeni bulguları ile beraber CMV'nin kanda saptanmasıdır. CMV hedef organ hastalığı hepatit, pnömoni, kolit, miyokardit, nefrit, ensefalit, ventrikülit, pankreatit gibi tutulan organ ile uyumlu semptomlar ile birlikte dokuda virüsün gösterilmesidir.

2.8.1. NORMAL KONAK

Primer CMV enfeksiyonu; immunsupresyon kanıtı olmayan konakta çoğunlukla subklinik seyirlidir. Bulaşma sonrası enküasyon süresi yaklaşık 4-12 haftadır. Bu kuluçka döneminden sonra hafif seyirli ve kendiliğinden iyileşebilen mononükleoz sendromuna yol açabilir. Mononükleoz tablosunda iki-üç hafta süren ateş, halsizlik, miyalji, lenfadenopati ve splenomegali görülür. Hepatit tablosu sıktır ancak çoğunlukla anikteriktir ve semptom vermez. CMV mononükleoz tablosunda EBV'den farklı olarak tonsillofarenjit tablosu ön planda değildir. Atipik lenfosit sayısı artar, heterofil antikor testi negatiftir. CMV heterofil antikor negatif mononükleozun en sık nedenidir. Primer CMV

enfeksiyonu sırasında hücresel immünite baskılanır [23]. Trombositopeni, hemolitik anemi, myokardit, intertisyel pnömoni, meningoensefalit, Guillian-Barre sendromu gibi komplikasyonlar nadirdir.

2.8.2. KEMİK İLİĞİ/KÖK HÜCRE TRANSPLANT ALICILARI

CMV enfeksiyonları engrafman sonrası dönem ya da faz II olarak adlandırılan 28.gün ile 100.günü kapsayan dönemde en siktir. Seropozitif alıcılarda reaktivasyon veya reenfeksiyon görülür. Seronegatif olup donörü seropozitif olanlarda veya taranmamış kan ürünü transfüzyonu yapılan alıcılarda primer enfeksiyon görülür. Primer enfeksiyonda semptomlar daha şiddetlidir, reaktivasyon ve reenfeksiyon immünolojik bellek sayesinde sınırlanabilir [24]. CMV enfeksiyonu ile ilişkili en sık ve en önemli klinik tablo transplantasyon sonrasında genellikle ilk 120 gün içinde görülen intertisyel pnömonidir[18]. AKİT alıcılarında CMV pnömoni sıklığı %15, mortalitesi %85 olup enfeksiyona bağlı ölümlerin en sık nedenidir. KİT alıcılarında özefajit, gastrointestinal sistemde ülserasyon ve kanama ile seyreden gastrointestinal sistem tutulumu bir diğer sık karşılaşılan klinik tablodur. Miyalji, artralji uzamış ateş, hepatit ve kemik iliği supresyonu görülebilir .

2.8.3. SOLİD ORGAN TRANSPLANT ALICILARI

SOT alıcılarında da CMV enfeksiyonu latent virüsün reaktivasyonu veya reenfeksiyonu şeklinde görülür. CMV enfeksiyonu sıklığı ve şiddeti alıcının immün durumuna, nakledilen organın kaynağına, transplant tipine ve immünsupresif tedavinin süresine bağlıdır [18]. Seropozitif organ nakli yapılan seronegatif alıcılar en büyük risk grubunu oluşturmaktadır [21]. CMV SOT alıcılarında invazif hastalık yaparak direkt veya konak bağışıklık sistemi üzerine immünmodülatör etkileri ile dolaylı olarak morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Virusun doğrudan etkisi sonucu CMV sendromu ve hedef organ hasarı gelişir. CMV sendromu kendiliğinden iyileşir veya sonrasında organ tutulumuna bağlı klinik bulgular belirir. Karaciğer alıcılarında CMV hepatit, böbrek alıcılarında intraglomerüler CMV inklüzyonları ile birlikte görülen nekrotizan ve kresentrik glomerulonefrit, pankreas alıcılarında CMV pankreatit görülür. Semptomatik CMV enfeksiyonu olanlarda kuru ve non produktif öksürükle başlayan ve bir kısmında dispne ve solunum yetmezliği ile seyreden pnömoni gelişebilir. CMV nin bu hastalarda dolaylı etkileri; *Pneumocystis jiroveci*, *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri ve bakterilerle gelişen süperenfeksiyon insidansında artış, akut rejeksiyon ve kronik allograft nefropatisi(böbrek alıcılarda), koroner vaskülopati (kalp alıcılarında), bronşiolitis obliterans (akciğer alıcılarında) gibi kronik allograft hasarıdır.

2.8.4. HIV İLE ENFEKTE KİŞİLER

Çoğunlukla latent virüsün reaktivasyonu sonucu, CD4+ lenfosit sayısı ≤ 50 hücre/ μ l olduğunda görülmektedir. CMV hastalığı için risk faktörleri her iki virusa (HIV ve CMV) ait viremi düzeyleri ve önceki fırsatçı enfeksiyonlardır [52]. Yüksek derecede aktif antiretroviral tedaviye(HAART) rağmen CMV hastalığı hedef organ hasarı AIDS ile ilişkili mortalite için önemli bir risk faktörüdür. En sık klinik tablo retina hücrelerinde kalınlaşma ve ilerleyici retina harabiyeti sonucunda körlükle sonuçlanan retinittir. AIDS'li olgularda santral sinir sistemi tutulumu siktir ve genellikle alt ekstremitelerde yukarıdan aşağıya doğru ilerleyen güç kaybı ile karakterize radikülopati gelişir [52]. Santral sinir sistemi ile ilgili olarak demans, periferik nöropati, meningoensefalit de gelişebilir. Özefagustan rektuma kadar tüm gastrointestinal sistem tutulabilir. CMV pnömonisi nadirdir.

2.8.5. KONJENİTAL CMV ENFEKSİYONLARI

CMV'nin fetusa ve yenidoğana geçişi vertikal olarak transplasental, doğumda kontamine genital sekresyonlar ve/veya anne sütü ile olmaktadır. Transplasental geçiş sekel açısından en yüksek risk faktörüdür. Enfekte sekresyonlar ve anne sütü ile geçiş durumunda bebek genel olarak asemptomatiktir veya ciddi sekel görülmez. Primer maternal enfeksiyon sırasında fetusa bulaşma oranı %40-50'dir. Bulaş riski en yüksek üçüncü trimesterdedir ancak sekeliler genellikle birinci trimesterdeki maternal enfeksiyona bağlıdır. Semptomatik bebeklerde en sık görülen klinik bulgular mikrosefali, intrauterin gelişme geriliği, mental -motor gelişim geriliği, işitme kaybı, görme bozukluğu, trombositopenik purpura, peteşi, miyokardit, pnömoni, santral sinir sistemi anormallikleridir.

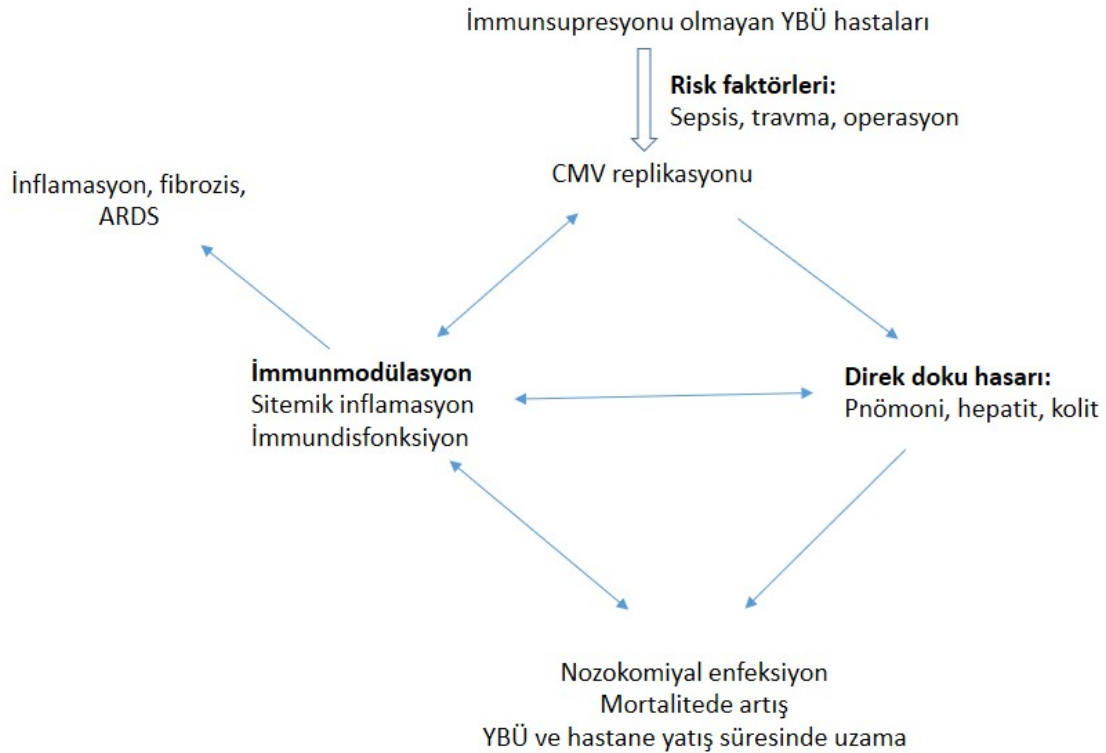
2.8.6. İMMUNSUPRESİF OLMAYAN YBÜ HASTALARI

CMV'nin immunsupresif hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı iyi bilinmesine rağmen, immunkompetent yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. CMV reaktivasyonu riski kabul edilse de, patojenitesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. CMV reaktivasyon sonuçlarına göre çalışmalar ikiye ayrılır. Reaktivasyonun tedavi gerektirmeyen yalnızca hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini gösteren bir belirteç olduğunu savunan çalışmaların yanında virüsün direk veya doğrudan patolojik etkilerinin olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalara göre CMV direk patolojik etkileri ile pnömoni, pulmoner fibrozis ve kolit gibi doğrudan organ hasarına neden olmaktadır [8, 53-55]. Bronkoalveoler lavaj ve

akciğer biyopsisi sonuçlarına dayalı olarak sık pulmoner CMV replikasyonu bildiren çalışmalar mevcuttur [56]. Ayrıca CMV'nin bağışıklığı yeterli YBÜ hastalarında böbrek ve karaciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir [57]. Dolaylı yoldan doku hasarı ise ARDS (Akut respiratuar distres sendromu) de olduğu gibi virüse karşı aşırı immün yanıtın neden olduğu immünopatolojik bir etki sonucu görülür. Doku hasarına neden olan mekanizmalar sonucu reaktivasyon olan hastalarda mortalite, YBÜ ve hastane kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresinde artış olduğu savunulmaktadır.

Hastalarda kliniği etkileyen bir diğer durum CMV ile indüklenen immünomodülasyonun nozokomiyal enfeksiyon riskini arttırmasıdır [57-58].

Spesifik semptom ve radyolojik bulguların olmaması, çoklu organ tutulumu ve klinik belirtilerin şiddetli hastalık belirtileri ile karışması immunsupresyonu olmayan YBÜ hastalarında CMV enfeksiyonu tanısını zorlaştırır. CMV reaktivasyonu esas olarak viral yük takibi ile tanınmaktadır.



Şekil 2: YBÜ hastalarında CMV reaktivasyonunun etkileri

2.9. CMV ENFEKSİYONLARINDA TANI

CMV enfeksiyonunun tanısı için mikrobiyolojik ve/veya moleküler ve /veya histopatolojik değerlendirmeler yapılmaktadır.

2.9.1. MİKROBİYOLOJİK TANI

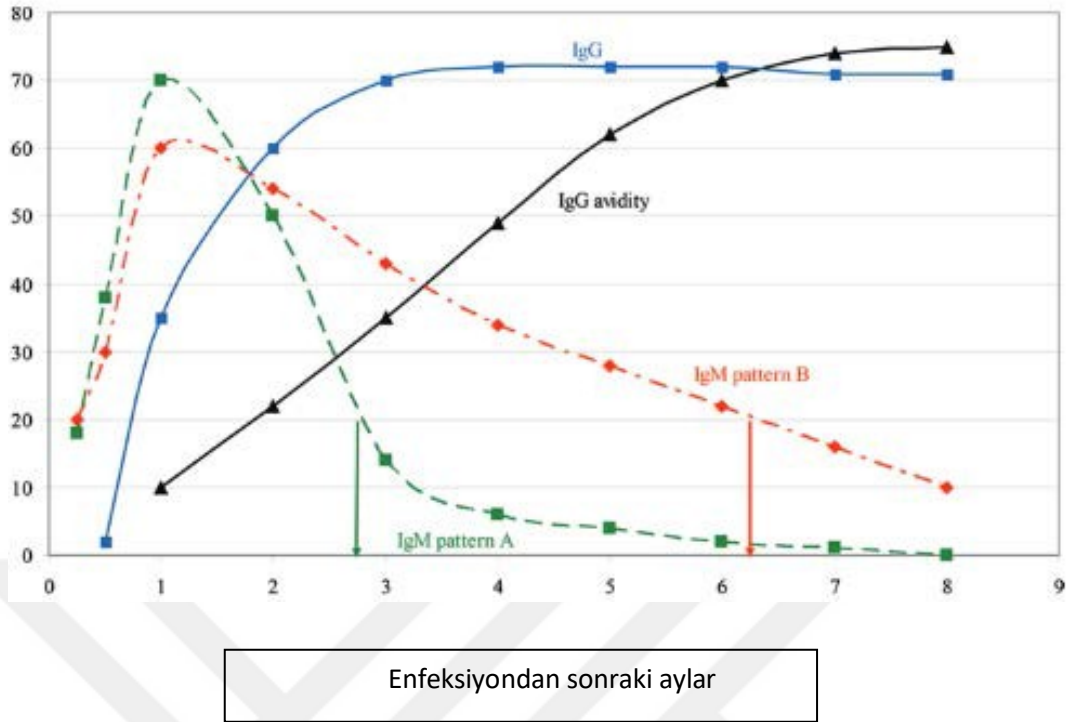
2.9.1.1. SEROLOJİK TESTLER

Hasta serumu veya plazmasında CMV'ye spesifik antikorların (IgM/IgG) saptanması amacıyla kullanılan testlerdir. ELISA diğer serolojik tetkiklere göre daha pratik, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olduğu için en sık kullanılan yöntemdir. ELISA hasta örneğinde bulunan antikorların antijenle ilişkisini antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini değerlendirerek belirleyen kantitatif bir ölçüm yöntemidir.

Anti-CMV IgM, primer enfeksiyon varlığında ilk yükselen antikordur. Primer enfeksiyonla birlikte latent virüsün reaktivasyonu veya reenfeksiyonda da kanda bulunabilir. Yaklaşık 16 hafta kanda saptanabilir seviyelerde kalır ancak bazen bu süre bir yıl veya daha uzun olabilir. Anti-CMV IgG primer enfeksiyon sonrası 2-3 hafta içinde oluşur ve ömür boyu pozitif kalır.

CMV IgM pozitifliği primer CMV enfeksiyonunun belirticidir ancak primer enfeksiyon sonrası uzun süre pozitif kalabilmesi, sekonder enfeksiyon sırasında da pozitifleşmesi nedeniyle tek başına primer enfeksiyon tanısında kullanılmaz. İmmünsuprese hastalardaki primer ve tekrarlayan enfeksiyonlarda Anti-CMV IgM saptanamayabilir bu nedenle bu olgularda tanısal değeri yoktur [59]. Ayrıca hasta serumunda bulunan otoantikör ve diğer herpes viruslar ile ortak proteinler varlığında çapraz reaksiyon sonucu yalancı pozitiflik görülebilir. Ancak Anti-CMV IgM plasentayı geçemediği için konjenital CMV enfeksiyonu şüphesinde yenidoğandan alınan tek bir serum örneğinde pozitif sonuç tanı koydurucudur. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde IgM üretiminde eksiklik veya gecikme olabileceği için yalancı negatiflik de söz konusudur [60].

CMV IgG pozitifliği hayatın bir döneminde CMV ile karşılaşmış olduğunu gösterir ve immün durumu belirleyici bir tarama testi olarak kullanılır. Bir yaş altı çocuklarda maternal antikorlardan etkilenebileceği unutulmamalıdır. Transplantasyon öncesi dönemde alıcı ve vericinin serolojik durumunun belirlenmesi amacıyla kullanılır. Transplantasyon sonrası dönemde serolojik testler alıcının CMV enfeksiyonu veya hastalığını tanı ve takibinde kullanılmaz [61].



Şekil 3: Primer CMV enfeksiyonunu sonrası CMV IgM, IgG ve IgG avidite seviyelerindeki değişiklikler

IgM A modeli: Tipik IgM yanıt modeli

IgM B modeli: Uzun süreli IgM pozitifliği

CMV IgG avidite testi primer CMV enfeksiyonun tanısında kullanılan yardımcı bir testtir. CMV spesifik IgM ve IgG antikorlarının birlikte pozitif saptandığı durumlarda IgG'nin antijenik yapılara bağlanma gücünü ölçerek primer enfeksiyon ve geçirilmiş enfeksiyon ayırımında kullanılır. Primer enfeksiyonu takip eden ilk birkaç ayda üretilen IgG antikorları antijenlere zayıf bağlanır ve bağlanma gücü 6 ay içinde yavaş yavaş artar. Düşük CMV IgG aviditesi, önceki 3-4 ay içinde primer enfeksiyon geçirildiğinin göstergesi iken yüksek CMV IgG aviditesi önceki 3 ay içindeki primer enfeksiyonu dışlar. Gebeliğin ilk üç ayında düşük avidite saptanması durumunda konjenital CMV enfeksiyonu riski yüksektir [62].

2.9.1.2. MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Viral nükleik asitleri saptamaya yönelik testler CMV tanısında ve takibinde artan oranda kullanılmaktadır ve klasik izolasyon yöntemlerinin yerini almıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi CMV DNA ve mRNA saptanmasında en yaygın kullanılan moleküler yöntemidir. Kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveoler lavaj, biyopsi materyali, amnion sıvısı ve oküler sıvı gibi örneklerde uygulanabilmektedir.

CMV DNA PZR kalitatif veya kantitatif olabilir. Kantitatif (real time-gerçek zamanlı) PZR nükleik asid ekstraksiyonu, amplifikasyon ve saptama basamaklarından oluşur. Amplifikasyon; değişik gen bölgelerini (çok-erken antijen I, majör çok-erken antijen, majör kapsid proteini, DNA polimeraz, glikoprotein B ve H, pp65, pp67) hedefleyen primerler kullanılarak gerçekleştirilmektedir [23]. Sonuçlar genellikle kopya/ml olarak rapor edilir. İmmüsupresif kişiler ve konjenital enfeksiyonu olan bebeklerde CMV enfeksiyonu tanı ve takibinde, SOT ve KİT alıcılarında preemtif tedavi takibinde kullanılır [61]. Antiviral ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi ve indirek yoldan direnç izleminde de kullanılabilir. PZR yöntemi CMV hastalığı, asemptomatik veya latent enfeksiyonun ayırımında yetersizdir bu nedenle tanıyı kesinleştirmede kantitatif PZR ile viral yük izlemi ve tanının klinik bulgularla desteklenmesi daha doğru bir yaklaşımdır. PZR CMV enfeksiyonunu hücre kültürü ve antijenemi testinden daha erken dönemde saptayabilmektedir ve duyarlılığı daha yüksektir. PZR yönteminde nükleik asit izolasyon işlemi ile birlikte amplifikasyon ve saptama işlemlerinde de kapalı otomatize sistemlerde yapılması kontaminasyon riskini minimuma indirmiştir.

Kalitativ PZR semptomatik hastalığı öngörmede ve antiviral tedavinin başarısını izlemede sınırlı değere sahiptir [23]. Konjenital CMV enfeksiyonu tanısında idrar, doku, amniyon sıvısı veya kanda, ensefalit veya poliradikülomyeliti olan hastaların beyin omurilik sıvısı örneklerinde, lokalize invaziv doku hastalığı olan immün yetmezlikli hastaların doku örneklerinde, CMV retiniti olan hastalarda aköz veya vitröz hümör örneklerinde CMV'nin saptanması amacıyla kullanılabilir. Verici-pozitif, alıcı-negatif transplant hastaları gibi enfeksiyon riski yüksek olan hastaların kanında CMV'nin saptanması amacıyla da kullanılabilir ve bu hastalarda elde edilen negatif sonuç serolojik durumdan bağımsız anlamlıdır.

Tezimizde CMV DNA tayini için real time PZR kullanılmıştır.

2.9.1.3. pp65 ANTİJENEMİ TESTİ

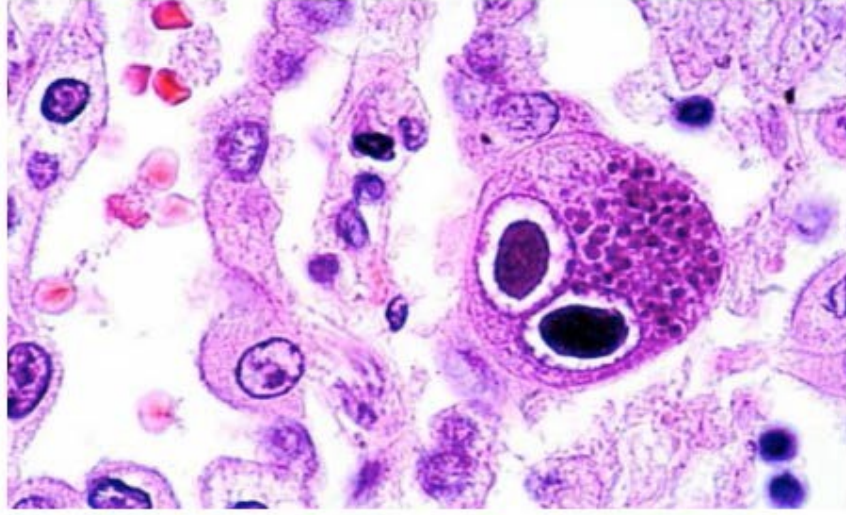
CMV antijenemi testi periferik kan polimorfonükleer lökositlerinde ve bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi örneklerde, CMV'nin alt matriks proteini olan pp65'i floresan işaretli monoklonal antikorlar kullanılarak saptamaya yönelik hızlı ve kantitatif sonuç veren bir testtir. Enfekte hücre nükleusunda elma yeşili floresans görülmesi pozitif sonuç göstergesidir [63]. pp65 pozitif hücrelerin, incelenen toplam polimorfonükleer lökosit sayısına oranı şeklinde rapor edilir. Hızlı hücre kültürüne göre daha erken dönemde (7-14 gün) sonuç verir ve duyarlılığı hücre kültüründen daha yüksektir. CMV hastalığı açısından yüksek riskli hastaların rutin takibinde kullanılabilir. Pozitif sonuç aktif CMV göstergesidir bu nedenle CMV hastalığını öngörmede, asemptomatik enfeksiyondan ayırmada faydalıdır. Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda yüksek antijenemi düzeyleri hastalık göstergesidir ve preemtif tedavi için sıklıkla kullanılır. Örnekler alındıktan sonra en geç 6 saat içinde çalışılmalıdır bu nedenle hasta kapasitesi düşük laboratuvarlar için uygundur. Lökopenisi olan hastaların tanısında da yetersizdir.

2.9.1.4. HÜCRE KÜLTÜRÜ

Hücre kültürü CMV enfeksiyonlarının tanısında altın standart yöntemdir. Ancak replikasyonun çok yavaş olması nedeniyle erken tanıda yetersiz kalması ve virusun ürettiği hücrelerin kısıtlı olması bu yöntemin dezavantajlarıdır. Klasik hücre kültürlerinde tipik sitopatik etkinin görülmesi için 1-4 haftalık bir süre gereklidir ve sonuç için en az 28 gün beklenir. CMV en iyi MRC-5 insan embriyosu akciğer fibroblast hücrelerinde ürer. Hızlı kültür metodu olarak Gleaves ve ark [64] tarafından tanımlanan ve santrifüj-amplifikasyon tekniği olan shell vial yöntemi kullanılır. Bu yöntemde MRC-5 hücrelerinin yanı sıra mink akciğer hücreleri de kullanılabilir. Bu hücrelerin üstünlüğü CMV pozitif hücre sayısında artış sağlaması ve duyarlılık azalmadan uzun süre pasajlanabilmesidir. Shell vial yönteminde santrifüj sonrası virus hücre kültüründe çoğaltılır ve replikasyonunun erken döneminde oluşan viral antijenler floresan işaretli monoklonal antikorlar kullanılarak saptanır. Yüksek duyarlılık ve %100 özgüllükle 24-48 saat içerisinde sonuç alınır.

2.9.2. HİSTOPATOLOJİK TANI

CMV organ tutulumunun tanısında Wright-Giemsa, Papanicolau , Hematoksilen-Eosin ile boyanmış biyopsi örnekleri kullanılır. CMV litik bir virüstür, enfekte hücreler ve nükleuslarında belirgin genişleme görülür. CMV diğer herpesviruslardan farklı olarak enfekte hücrelerde hem perinükleer sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri hem de intranükleer bazofilik inklüzyonlar içeren tipik sitomegalik hücrelerle karakterizedir. İntranükleer inklüzyonlar bu virusa özel bir görünüm sergileyerek açık renkli bir sınır ile çekirdek membranından ayrılır. Bu görünüme baykuş gözü (owl's eye) (Resim 1) adı verilir [24].



Resim 1: H&E boyamada, baykuş gözü intranükleer inklüzyonları

CMV'nin morfolojik değişiklikler yapmadan da dokuları enfekte edebilmesi nedeniyle histopatolojik yöntemlerin, özgüllüğü yüksek (%97) olmasına rağmen duyarlılıkları (%84) düşüktür [21]. Tipik sitomegalik hücrelerin görülmemesi CMV enfeksiyonu dışlatmaz. Histopatolojik yöntem sonuçları değerlidir ancak laboratuvar yöntemleriyle desteklenmelidir.

2.10. TEDAVİ

CMV enfeksiyonlarının tedavisinde viral DNA polimeraz inhibitörleri olan gansiklovir, foskarnet ve sidofovir kullanılır. CMV retinitli hastalarda retinit tablosunun ilerlemesini geciktirdiği düşünülen valasiklovir ve vitreus içine direkt enjekte edilen anti Sense RNA olan fomivirsen kullanılabilir.

Gansiklovir bir nükleozid (Guanozin) analogudur ve insanda CMV hastalığının tedavisinde etkinliği ilk gösterilmiş ajandır. Antiviral etkinlik için fosforile edilerek gansiklovir trifosfata dönüşmesi gerekir. CMV DNA polimeraz üzerine etkisi asiklovirden daha azdır ancak uzun yarılanma ömrü ve yüksek konsantrasyonu sayesinde CMV replikasyonunun inhibisyonunda asiklovirden daha etkilidir. En sık UL 97 geninde mutasyon sonucunda ilacın fosforile edilememesi, daha az sıklıkta ise CMV DNA polimeraz geninde (UL54) mutasyon sonucunda direnç gelişir [18]. İmmüsupresif kişilerde CMV'ye bağlı hastalık tedavisinde 14-21 gün süreyle 10 mg/kg/gün intravenöz olarak uygulanır. Gansiklovirin en sık yan etkileri nötropeni ve trombositopenidir. Valgansiklovir gansiklovirin valin esteridir ve oral emilimi gansiklovirden daha iyidir.(%68) Günde iki kez 450 mg'lık tabletler şeklinde kullanılır. Ülkemizde SOT hastalarında CMV hastalığının önlenmesinde ve HIV ile enfekte kişilerde CMV retiniti tedavisinde endikasyon almıştır.

Foskarnet CMV DNA polimeraz enzimini reversibl olarak inhibe eder ve bir pirofosfat analogudur. UL97 geninde mutasyon sonucu gansiklovire direnç geliştiren suşlar foskarnete duyarlı iken UL54 geninde mutasyon sonucunda dirençli suşlar foskarnete de direnç geliştirebilir. Gansiklovire dirençli CMV retinitli hastalarda veya gansiklovirin tolere edilemediği durumlarda kullanılabilir. Foskarnet nefrotoksik bir ajandır bu nedenle uzun süreli infüzyonla verilmelidir.

CMV tedavisinde kullanılan bir diğer ajan sidofovir olup antiviral aktivite gösterebilmesi için fosforile olması gereklidir. Gansiklovir gibi viral DNA ya entegre olarak CMV DNA zincirinin uzmasını önler. Sidofovire karşı direnç gelişimi gansiklovire benzer olup iki ilaç arasında çapraz direnç görülebilir. Foskarnet ve sidofovir ülkemizde yoktur.

Sağlıklı kişilerde antiviral tedavi önerilmez. İmmüsuprese hastalarda CMV'ye bağlı pnömoni, hepatit, retinit, meningoensefalit, özefajit, kolit tedavisinde gansiklovir ve / veya foskarnet etkin bulunmuştur. Konjenital enfeksiyonda gansiklovirin tedavideki yeri konusunda yeterli bilgi yoktur. Meydana gelen sekellerin antiviral tedavi ile düzelmesi mümkün olmadığından sadece aktif organ enfeksiyonu olan bebekler tedavi edilmelidir.

2.11. KORUNMA

Yenidoğanların, seronegatif transplant alıcılarının ve gebelerin CMV bulaşı açısından korunması önemlidir. Çevre hijyeni ve bu kişilerin öz bakımında el hijyenine önem verilmeli, ortak eşya kullanımından kaçınılmalıdır. Seroprevalansın yüksek olduğu toplumlarda kan ve kan ürünlerinin CMV açısından değerlendirilmesi önerilmemektedir.

Ülkemizde erişkinlerde seroprevalansı %90 üzerinde olan bu latent virüsün transplantasyon sonrası dönemde aktivasyonunun önlenmesi nakil olan hastanın ve nakledilen organın sağkalımı açısından önemlidir [65]. KİT ve SOT alıcılarında CMV hastalığı gelişimini engelleyen 2 strateji vardır:

1-Antiviral profilaksi:

2-Preemptif tedavi:

Antiviral profilaksi:

Kemik iliği ve solid organ transplantasyonu sonrası dönemde profilaktik antiviral tedavinin enfeksiyon insidansını belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir. SOT alıcılarında alıcı ve vericinin seronegatif olduğu durumlar hariç transplantasyon sonrası immunsupresyonun yoğun olduğu dönemde profilaksi uygulanmalıdır. Profilakside kullanılan ilaçlar intravenöz gansiklovir ve valgansiklovirdir. SOT alıcılarında profilaksi süresi alıcı ve vericinin serolojik durumuna ve nakil olan organa (Akciğer dışı organlarda 3-6 ay, akciğerde 6-12 ay) göre değişmektedir [65-66]. KİT alıcılarında profilaksi amacıyla asiklovir ve valasiklovir kullanılmaktadır. Profilaksi toksik ve masraflı bir yöntem olmasına karşın preemptif tedaviye göre graft ve hasta sağkalım oranları daha yüksektir.

Preemptif tedavi:

Hastaların transplant sonrası dönemde antijenemi testi veya kantitatif PZR ile düzenli takibi ile viral replikasyonun semptomlar başlamadan önce saptanması ve bu dönemden itibaren sonuç negatifleşinceye kadar antiviral tedavi uygulanmasıdır [61, 65]. Antijenemi testinde, pozitif hücre sayısının KİT alıcılarında $1-2 \times 10^5$ ve SOT alıcılarında $\geq 5 \times 10^2$ olması halinde klinik semptom olmaksızın preemptif tedavi başlanması önerilmektedir [24]. Kabul edilmiş evrensel bir CMV DNA eşik değeri yoktur. Preemptif tedavi profilaksiye göre daha ucuz ve toksisitesi daha azdır. Bu yöntemde CMV'nin direk etkileri önlenmektedir ancak dolaylı etkileri üzerine sınırlı etkinliği vardır. Buna karşılık profilaksi ile CMV'nin direk ve indirek etkilerinin önlenildiği gösterilmiştir. Preemptif tedavinin en önemli dezavantajı yüksek riskli alıcılarda virüs yükünün hızlı katlanması nedeniyle bu dönemin yakalanamaması ve hastalık tedavisine geç kalınmasıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA YERLERİ

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DEÜTF Dahili Bilimler ve Anestezi YBÜ’de, DEÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Moleküler Mikrobiyoloji ve Seroloji laboratuvarlarında yapıldı.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 03.04.2019 tarihinde 4682-GOA dosya numarası ve 2019/08-24 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

3.3. AYDINLATILMIŞ ONAM

DEÜTF Dahili Bilimler ve Anestezi YBÜ’ye yatan dahil edilme kriterlerini karşılayan bilinci açık hastalarla yüz yüze görüşülerek hastanın kendisinden, bilinci kapalı olan hastaların 1.derece yakınlarından yazılı onam formu alındı. Onam verilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4. HASTA SAYISININ HESAPLANMASI VE HASTA SEÇİMİ

DEÜTF Dahili Bilimler ve Anestezi YBÜ’ye yatan immunsupresyonu olmayan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Örneklem büyüklüğü DEÜTF Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı danışmanlığı alınarak OpenEpi programı ile hesaplandı.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) 18 yaş ve üzeri hastalar
- 2) CMV IgG pozitif hastalar
- 3)YBÜ’nde 7 gün ve üzeri kalan hastalar

- 4) İmmüsupresyon kanıtı olmayan hastalar
- 5) Beklenen sağkalım süresi 72 saatten fazla olan hastalar

Dışlama kriterleri:

- 1) 18 yaşından küçük olan hastalar
- 2) CMV IgG negatif hastalar
- 3) Beklenen sağkalımın 72 saatten az olduğu hastalar
- 4) SOT ve KİT yapılmış hastalar
- 5) Primer immüyetmezlik tanısı olan hastalar
- 6) Gebeler ve emziren anneler
- 7) HIV pozitif hastalar
- 8) Nötropenik hastalar
- 9) YBÜ yatışından önce son 6 ay içinde immüsupresif tedavi alan hastalar

Prednizolon (3 aydan uzun süredir 0.1 mg/kg dan fazla prednizon veya 1 haftadan fazla süredir günde 75 mg'dan fazla prednizon veya eşdeğeri), azatiyoprin, takrolimus, siklosporin, sirolimus siklofosfamid, rituximab, alemtuzumab, mikofenolik asit vb. kullanan hastalar

10) YBÜ yatışından önce son 6 ay içinde kemoterapi veya radyoterapi alan solid organ malignitesi olan hastalar

11) Son 7 gün içinde antiviral ajan (sidofovir, gansiklovir, valasiklovir, famsiklovir, foskarnet) kullanmış olan hastalar

Asiklovir, valasiklovir veya famsiklovirin HSV tedavisi dozlarına izin verilecektir

3.5. HASTALARA AİT ÇALIŞMA FORMLARININ DOLDURULMASI

DEÜTF Dahili Bilimler ve Anestezi YBÜ'ye yatan hastalar günlük olarak izlendi. Dahil etme kriterlerini karşılayan hastaların demografik özellikleri, primer başvuru tanıları, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skoru [67] ile tanımlanan hastalık şiddeti ve enfeksiyon kaynağı, sepsis varlığı [68], Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) [69] ile belirlenen organ disfonksiyonu, klinik ve laboratuvar verileri, sekonder enfeksiyon varlığı*, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresi, mortalite** Olgu Rapor/Veri Kayıt Formu kullanılarak kaydedildi. Bu form tarafımızca ilgili literatür taranarak hazırlandı. Formun örneği ek 1'de sunulmuştur.

*Sekonder enfeksiyon: YBÜ yatışı sonrası gelişen bakteriyel ve fungal enfeksiyon

**Takip sırasında mortalite: YBÜ takibimiz sırasında ölen hastalar

Hastane içi mortalite: YBÜ takibi sırasında ve YBÜ sonrası hastanede kaldığı süre içinde ölen hastalar

3.6. HASTALARA AİT KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan YBÜ yatışının 0.günde plazma/kan IgG için 10 ml'lik büyük kırmızı kapaklı tüpe kan alındı ve seroloji laboratuvarına ulaştırıldı. CMV IgG pozitif saptanan hastalardan CMV PZR için 0, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlerde veya YBÜ taburculuğuna veya ölümüne kadar haftada bir 10 ml'lik Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'li büyük mor kapaklı tüplere kan alındı ve merkez moleküler mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Örnek alınmaya 21 Ocak 2021'de başlandı 13 Ocak 2022'de sonlandırıldı.

3.7. LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

3.7.1. GEREKLİ MALZEMELER

3.7.1.1. Hasta Örneklerinin Toplanması İçin Kullanılanlar:

- Plazma/kan IgG saptanması için 10 ml'lik büyük kırmızı kapaklı tüpler
- Plazma/kan PZR için 10 ml'lik EDTA'lı büyük mor kapaklı tüpler

3.7.1.2. Anti-CMV IgG saptanması için kullanılanlar:

- Architect i2000SR Immunoassay Analyzer, Abbot
- Architect CMV IgG Kontrol Kit, Abbot

Negatif kontrol: CMV IgG antikoru içermeyen insan plazması

Pozitif kontrol 1: 30 AU/ml CMV IgG antikoru içeren insan plazması

Pozitif kontrol 2: 150 AU/ml CMV IgG antikoru içeren insan plazması

- Architect CMV IgG Kalibratör Kit, Abbot (Rekalsifiye insan plazması içermektedir.)
- Architect Reaction Vessels
- Architect CMV IgG Reagent Kit, Abbot

Tablo 1: Architect CMV IgG Reagent Kit içeriği

Reaktif adı	Reaktif içeriği
Manyetik partikül	TRIS tamponlu çözelti içerisinde CMV virüsü lizat kaplı mikropartikülleri
Konjugat	MES partikülleri içerisinde sıçan akridinium etiketli anti-insan IgG
Tetik Dilüenti	Dana serumu ve MES tamponu
Pre-trigger solüsyonu	Hidrojen peroksit
Trigger solüsyonu	Sodyum hidroksit
Yıkama solüsyonu	Fosfat tamponlu tuz çözeltisi

3.7.1.3. Ekstraksiyon (DNA İzolasyonu) için Kullanılanlar:

- Heraeus Megafuge 1.0 40'lı santrifüj cihazı(75003490)
- Sınıf II biyogüvenlik kabini (Hera)
- Pipetörler (20-200 µl ve 100-1000 µl) (Thermoscientific)
- Filtreli pipet uçları (Dateks)

- 2 ml vidalı kapaklı DNA/RNA free mikrosantrifüj tüpleri
- Qiasymphony SP ekstraksiyon cihazı, Qiagen (9001297)
- Qiasymphony DSP Virus / Pathogen Midi Kit, Qiagen (937055)
- AVE buffer 20ml, AVE buffer 2 ml (DSP Virus Midi Kit'e dahil)
- 2 x 1350 µg taşıyıcı RNA (DSP Virus Midi Kit'e dahil)

3.7.1.4. Amplifikasyon (Çoğaltma) ve Saptama İçin Kullanılanlar:

- Pipetörler (2-20 µl ve 10-100 µl) (Thermoscientific)
- Fitreli pipet uçları (Dateks)
- 0,1 ml 4'lü Strip qPCR şeffaf gövdeli tüp
- Rotor Gene Q PZR cihazı (9001550)
- Artus CMV QS-RGQ Kit, Qiagen (4503363)

Tablo 2: Amplifikasyon için kullanılan kitin içeriği, konsantrasyon ve miktarları

Bileşen Adı	İçeriği	Konsantrasyon ve Miktarı
CMV RG Master	PCR miksi	3 x 300 µl (2 x 12 reaksiyonluk)
CMV Mg Sol	Magnezyum solüsyonu	600 µl
CMV İnternal kontrol (IC)	CMV DNA'dan farklı bir DNA	1x1000 µl
Standartlar CMV	CMV DNA	
QS 1 CMV		1 x 10 ⁴ kopya/µl 200 µl
QS 2 CMV		1 x 10 ³ kopya/µl 200 µl
QS 3 CMV		1 x 10 ² kopya/µl 200 µl
QS 4 CMV		1 x 10 ¹ kopya/µl 200 µl
Negatif kontrol	Steril su	1x1000 µl

3.7.2. SEROLOJİ LABORATUVARI İŞLEMLERİ

Amaç hasta serumunda ELISA yöntemi ile CMV IgG antikorlarının saptanmasıdır. Bu yöntem için Abbot Architect İ2000SR İmmunoassay Analyzer cihazı ve Abbot Architect CMV IgG Reagent kiti kullanıldı.



Resim 2: Abbot Architect İ2000SR İmmunoassay Analyzer cihazı ve CMV IgG Reagent kit

CMV IgG tayini için 10 ml kırmızı kapaklı tüplere alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika santriüj edildi. Sınıf II güvenlik kabininde santrifüjlenmiş kan örneklerinden plazma ayrılarak cam tüplere koyuldu. Plazma örnekleri rutin laboratuvar işleyişi içinde günlük olarak çalışıldı.

Architect CMV IgG testi insan plazmasında Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmunolojik teknolojisi kullanılarak Anti-CMV IgG antikorlarını kalitatif ve semi-kantitatif olarak saptayan iki basamaklı bir testtir. Kemilüminesan reaksiyon relatif ışık üniteleri olarak (RLU) ölçülür. Örnekteki anti-CMV IgG miktarı ve Arhitect sistemi ile elde edilen RLULAR arasında doğrudan bir ilişki vardır. Örnekte bulunan anti-CMV IgG konsantrasyon düzeyi kalibrasyon eğrisi oluşturulduktan sonra AU/ml olarak hesaplanmaktadır.

Sonucun raporlanması:

Test sonuçları kit üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda raporlandı.

Anti-CMV IgG konsantrasyonu ≥ 6 AU/ml olanlar pozitif

Anti-CMV IgG konsantrasyonu < 6 AU/ml olanlar negatif kabul edildi.

3.7.3. MOLEKÜLER MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI İŞLEMLERİ

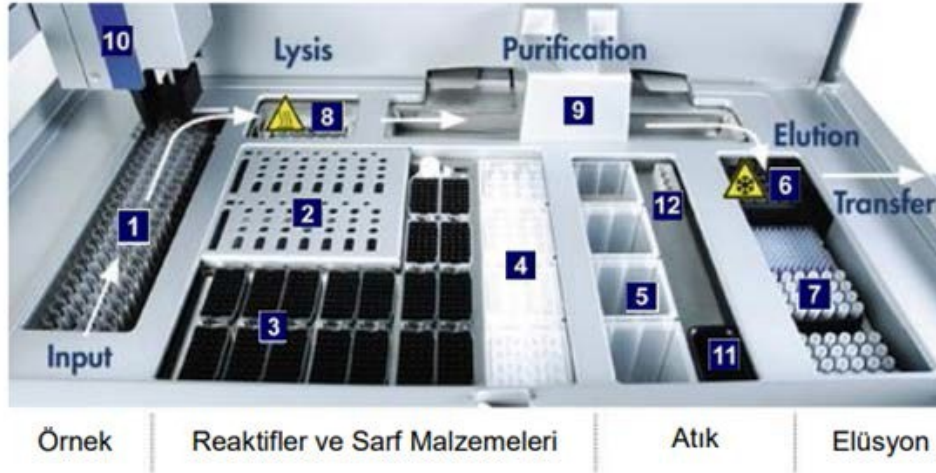
PZR için 10 ml EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Sınıf II güvenlik kabininde santrifüjlenmiş kan örneklerinden plazma ayrılarak 2 ml vidalı kapaklı DNA/RNA free mikrosantrifüj tüplerine konuldu.



Resim 3: Sınıf II güvenlik kabininde plazmanın ayrılması

3.7.3.1. NÜKLEİK ASİT EKSTRAKSİYON (DNA İZOLASYON) İŞLEMİ

Amaç plazma hücrelerindeki DNA moleküllerinin diğer hücresel yapılardan ayrıştırılması ve saflaştırılmasıdır. Nükleik asit ekstaksiyon işlemi için Qiasymphony SP ekstraksiyon cihazı (Qiagen) ve Qiasymphony DSP Virus / Pathogen Midi Kit,(Qiagen) kullanıldı. Tüm işlemler ekstraksiyon odasında yapıldı.



Resim 4: Qiasymphony SP ekstraksiyon cihazı

CMV DNA pozitif örneklerden ayrılan plazma 700 µl/tüp olacak şekilde -80°C de saklandı. Çalışma sırasında 1 alikot açıldı, oda ısısında eritildi ve pozitif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrol için 700 µl su kullanıldı. PZR için hazırlanan 2ml lik hasta tüpleri (örnek miktarı:700 µl) raklara koyuldu ve Qiasymphony SP ekstraksiyon cihazına (Qiagen) yerleştirildi.

Her 12 hasta için 75 µl Carrier RNA, 135 µl internal kontrol ve 1590 µl AVE buffer eklenerek karışım hazırlandı. Karışım yeterli miktarda hasta sayısı için hazırlandıktan sonra kendi rakına yerleştirildi ve kameraya okutularak cihazın ilgili bölmesine yerleştirildi. Qiasymphony SP ekstraksiyon cihazına prosedüre uygun olarak tarama işlemleri yapıldı ve ekstraksiyon işlemi başlatıldı.

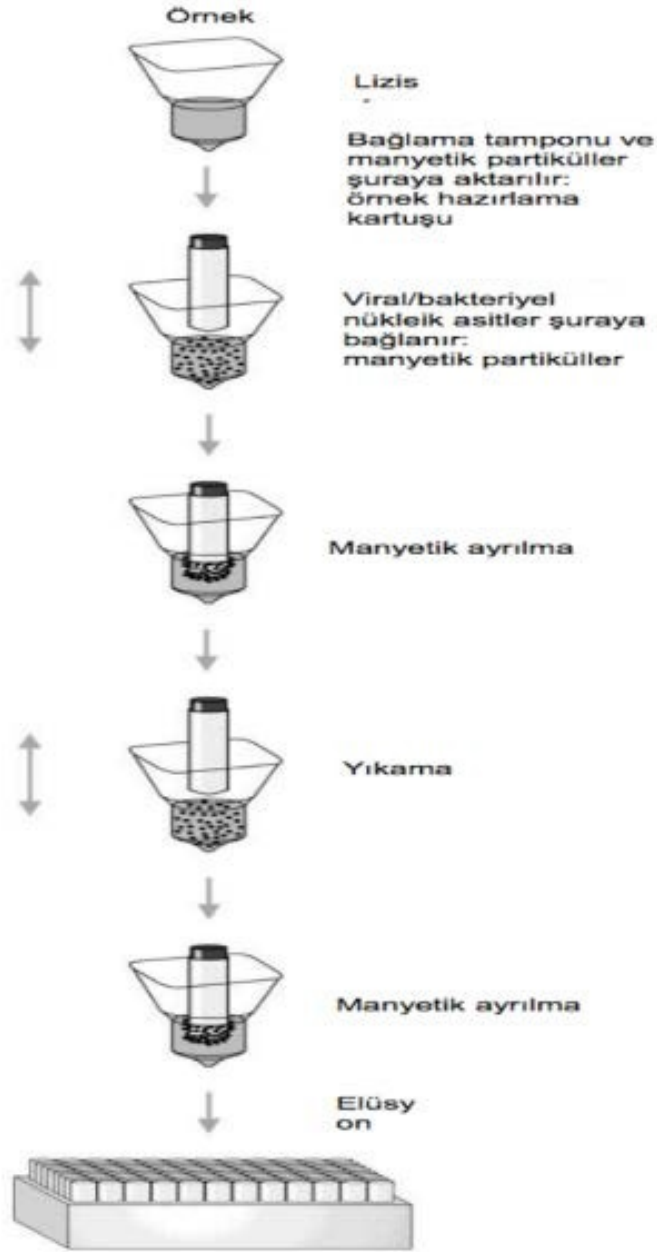
DNA ekstraksiyonunun üç ana basamağı:

- i. Hücrelerin parçalanması ve DNA' nın açığa çıkması (Lysis)
- ii. Proteinlerin DNA'dan uzaklaştırılması (Pürifikasyon-Safılaştırma)
- iii. DNA'nın çöktürülmesi (Presipitasyon)

QIASymphony SP cihazı nükleik asitlerin otomatik izolasyonu için manyetik partikül teknolojisi kullanır. QIASymphony SP cihazı kullanarak safılaştırma işlemi 4 ana adımdan oluşur:

- I. Liziz
- II. Bağlama
- III. Yıkama
- IV. Elüsyon

Isıtılmış bir orbital çalkalayıcı olan liziz istasyonunda örneklerin otomatik olarak hücre duvar ve membran yapıları parçalanarak hücre içi bileşenleri açığa çıkar. Örnek lizizinden sonra, liziz istasyonu yukarıya doğru hareket eder ve örnekler bir sonraki işleme aktarılır. Nükleik asitler manyetik partiküle (demir) bağlanır. Bağlanma sonrasında yıkama ve manyetik ayrılma gerçekleşir. Amplifikasyon için safılaştırılmış nükleik asitler cihaz tarafından elüsyon raklarında bulunan tüplere aktarılır.



Şekil 4: QIAAsymphony SP kullanımı için akış şeması

3.7.3.2. AMPLİFİKASYON (ÇOĞALTMA) VE SAPTAMA

Master miks hazırlamak için temiz odaya geçildi. Örnek başına 25 µl CMV RG master + 5 µl magnezyum solüsyonu olacak şekilde miks hazırlandı. . Örnekler, standartlar, kontrollerin toplamı kadar 0,1 ml'lik 4'lü Strip qPZR şeffaf gövdeli tüp hazırlandı. Miks tüplere 30'ar µl olacak şekilde dağıtıldı.



Resim 5: Master miks hazırlanması ve PZR tüplerine aktarılması

Master miks içeren tüpler ekstraksiyon odasına alındı. Sınıf II biyogüvenlik kabininde hasta sıralaması kontrol edilerek ekstrakte DNA'dan 20 ul eklenerek karıştırıldı. Her çalışmada kit içerisinden çıkan 4 adet standart hasta örnekleri ile birlikte çalışıldı. Standart ve kontrollerden de 20 µl alınarak miks içeren tüplere aktarıldı. Ekstraktlar derin dondurucuya (-20°C) kaldırıldı.



Resim 6: Safılaştırılmış DNA'nın master miks içeren PCR tüplerine aktarılması

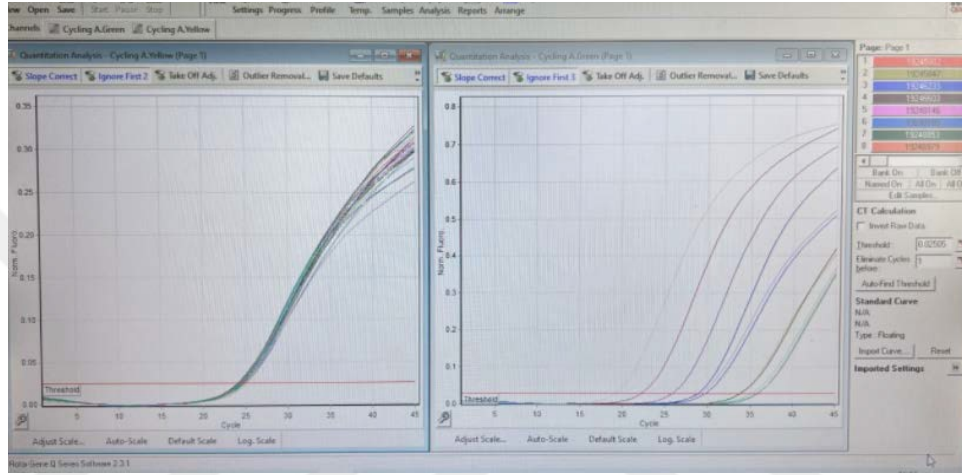
Hazırlanan PZR tüpleri uygun kapaklarla kapatılarak real-time PCR esasına dayalı alışan Rotor-Gene Q cihazına yerleştirildi.



Resim 7: Rotor-GENE Q gerçek zamanlı PZR cihaz

Sonucun Raporlanması:

PZR işlemi sonunda sonuçlar analiz edildi. (“Yellow” kanalından internal kontrol, “Green” kanalından hasta sonuçları alınır). Çalışma sırasında kullanılan standartların CMV konsantrasyonlarını gösteren kalibrasyon eğrisi (standart eğri) cihazın bilgisayar programı tarafından otomatik olarak çizildi. Hasta sonuçları standartlar baz alınarak IU/ml olarak hesaplandı. Plazma CMV DNA için testin analitik duyarlılığı 43 kopya/ml (70 IU/ml) ve kantitasyon sınırı (cut-off): $80 - 1 \times 10^8$ kopya/ml olarak kabul edildi.



Resim 8: Bilgisayar ekranında hasta ve internal kontrol sonuçlarının grafikleri

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve standart sapma, ortanca ve min-max değerler, yüzde dağılımı olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu kontrol edildi. İkili gruplar arasındaki ortalama farklarının saptanması için parametrik koşulların sağlandığı durumlarda student-t testi, sağlanmadığı gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında yüzde dağılımlarının karşılaştırılması için ki-kare analizi (gerekli durumlarda Fisher’ın kesin testi) kullanıldı. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak alındı. CMV reaktivasyonu için risk faktörleri, tek değişkenli bir lojistik regresyon modeli kullanılarak tarandı. P değeri $< 0,05$ olan değişkenler potansiyel risk faktörleri olarak kabul edildi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine (Backwar Conditional) aktarıldı.

4.BULGULAR

4.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTA SAYISI

Ocak 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında DEÜTF Dahili Bilimler ve Anestezi YBÜ’lerinde takip edilen kabul edilme kriterlerini karşılayan 202 hastada CMV IgG analizi yapıldı. İki hasta seronegatif olması nedeniyle, 54 hasta YBÜ kalış süresi <7 gün olduğu için çalışma dışı bırakıldı ve geriye kalan 146 hastada CMV DNA analizi yapıldı. CMV reaktivasyonu 26 (%17,8) hastada saptandı. Farklı hasta popülasyonunda reaktivasyon %11,5 - %31,5 arasında değişti.

4.2 HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların 85’i (% 58,2) erkekti ve ortalama yaş 73 (18-96) olarak saptandı. Yüzdokuz (%74,6) hastada kronik hastalık öyküsü, 15 (%10,2) hastada malignite öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3)

Tablo 3: Reaktivasyon olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri

	Reaktivasyon olan n=26 n (%*)	Reaktivasyon olmayan n=120 n (%*)	Toplam n=146 n (%**)	p değeri
Yaş ^a	74 [24-96]	73 [18-96]	73 [18-96]	0.464
Cinsiyet				0.070
Erkek	11 (12,9)	74 (87,1)	85 (58,2)	
Kadın	15 (24,5)	46 (75,5)	61 (41,7)	
Komorbidite	19 (17,4)	90 (82,6)	109 (74,6)	0.838
DM	8	30	38	
HT	14	55	69	
KOAH	3	24	27	
KAH	6	26	32	
KBY	2	9	11	
Malignite	2	13	15	

^a Ortanca (aralıklar)

*Satır yüzdesi

**Sütun yüzdesi

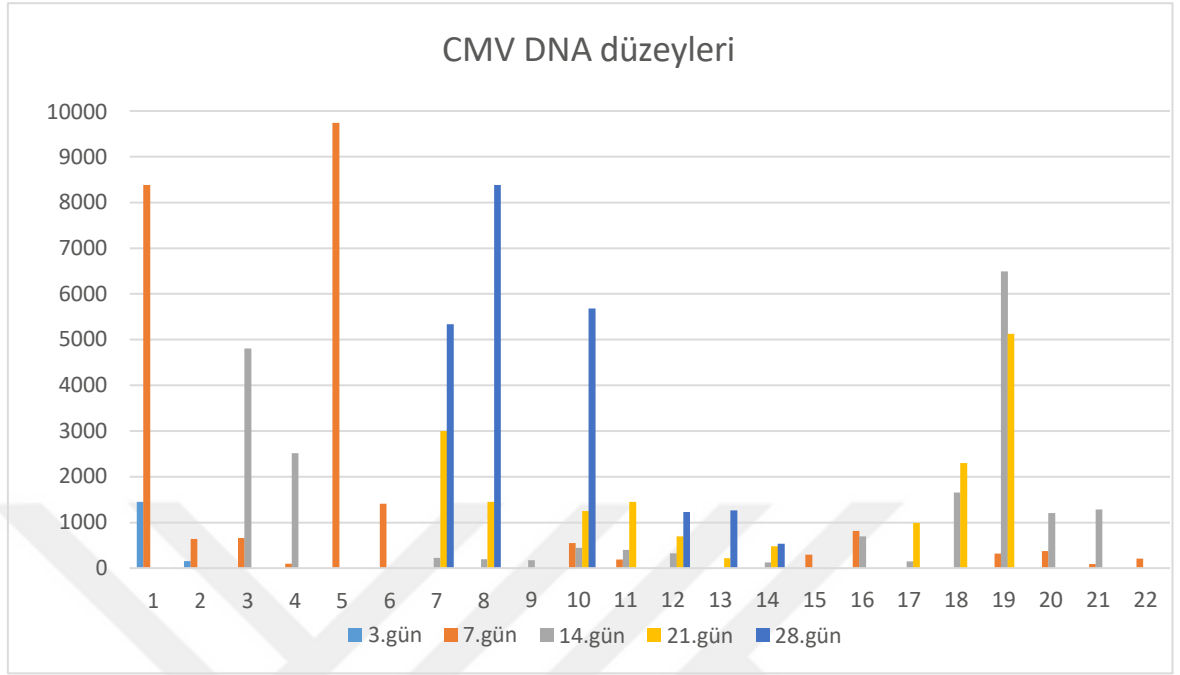
DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,

KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

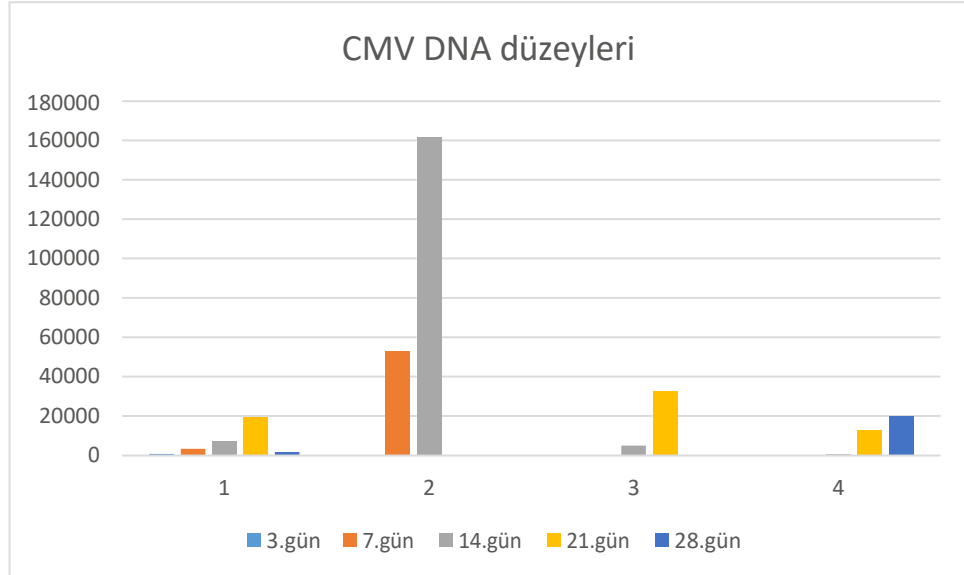
Malignite: 4 prostat Ca., 4 kolon Ca., 3 akciğer Ca. , 4 diğer

4.3.TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen 146 hastada kişi başına 3-6, ortalama 4.17 örnekte CMV-DNA analizi yapıldı. Eşik değeri DEÜTF Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından belirlenen 80 - 1x10⁸ kopya/ml olarak kabul edildi. Hastaların 26'sında (%17,8) CMV-DNA düzeyi >80 - 1x10⁸ kopya/ml saptandı. CMV reaktivasyonu YBÜ'ne kabulden sonra ortalama 10 ± 4,72 günde görüldü ve bu hastaların YBÜ'ne yatırılmadan önce ortalama hastalık süresi 3 (0-73) gündü. Reaktivasyon 3 hastada 3.günde , 13 hastada 7.günde , 9 hastada 14. günde , bir hastada ise 21.günde görüldü. YBÜ öncesi hastalık süresi 3. günde reaktivasyon görülen hastalarda ortalama 10, 7. günde reaktivasyon görülen hastalarda ortalama 8, 14.günde reaktivasyon görülen hastalarda ortalama 4, 21.günde reaktivasyon görülen hastada ise 1 gündü. Reaktivasyon öncesi bağışıklık süresi uzadıkça YBÜ'de reaktivasyon için geçen sürenin kısaldığı görüldü.



Şekil 5: CMV DNA düzeyleri <10000 IU/ml olan hastalar



Şekil 6: Takibinde >10000 IU/ml CMV DNA düzeyi olan hastalar

YBÜ takibi sırasında 4 (%2,7) hastada >10000 IU/ml CMV DNA düzeyi görüldü (Şekil 6).

Hasta 23: Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 49 yaşında erkek hasta COVID-19 nedeniyle dış merkezde servis takibinde iken yatışının 15.gününde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve septik şok nedeniyle DEÜTF COVID YBÜ'ne yatırıldı. Hastaya tocilizumab tedavisi verildi. Takibimizde 3.günde reaktivasyon görüldü. YBÜ yatışı sırasında ateş yüksekliği, inotrop ihtiyacı sürekli devam eden hastaya geniş spektrumlu antibakteriyel ve antifungal tedavi verildi. Medikal tedaviden fayda görmeyen, oksijenizasyonu düzelmeyen hastaya kontrol toraks BT(bilgisayarlı tomografi) çekildi. Toraks BT de diffüz buzlu cam tutulumları devam eden hastada takip eden hekimin kararı ile kan örneğinde CMV DNA PZR çalışıldı. CMV PZR yüksek saptanan hastaya YBÜ 22.gününde takip eden hekimin kararı ile gansiklovir tedavisi başlandı ve üç hafta devam etti. Takibinde inotrop ihtiyacı azaldı, aralıklı ateş yükseklikleri devam etti. Oksijenizasyonu düzelmeyen hastaya trakeostomi açıldı ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı devam etti. YBÜ yatışının 64.gününde exitus oldu.

Hasta 24: Bilinen kronik hastalığı olmayan 80 yaşında kadın hasta COVID-19 nedeniyle dış merkez pandemi serviste takip edilirken yatışının 10.gününde HFO (yüksek akımlı oksijen desteği) ihtiyacı ve septik şok nedeniyle DEÜTF COVID YBÜ'ne yatırıldı. YBÜ yatışının 3.gününde hematokezyası olan hastaya kolonokopi yapıldı. Kolonoskopide ülser bulgusu olan hastanın patoloji sonucu değerlendirildiğinde CMV ile ilişkili bulgu saptanmadı. Oksijenizasyonu bozulmayan hastanın invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmedi. Takiplerinde kanaması devam etti. Takibimizde 7.günde reaktivasyon görüldü. YBÜ yatışının 15.gününde ateş yüksekliği ve inotrop ihtiyacında artış görülen hasta yatışının 18.gününde exitus oldu.

Hasta 25: 74 yaşında erkek hasta pnömoni nedeniyle göğüs hastalıkları serviste izlenirken yatışının 6.gününde solunum arresti olması üzerine YBÜ'ne yatırıldı. Takibinde inotrop ihtiyacı kademeli olarak azaltılan hastanın YBÜ yatışının 11.gününde tekrar solunum sıkıntısı, ve inotrop ihtiyacı ve ateş görüldü. Takibimizde 14.günde reaktivasyon görüldü. İnotrop ihtiyacı kademeli azaltılarak kesildi ve YBÜ yatışının 22.gününde servis takibine alındı.

Hasta 26 : 96 yaşında HT ve KBY tanıları olan kadın hasta akut SVO nedeniyle YBÜ' ne alındı. 3.günde sürekli NIV (invaziv olmayan mekanik ventilasyon) ihtiyacı gelişen hasta yatışının 6.gününde entübe edildi. YBÜ yatışının 13. gününde inotrop ihtiyacında artış ve 14.günde ateş, oksijenizasyonda bozulma görüldü. Takibimizde 14.günde reaktivasyon görüldü. İnotrop ihtiyacı kademeli azalan hastanın 24.günde inotrop ihtiyacında artış görüldü aralıklı ateş yükseklikleri oldu ve YBÜ yatışının 37.gününde exitus oldu.

Hastaların sadece birinde klinisyen kararı ile gansiklovir tedavisi uygulandı.

4.3 HASTALARIN YBÜ GİRİŞ VE TAKİBİ SIRASINDAKİ VERİLER

Hastaların 111'i (%76) medikal nedenlerle YBÜ' de takip edilmekteydi. YBÜ girişindeki medikal nedenler Tablo 4'te gösterilmiştir. Medikal dışı nedenlerle YBÜ'de takip edilen 28 (%19,2) hasta operasyon sonrası, 7 (%4,8) hasta travma sonrası YBÜ' ye alındı. Cerrahi nedenlerin %61'i santral sinir sistemi, %29'u abdomen, %10'u kas iskelet sistemi cerrahisiydi. YBÜ yatış nedeni ve reaktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.258) (Tablo 5).

Tablo 4: Yoğun Bakım Ünitesine Kabulde Medikal Nedenler

Medikal neden	n=111 (%)
Pnömoni	67 (60,3)
COVID pozitif pnömoni	40 (36)
COVID negatif pnömoni	27 (24,3)
Kardiyak nedenler	13 (11,7)
KAOH atak	5 (4,5)
Pyelonefrit-Ürosepsis	5 (4,5)
Kolanjit-Kolesistit	4 (3,6)
Akut SVO	4 (3,6)
Yumuşak doku enfeksiyonu	2 (1,8)
Diğer medikal nedenler*	11 (9,9)

SVO: Serebrovasküler olay

* Odak saptanamayan sepsis (2) ,Pulmoner emboli (2), Pulmoner fibrozis (1), Status epileptikus (1), Metanol intoksikasyonu (1), Üst gastrointestinal kanama (1), Üremik ensealopati (1), Anafilaksi (1), Ensefalit (1)

YBÜ girişinde 87 (%59,5) hastada medikal (81 hasta) ve cerrahi (6 hasta) nedenli enfeksiyon odağı vardı ve bu hastaların 20'sinde (%22,9) reaktivasyon görüldü. En sık görülen enfeksiyon odağı solunum sistemiydi ve 87 hastanın 67'sinde (%77) pnömoni mevcuttu. Pnömoni tanısı olanların 18'inde (%26,8) reaktivasyon görülürken 49 hastada (%73,2) reaktivasyon görülmedi. Girişte enfeksiyon varlığı ile reaktivasyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.047$). Ancak enfeksiyon kaynağının reaktivasyona etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0.141$) (Tablo 5). Kırk hasta (%27,3) COVID-19 nedeniyle takip edilmekteydi ve bunların 10'unda (%25) reaktivasyon görüldü. Reaktivasyon oranı yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.163$) (Tablo 5). Hastaların 84'ünde (%57,5) sepsis, bunların 38'inde (%26) de septik şok tablosu mevcuttu. Altı hastada sepsis dışı (kardiyojenik şok, hemorajik şok) nedenlere bağlı şok tablosu mevcut olup toplam 44 (%30,1) hastada yoğun bakım girişinde vazopressör ihtiyacı vardı. Sepsis, septik şok ve girişte vazopresör ihtiyacı ile reaktivasyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5).

YBÜ girişinde ve takibi sırasında 119 (%81,5) hastada invaziv mekanik ventilatör kullanımı mevcuttu. İnvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan 27 hastanın 15'i NIV (invaziv olmayan mekanik ventilasyon), 10'u High-flow (yüksek akımlı oksijen desteği) , 2'si nazal oksijen ile takip edildi. İnvaziv mekanik ventilatör kullanımı olan hastaların 22'sinde (%18,4) reaktivasyon görüldü ve mekanik ventilatör kullanımı ve reaktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p: 0.785$) (Tablo 5).

Reaktivasyon olan grupta 20 , reaktivasyon olmayan grupta 78 toplam 98 (%67,1) hastada kan ürünü kullanıldı. Kan ürünü kullanımı ve reaktivasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p: 0.241$). Eritrosit, trombosit, TDP (Taze donmuş plazma) ayrı ayrı değerlendirildiğinde de reaktivasyon ile ilişki görülmedi. (Tablo 5).

YBÜ'ye girişte ortalama APACHE II skoru $21,65 \pm 7,55$, ortalanca SOFA skoru 8 (3-16) , ortalanca PaO_2/FiO_2 225 (90-500) olarak hesaplandı. Reaktivasyon olan grupta ortalanca APACHE II $25 \pm 7,92$ iken reaktivasyon olmayan grupta $21 \pm 7,36$ idi. APACHE II skoru ile reaktivasyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0.039$) (Tablo 6). SOFA skoru ve PaO_2/FiO_2 ile reaktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6).

YBÜ'ye yatırılmadan önce ortalanca hastane yatış süresi reaktivasyon olan grupta 3 (0-73), olmayan grupta 1 (0-30) gündü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0.034$) (Tablo 6).

Tablo 5: Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Giriş ve Takibindeki Veriler

	Reaktivasyon olan n=26 n (%)	Reaktivasyon olmayan n=120 n (%)	Toplam n=146 n (**)	p değeri
YBÜ kabul tipi				0.258
Medikal	22 (19,8)	89 (80,2)	111 (76)	
Cerrahi sonrası	4 (14,2)	24 (85,8)	28 (19,1)	
Travma	0 (0)	7 (100)	7 (4,8)	
Enfeksiyon odağı	20 (22,9)	67 (77,1)	87 (59,5)	0.047
Pnömoni	18 (26,8)	49 (73,2)	67 (77)	0.141
Pnömoni dışı	2 (10)	18 (90)	20 (23)	
Sepsis	20 (23,8)	64 (76,2)	84 (57,5)	0.027
Septik şok	12 (31,5)	26 (68,5)	38 (26)	0.010
Vazopressör ihtiyacı	13 (29,5)	31 (70,5)	44 (30,1)	0.015
COVID-19	10 (25)	30 (75)	40 (27)	0.163
IMV kullanımı*	22 (18,4)	97 (81,6)	119 (81,5)	0.785
Kan ürünü	20 (20,4)	78 (79,6)	98 (67,1)	0.241
Eritrosit	18	62	80	0.103
Trombosit	3	12	15	0.732
TDP	14	58	72	0.610

IMV: İnvaziv mekanik ventilatör, TDP:Taze donmuş plazma

*YBÜ giriş ve takibinde

*Satır yüzdesi **Sütun yüzdesi

Tablo 5: Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Giriş ve Takibindeki Veriler

	Reaktivasyon olan n=26 n (%)	Reaktivasyon olmayan n=120 n (%)	Toplam n=146 n (%)	p değeri
YBÜ kabul tipi				0.258
Medikal	22 (84,6)	89 (74,1)	111 (76)	
Cerrahi sonrası	4 (15,3)	24 (20)	28 (19,1)	
Travma	0 (0)	7 (5,8)	7 (4,8)	
Enfeksiyon odağı	20 (76,9)	67 (55,8)	87 (59,5)	0.047
Pnömoni	18 (69,2)	49 (40,8)	67 (77)	0.141
Pnömoni dışı	2 (7,6)	18 (15)	20 (23)	
Sepsis	20 (76,9)	64 (53,3)	84 (57,5)	0.027
Septik şok	12 (46,1)	26 (21,6)	38 (26)	0.010
Vazopressör ihtiyacı	13 (50)	31 (25,8)	44 (30,1)	0.015
COVID-19	10 (38,4)	30 (25)	40 (27)	0.163
IMV kullanımı*	22 (84,6)	97 (80,3)	119 (81,5)	0.785
Kan ürünü	20 (76,9)	78 (65)	98 (67,1)	0.241
Eritrosit	18	62	80	0.103
Trombosit	3	12	15	0.732
TDP	14	58	72	0.610

IMV: İnvasiv mekanik ventilatör, TDP:Taze donmuş plazma

*YBÜ giriş ve takibinde

*Sütun yüzdesi

Tablo 6: Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Girişindeki Şiddet Skorları ve YBÜ Öncesi Yatış Süreleri

	Reaktivasyon olan n=26	Reaktivasyon olmayan n=120	Toplam n=146	p değeri
YBÜ öncesi ^a	3 (0-73)	1 (0-30)	1 (0-73)	0.034
hastane yatış (gün)				
APACHE II ^b	25 ± 7,92	21 ± 7,36	22 ± 7,55	0.039
SOFA skoru ^a	7 (3-16)	8 (3-14)	8 (3-16)	0.371
PaO2/FiO2 ^a	199 (101-400)	226 (90-500)	225 (90-500)	0.072

^aOrtanca (aralıklar)^bOrtalama ± SD**Tablo 7:** Yoğun Bakım Ünitesine Girişteki Laboratuvar Parametreleri

	Reaktivasyon olan (n=26)	Reaktivasyon olmayan (n=120)	Toplam (n=146)	p değeri
WBC ^a	13000 (6000-30000)	11400 (2400-30100)	11900 (2400-30100)	0.065
LYM ^a	700 (100-4500)	800 (100-4800)	800 (100-4800)	0.961
NEU ^a	11000 (4700-26000)	9800 (1000-28000)	9900 (1000-28000)	0.077
Hb (g/dL) ^b	12 ± 1,95	11 ± 2,60	11 ± 2,48	0.323
PLT (10*3/uL) ^a	236 (103-440)	204 (12-569)	208 (12-569)	0.157
CRP (mg/L) ^a	109 (6-319)	112 (1-384)	112 (1-384)	0.888
PRC (ng/mL) ^a	0,3 (0,003-75)	0,3 (0,03-75)	0,3 (0,03-75)	0.755
Kreatinin(mg/dL) ^a	0,8 (0,23-5,3)	1 (0,13-10)	1 (0,13-10)	0.266
Bilüribin (mg/dL) ^a	0,78 (0,40-2.56)	0,8 (0,26-9,7)	0,81 (0,26-9,7)	0.662
AST (U/L) ^a	56 (18-2833)	41 (6-4036)	43 (6-4036)	0.239
ALT (U/L) ^a	35 (4-1783)	25 (3-3336)	26 (3-3336)	0.501

WBC:Lökosit, LYM:Lenfosit, NEU:Nötrofil, Hb:Hemoglobin, PLT:Trombosit, CRP:C Reaktif Protein,
 PRC:Prokalsitonin ALT:Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat Aminotransferaz

^aOrtanca (aralıklar)^bOrtalama ± SD

YBÜ girişindeki laboratuvar verileri her iki grupta benzer saptandı (Tablo 7). YBÜ takibi sırasında 0, 3, 7, 14, 21, 28.günlerde bakılan laboratuvar verileri* ve CMV reaktivasyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

*Hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, kreatinin, AST, ALT, Bilüribin

CMV reaktivasyonu için potansiyel risk faktörleri olarak bulunan YBÜ öncesi yatış süresi, sepsis, septik şok, APACHE II ve girişte enfeksiyon varlığı lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Temel bağımsız olan yaş ve cinsiyet de analize eklendi. Lojistik regresyon analizi sonucuna göre daha uzun YBÜ öncesi yatış süresi, yüksek APACHE II skoru ve sepsis varlığı CMV reaktivasyonu için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Sepsis 2,88 olasılık oranı ile en önemli risk faktörüydü (Tablo 8).

Tablo 8 : CMV reaktivasyonu ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	β	OR (95% CI)	p
Sepsis	1,058	2,88 (1,017-8,157)	0.046
APACHE II	0,60	1,062 (1,003-1,126)	0.041
YBÜ öncesi hastane yatış	0,47	1,048 (1,001-1,097)	0.045

(β) regresyon katsayısı, (OR) olasılık oranı ve (CI) %95 güven aralığı

CMV reaktivasyonu olan hastaların özellikleri Tablo 9'da, klinik sonuçları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 9: CMV Reaktivasyonu Olan Hastaların Özellikleri

Hasta	Yaş	Reaktivasyon gün	YBÜ yatırılma nedeni	YBÜ öncesi yatış (gün)	Sepsis	Septik şok	APACHE II 0.gün
1	77	3	COVID-19	4	+	-	25
2	54	3	Operasyon sonrası	12	-	-	20
3	85	7	Pnömoni	9	+	-	24
4	58	7	COVID-19	0	+	+	30
5	59	7	COVID-19	3	+	-	15
6	83	7	İntraabdominal sepsis	1	+	+	35
7	76	14	Operasyon sonrası	14	+	+	30
8	64	14	COVID-19	1	+	+	23
9	70	14	COVID-19	2	+	-	16
10	81	7	Bakteriyemi-sepsis	1	+	+	39
11	86	7	Pnömoni	7	+	+	11
12	86	14	Pnömoni	0	+	+	22
13	60	21	Operasyon sonrası	1	-	-	31
14	65	14	Pnömoni	11	+	+	34
15	88	7	Pulmoner fibrozis	1	+	-	15
16	84	7	Operasyon sonrası	73	-	-	19
17	24	14	Kardiyak arrest	0	-	-	22
18	69	14	Pnömoni	3	+	+	31
19	60	7	KOAH alevlenme	1	-	-	20
20	80	7	COVID-19	2	+	-	18
21	75	7	COVID-19	1	+	-	31
22	64	7	COVID-19	3	+	-	35
23	49	3	COVID-19	15	+	+	28
24	80	7	COVID-19	10	+	+	18
25	74	14	Pnömoni	6	+	+	23
26	96	14	Akut SVO	0	-	-	30

Tablo 10: CMV Reaktivasyonu Olan Hastaların Klinik Sonuçları

Hasta	YBÜ yatış Süresi (gün)	Hatane yatış süresi (gün)	Takip sırasında mortalite*	Hastane içi mortalite**	Sekonder enfeksiyon
1	12	16	+	+	+
2	10	27	+	+	+
3	19	28	+	+	+
4	15	15	+	+	+
5	7	14	-	-	-
6	10	21	-	-	+
7	33	47	+	+	+
8	34	25	+	+	+
9	15	17	+	+	+
10	56	57	-	+	+
11	27	48	-	-	-
12	35	35	-	+	+
13	33	40	-	-	+
14	33	44	-	+	+
15	10	11	+	+	-
16	18	91	-	+	+
17	26	26	-	-	+
18	21	35	-	-	+
19	24	25	+	+	+
20	14	16	+	+	+
21	19	20	+	+	-
22	10	13	+	+	+
23	64	80	-	+	+
24	18	18	+	+	+
25	22	127	-	+	+
26	37	37	-	+	+

*Takip sırasında mortalite: YBÜ takibimiz sırasındaki ölen hastalar **Hastane içi mortalite: YBÜ takibi sırasındaki ve YBÜ sonrası hastanede kaldığı süre içinde ölen hastalar

4.5. KLİNİK SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda YBÜ yatış günü ortalama 16 (7-94) gün, toplam hastane yatış günü ise 25 (8-127) gündü. YBÜ yatış günü reaktivasyon olan grupta daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.099) (Tablo 11). Yirmisekiz günlük takipleri sırasında hastaların tüm nedenlere bağlı mortalite oranları benzer görüldü (p: 0,758). Takip ve YBÜ taburculuğu sonrasında toplam mortalite oranı reaktivasyon olan grupta daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0.056) (Tablo 11).

Çalışmaya katılan 146 hastanın 88'inde (%60,2) YBÜ yatışı sonrasında bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyon gelişti. 67 hastada (%45,8) bakteriyemi, 14 hastada (%9,6) fungemi görüldü. 18 (%12,3) hastada kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu mevcuttu. YBÜ kaynaklı enfeksiyon ve reaktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p: 0.005). Bakteriyemi ve fungemi ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu ilişki devam etti (Sırasıyla p:0.008, p:0.004) (Tablo 11).

Çalışmaya katılan hastaların 119'unda (%81,5) invaziv mekanik ventilatör kullanımı vardı ve bunların 22'sinde (%18,4) reaktivasyon görüldü. Reaktivasyon görülen grupta ortalama mekanik ventilasyon günü 15 (2-28), reaktivasyon olmayan grupta ise 12 (1-28) gündü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.394) (Tablo 12). VIP (ventilatör ilişkili pnömoni) invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalar arasında değerlendirildiğinde reaktivasyon olan 22 hastanın 16'sında (%72,7), reaktivasyon olmayan hastaların 51'inde (% 42,5) olmak üzere toplam 67 (%65) hastada görüldü. Reaktivasyon olan grupta VIP görülme oranı fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.085) (Tablo 12).

Tablo 11: Reaktivasyon olan ve olmayan hastaların klinik sonuçları

	Reaktivasyon olan (n=26)	Reaktivasyon olmayan (n=120)	Toplam (n=146)	p değeri
YBÜ kalış süresi^a	20 (7-64)	15 (7-94)	16 (7-94)	0.099
Hastanede kalış süresi^a	26 (11-127)	24 (8-114)	25 (8-127)	0.311
Hatane içi mortalite, n(%^{**})	20 (76,9)	68 (56,6)	88 (60,2)	0.056
Takip sürecinde mortalite, n(%^{**})	13 (50)	56 (46,6)	69 (47,2)	0,758
Sekonder enfeksiyon, n(%^{**})	22 (84,6)	66 (55)	88 (60,2)	0.005
Bakteriyemi	18 (69,2)	49 (40,8)	67 (45,8)	0.008
Fungemi	7 (26,9)	7 (5,8)	14 (9,5)	0.004

^aOrtanca^{**}Sütun yüzdesi**Tablo 12:** Reaktivasyon olan ve olmayan hastaların mekanik ventilasyon süresi ve VIP oranları

	Reaktivasyon olan (n=22)	Reaktivasyon olmayan (n=97)	Toplam (n=119)	p değeri
IMV süresi^a *	15 (2-28)	12 (1-28)	12 (1-28)	0.394
VIP, n(%^{**})	16 (72,2)	51 (52,5)	67 (56,3)	0.085

^aOrtanca^{*}28 günlük takip süresinde^{**}Sütun yüzdesi

5.TARTIŞMA

YBÜ hastalarında hastalıklarının ve tedavilerinin sonucu olarak geçici immunsupresyon görülür ve bu durum CMV reaktivasyonuna neden olabilir. Sepsis ve septik şok CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin apoptozisi, NK hücrelerinde işlev bozukluğu, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α dahil olmak üzere proinflatuar sitokinlerin üretimi, hipoksi, hücre hasarı ve diğer stresle ilgili mekanizmalar sonucunda viral replikasyona neden olabilir. Aynı zamanda kortikosteroid, katekolamin, kan ürünü kullanımının konak immünitesinde değişikliğe yol açarak reaktivasyona neden olabileceği düşünülmektedir. YBÜ hastalarında CMV reaktivasyonu risk faktörlerinin yanı sıra reaktivasyonun mortalite ve morbidite üzerine etkileri de belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızın amacı YBÜ'ne yatan CMV seropozitif, immunsupresyonu olmayan hastalarda CMV reaktivasyon sıklığı, risk faktörleri ve reaktivasyonun sağkalım, YBÜ ve hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Çalışmamızda hastaların 85'i (%58,2) erkekti ve yaklaşık üçte ikisi 65 yaş üzerindeydi, ortalama yaş 73 (18-96) olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yapılan çalışmalarda da cinsiyet ile reaktivasyon arasındaki ilişki değişkenlik gösterirken yaş risk faktörü olarak kabul edilmemektedir [7, 36]. Çalışma sonuçlarımıza göre hastaların bir veya birden fazla kronik hastalık ve malignite öyküsü olması da CMV riskini arttırmadı. Yapılan çalışmalarda da genel olarak komorbidite öyküsü ile reaktivasyon arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir.

Çalışma popülasyonumuz çeşitli medikal nedenlerle (sepsis, septik şok, COVID-19, kardiyak nedenler vb.), cerrahi ve travma sonrası YBÜ'de takip edilen immunsupresyonu olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya toplam 146 hasta dahil edildi ve 26 hastada (%17,8) reaktivasyon görüldü. Septik şok hastalarında %31, cerrahi ve travma sonrası takip edilen hastalarda %11,4 olarak görüldü. Farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda %0 ve %98 arasında değişen çok çeşitli CMV reaktivasyon oranları bildirilmiştir [5]. Mallet ve ark.ları tarafından yürütülen sepsis, yanık, travma ve cerrahi sonrası YBÜ'de takip edilen seropozitif 206 hastanın dahil edildiği prospektif gözlemsel kohort çalışmasında 34 (%18) hastada CMV reaktivasyonu görülmüştür. Bu çalışmada CMV DNA sınır değeri 100 IU/ml kabul edilmiş ve hastaların %6'sında ≥ 10.000 CMV DNA titreleri saptanmıştır [70]. Çalışmamızda 4 (%2,7) hastada ≥ 10.000 CMV DNA titreleri mevcuttu. Zhang ve ark.larının çalışmasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 71 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 13 (%18,3) hastada CMV reaktivasyonu görülmüştür [71]. Frantzeskaki ve ark.ları CMV DNA sınır değerini 500 IU/ml kabul etmiş ve çalışmaya dahil edilen seropozitif 80 hastanın 11 (%13,75)'inde CMV reaktivasyonu olduğunu göstermiştir [36]. Sepsis, kalp yetmezliği, yanık ve travma gibi çeşitli nedenlerle YBÜ'de takip edilen 120 seropozitif hastanın dahil

edildiği bir çalışmada CMV reaktivasyonunun %33 oranında ortalama 12.(3-57 gün) günde meydana geldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalar haftada üç kez tetkik edilmiş ve daha uzun süre takip edilmiştir [72]. Heininger ve ark.ları çoğunluğu cerrahi YBÜ hastalarından oluşan 86 septik hastanın 35'inde (%40,7) ortalama 21.günde reaktivasyon saptamıştır. Reaktivasyon oranının çalışmamızdan daha yüksek bulunmasının nedeni sadece şiddetli sepsis tanısı olan hastaların dahil edilmesinden kaynaklı olabilir. Ayrıca çalışmada hem plazma hem trakeal sekret örnekleri değerlendirilmiş ve sadece plazma örnekleri ele alındığında reaktivasyon oranı %11,6 bulunmuştur [7]. Reaktivasyon zamanında da çalışmalar arasında farklılıklar görülmektedir. Çalışmamızda reaktivasyon YBÜ'ye kabulden sonra ortalama $10 \pm 4,72$ (3-21) günde görüldü ve hastaların %60'ında (16/26) ilk 7 günde idi (Tablo 9). YBÜ'ye kabul edilmeden önce ortalama hastalık süresi 3 (0-73) gündü ve YBÜ öncesi tedavi süresi ile reaktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. 431 COVID-19 YBÜ hastasının dahil edildiği bir çalışmada 88 (%20,4) hastada YBÜ kabulünden sonra ortalama 17.(5-26) günde reaktivasyon geliştiği gösterilmiştir [73]. Frantzeskaki ve ark.larının çalışmasında reaktivasyon ortalama 7.günde görülmüş ve YBÜ'ye kabul edilmeden önce ortalama hastalık süresi bir gün (1-30) olarak saptanmıştır [36]. Kalil ve Florescu reaktivasyon hızının YBÜ'de beş gün ve üzeri yatışlarda arttığı belirtilmiştir [74]. Bağışıklığı baskılanmamış YBÜ hastalarında CMV reaktivasyon insidansı ve zamanlamasındaki farklılıklar tanıda kullanılan yöntem, incelenen materyal, CMV PZR takip aralıkları, izlem sürelerinin ve hasta popülasyonlarının farklılık göstermesine bağlanmıştır. Farklı hasta gruplarında yapılan çalışma sonuçları çalışmamızın hasta grupları da eklenerek Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: İmmünesupresif olmayan YBÜ hastalarında CMV reaktivasyonunu değerlendiren çalışmalar

Yazar	Yıl	Hasta popülasyonu (n)	Yöntem	Örnek	Sonuç
Gatto[73]	2022	COVID-19 (38)	PZR	Kan	%20,4
Simonnet [75]	2021	COVID-19 (34)	PZR	Kan	%15
Naendrup[76]	2021	COVID-19 (117)	PZR	Kan	%9
Mallet[70]	2021	Seropozitif (206)	PZR	Kan	%18,3
Zhang[71]	2021	Mekanik ventilasyon (71)	PZR	Kan	%18
Ong[77]	2016	Seropozitif , ARDS >4 gün mekanik ventilasyon (271)	PZR	Kan	%27
Frantzeskaki[36]	2015	Seropozitif, Mekanik ventilasyon (80)	PZR	Kan	%13,75
Walton[6]	2014	Sepsis (560)	PZR	Kan	%24
Osman[34]	2014	Mekanik ventilasyon (51)	PZR	Kan	%68,6
Coisel [35]	2012	Mekanik ventilasyon (93)	PZR	Kan	%24

Yazar	Yıl	Hasta popölasyonu (n)	Yöntem	Örnek	Sonuç
Heininger[7]	2011	Seropozitif, Ciddi sepsis (86)	PZR	Kan, solunum sekresyonları	%40,7
Chilet[9]	2010	Seropozitif >5gün YBÜ (53)	PZR	Kan, solunum sekresyonları	%39,7
Chiche [56]	2009	Mekanik ventilasyon (242)	pp65, kültür	Kan, solunum sekresyonları	%16
Limaye[72]	2008	Seropozitif (120)	PZR	Kan	%33
Von Müller[78]	2006	Septik şok >7gün YBÜ (23)	pp65	Kan	%32
Jaber [57]	2005	>72 saat ateş Bakteri ve fungal enfeksiyon bulgusu yok	pp65	Kan	%51
Cook[8]	2003	Sepsis >7gün cerrahi YBÜ (104)	Kültür	Kan, solunum sekresyonları	%9,6
Heininger[79]	2001	Seropozitif Cerrahi veya travma sonrası (56)	PZR Kültür	Kan, solunum sekresyonları	%35,6

Yazar	Yıl	Hasta popölasyonu (n)	Yöntem	Örnek	Sonuç
Çalışmamızda hasta grupları	2022	Seropozitif Toplam (146)	PZR	Kan	%17,8
		Seropozitif Sepsis (84)	PZR	Kan	%23,8
		Seropozitif Septik şok (38)	PZR	Kan	%31,5
		Seropozitif Mekanik ventilasyon (119)	PZR	Kan	%18,4
		Seropozitif COVID-19 (40)	PZR	Kan	%25
		Seropozitif Cerrahi veya travma sonrası (35)	PZR	Kan	%11.4

Çalışmamızda CMV reaktivasyonu için YBÜ girişinde enfeksiyon varlığı, sepsis, septik şok, vazopressör kullanımı ve yüksek APACHE II skoru risk faktörü olarak bulundu. Yapılan çalışmalarda çok çeşitli risk faktörleri belirtilmiş olsa da reaktivasyon özellikle sepsisin neden olduğu şiddetli hastalığı olan erişkinlerde tanımlanmıştır. SIRS ve özellikle sepsis birçok mekanizma ile immun sistem anormalliklerine yol açarak CMV reaktivasyonuna neden olabilir [31]. Çalışmamızda pulmoner enfeksiyon başta olmak üzere 87 hastada YBÜ girişinde enfeksiyon odağı mevcuttu ve bunların %22,9'unda reaktivasyon görüldü. Enfeksiyon varlığı ile reaktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Osman ve ark.ları da bakteriyel enfeksiyonun endotoksin ve TNF- α salınmasına yol açarak latent CMV'nin aktivasyonuna neden olduğunu savunmaktadır [34]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 84'ü (%58) YBÜ girişinde septikti. Sepsis tanısı olan hastalarımızda reaktivasyon oranı %23.8 olarak görüldü. Çok değişkenli analiz sonucunda 2.88 olasılık oranı ile sepsis CMV reaktivasyonu için bağımsız risk faktörü olarak tanımlandı. Septik olan hastaların 38'i septik şok kliniğindeydi ve bu hastaların %31.5'inde reaktivasyon görüldü. Sadece sepsis ve septik şok tanısı olan hastaların dahil edildiği çalışmalar incelendiğinde Heininger ve ark.ları %40 [7], Kutza ve ark.ları %45[80], Von Muller ve ark.ları % 32, Kalil ve ark.ları %36 [81] gibi yüksek reaktivasyon oranları bildirmiştir. CMV de dahil herpes viruslar, polyomavirus (BK,JC) ve TTV (Torque Teno Virus) reaktivasyonunun değerlendirdiği bir çalışmada septik hastaların %42.7'sinde iki veya daha fazla virüs reaktivasyonu tesbit edilmiştir. CMV reaktivasyonu olan septik hastalarda APACHE II ve SOFA skoru daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada septik hastalar için EBV, CMV ve HHV-6 saptama oranları, kök hücre ve organ nakli hastalarında bildirilenlere benzer olup bu durum sepsisin immünosupresyona yol açtığına dair güçlü bir kanıt olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, çalışmada yüksek DNA seviyelerin kalıcılığı bağışıklık fonksiyonunun virüsleri etkili bir şekilde temizlemek için yetersiz olduğunu düşündürür [6]. Zhang ve ark.ları çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde 2.32 olasılık oranı ile sepsisin CMV reaktivasyonu için risk faktörü olduğunu göstermiştir [71]. Osawa ve Singh yaptıkları inceleme sonucunda septik hastaları CMV reaktivasyonu için yüksek risk altında olan bir alt grup olarak tanımlamıştır [27]. Chiche ve ark.ları da bizim çalışmamıza benzer şekilde şiddetli hastalığı olan YBÜ hastalarından oluşan heterojen bir grubu değerlendirmiş ve sepsisin CMV reaktivasyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [56]. Frantzeskaki ve ark.larının yaptığı çalışmada reaktivasyon ile sepsis veya şok varlığı arasında ilişki saptanmamış ve bu durum septik hasta sayısının yetersizliğine bağlanmıştır [36]. Bizim çalışmamız da dahil tüm bu çalışmalar YBÜ girişte enfeksiyon varlığı ve özellikle de sepsisin CMV reaktivasyonu için en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Katekolaminler YBÜ’de sık kullanılan tedavilerdir ve konak immünitesinde değişiklik yaparak CMV reaktivasyon riskini arttırdıkları düşünülür. Mallet ve ark.larının yaptığı çalışmada da benzer şekilde YBÜ girişinde vazopressör ihtiyacı olmasının reaktivasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir [70]. Frantzeskaki ve ark.larının yaptığı çalışmada reaktivasyon olan hastaların YBÜ girişi sırasında daha yüksek doz vazopressör ihtiyacı olduğu bildirildi [36]. Çalışmamızda 38 hastada sepsise bağlı, 6 hastada sepsis dışı (kardiyojenik şok, hemorajik şok) nedenlere bağlı şok tablosu mevcut olup toplam 44 hastada YBÜ girişinde vazopressör ihtiyacı vardı ve vazopressör ihtiyacının reaktivasyon riskini arttırdığı gösterildi. Ancak çalışmamızda eksojen katekolamin kullanımı olan 44 hastanın 6’sında septik şok dışı durumlar (hemorajik, kardiyojenik şok) mevcuttu. Hasta sayısının az olması nedeniyle katekolamin kullanımının septik şok durumundan bağımsız olarak CMV reaktivayonuna etkisi değerlendirilemedi.

Çalışmamızda bir diğer bağımsız risk faktörü ise hastalık ciddiyeti için bir gösterge olarak kullanılan APACHE II skoruydu. YBÜ girişinde organ disfonksiyonu göstergesi olarak kullanılan SOFA skoru ise reaktivasyon olan ve olmayan grupta benzer saptandı. Yapılan çalışmalarda başvuru sırasında kaydedilen ciddiyet puanları ile CMV reaktivasyonu riski arasında net bir ilişki belirtilmemiştir. Chiche [56], Heininger [7], Kalil [74], Limaye [72] ve ark.larının yaptığı çalışmaların sonucunda CMV reaktivasyonu ve şiddet skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ciddiyet skorları ve CMV reaktivasyonu arasında ilişki saptamayan çalışmalar reaktivasyon için altta yatan hastalık ve organ işlev bozukluklarının şiddeti dışındaki faktörlerin majör risk faktörü olabileceğini savunmaktadır. Çalışmamızda yüksek APACHE II ve sepsisin bağımsız risk faktörü olarak gösterilmesi özellikle sepsisin neden olduğu şiddetli hastalık ile reaktivasyon arasındaki ilişkiyi destekler.

Çalışmamızda toplam 67 pnömoni tanılı hastanın 40’ı COVID-19 nedeniyle YBÜ’ ne yatırılmıştı. COVID-19’un doğrudan patolojik etkileri, hiperinflamatuvar yanıt ve kullanılan tedaviler sonucu latent virus reaktivasyonu açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yakın dönemde yayınlanan çalışmalarda COVID-19’da CMV reaktivasyon oranları %9 ve %23 arasında değişmektedir [82]. Simonnet ve ark.larının COVID-19 tanılı ARDS kliniğinde olan 38 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %85’inde çoğunluğu EBV olmak üzere EBV, CMV ve/veya HHV-6 viremisi görülmüştür. Sadece CMV reaktivasyonu %20 hastada gösterilmiştir [75]. Naendrup ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada da COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış ve herpesvirus reaktivasyonu değerlendirilmiştir. Reaktivasyon oranları sırayla %21 ve %27 olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir [76]. Bizim çalışmamızda COVID-19 tanılı hastalarda reaktivasyon %25 gibi yüksek bir orandaydı ancak COVID-19 enfeksiyonu olmayan grupla karşılaştırıldığında bu oran

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum CMV reaktivasyonunun COVID-19'a spesifik olmaksızın şiddetli hastalık tarafından tetiklendiğini düşündürülebilir.

Travma, majör cerrahi ve anestezinin immun sistem fonksiyonunu bozarak CMV reaktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Heininger ve ark.ları cerrahi veya travma sonrası anestezi YBÜ'de takip edilen seropozitif 56 hastada CMV reaktivasyon oranını %35.6 saptamıştır [79]. Çalışmamızda operasyon sonrası 28 hasta YBÜ'ye yatırıldı. Cerrahi sonrası 4 (%14.2) hastada reaktivasyon görülürken 24 hastada reaktivasyon saptanmadı. Ayrıca travma sonucu YBÜ'de takip edilen 7 hastanın hiç birinde reaktivasyon görülmedi. Çalışmamızda travma ve cerrahi sonrası hasta sayısının yetersiz olması sonucu reaktivasyon ile ilişki gösterilememiş olabilir.

Kan ürünleri transfüzyonunun da reaktivasyon için risk faktörü olduğu düşünülür ancak çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Frantzeskaki ve ark.larının yaptığı çalışmada anemi ile reaktivasyon arasında ilişki saptanmış ve reaktivasyon olan hastalara YBÜ'de kaldıkları süre boyunca daha fazla eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. Çalışma sonucunda eritrosit transfüzyon sayısı CMV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir [36]. Heininger ve ark.ları yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde kan transfüzyonu ve reaktivasyon arasında ilişki saptanmamıştır [7]. Zhang ve ark.larının yaptığı çalışmada da kan ürünü transfüzyonunun reaktivasyona etkisi gösterilmemiştir [71]. Çalışmamızda 98 hastada kan ürünü kullanıldı ve bunların %20,4'ünde reaktivasyon görüldü. Reaktivasyon olan grupta kan ürünü kullanımının daha fazla olduğu gösterildi ancak hem toplam kan ürünü kullanımı hem de eritrosit, trombosit ve TDP ayrı ayrı değerlendirildiğinde sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Transfüzyon sayısının da riski arttırmadığı gösterildi. Seropozitif hastalarda kan ürünü ile bulaş ihtimalinin düşük olması çalışma sonuçlarımızı destekleyebilir.

Yapılan çalışmalarda CMV reaktivasyonu ve laboratuvar verileri arasındaki ilişki değişkendir. Osawa ve Singh tarafından yapılan sistematik bir inceleme sonucunda CMV reaktivasyonunun karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [27]. Zhang ve ark.larının yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonu olan hastalarda daha yüksek N-terminal pro-b-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP), kan üre nitrojeni (BUN) ve hemoglobin seviyelerinin olduğu gösterilmiştir [71]. Başka bir çalışmada CMV reaktivasyonu olan hastalarda YBÜ'ne girişi sırasında daha yüksek kreatinin, daha yüksek C-reaktif protein (CRP) ve daha düşük hemoglobin seviyeleri saptanmıştır [36]. Çalışmamızda YBÜ girişi ve takibi sırasındaki laboratuvar verileri ile reaktivasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Von Müller ve ark.larının septik şok tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde laboratuvar verileri iki grupta benzer bulunmuştur [78]. Yapılan tüm

Çalışmalarda laboratuvar sonuçları değerlendirilmiş ancak net öneri tanımlanamamıştır. Sadece laboratuvar verileri ile CMV reaktivasyonunu değerlendirmek mümkün değildir.

YB hastalarında CMV reaktivasyonunun risk faktörlerinin yanında merak edilen bir diğer konu da klinik sonuçlara etkisidir. Reaktivasyon potansiyeli kabul edilse de, patojenitesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. CMV reaktivasyonunun tedavi gerektirmeyen yalnızca hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini gösteren bir belirti olduğunu savunan çalışmaların [83] yanında virusun direk veya doğrudan patolojik etkilerinin olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Reaktivasyon ile morbidite (mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım nitesi veya hastanede kalış süresi) ve/veya mortalite arasında kesin ilişki olduğuna dair net kanıtlar bulunmamaktadır. İlk kez Domart ve ark.ları tarafından kalp cerrahisi sonrası kan ve/veya idrar viral kültürleri ile tanımlanan CMV ile enfekte mediastinitli hastalar incelemiş ve enfekte olmayan hastalarla karşılaştırıldığında mortalite ve hastanede yatış süresinde artış gösterilmiştir [84]. Limaye ve ark.larının yaptığı geniş kapsamlı çalışmada CMV reaktivasyonunun artan YB ve hastanede kalış süresi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [72]. Kalil ve ark.ları tarafından yayınlanan 8 çalışma ve 633 hastayı içeren bir meta-analizde CMV enfeksiyonu ile ölüm olasılığının 2 kat arttığı gösterilmiştir [74]. Sepsis, yanık, travma ve cerrahi sonrası YBÜ'nde takip edilen hasta grubunda yapılan bir çalışmada mekanik ventilasyon süresi, YB ve hastanede yatış süresi, 28 günlük mortalite reaktivasyon olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [70]. Heininger ve ark.larının yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonu olan hastalarda daha uzun YB kalış süresi, hastanede tedavi süresi ve mekanik ventilasyon süresi bildirilmesine rağmen CMV ile ilgili mortalitede artış saptanmamıştır [7]. Zhang ve ark.larının yaptığı çalışma sonucunda reaktivasyon olan grupta mekanik ventilasyon süresi ve YB kalış süresi yüksek saptanırken 28 günlük mortalite ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [71]. Frantzeskaki ve ark.larının yaptığı çalışmada 28 günlük mortalite , YB mortalitesi , mekanik ventilasyon süresi veya YBÜ'de kalış süresi değerlendiriliğinde CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır [36]. Çalışma sonucuna göre CMV reaktivasyonu daha şiddetli organ disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş, ancak mortalite veya morbidite ile ilişkisi gösterilememiştir. Mallet ve ark.larının 98 septik şok tanılı hasta ile yaptığı çalışmada herpesvirus reaktivasyonu değerlendirilmiş ve reaktivasyon ile mortalite, YB ve hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [85]. Çalışmamızda reaktivasyon olan hastalarda daha uzun YBÜ'de kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi daha yüksek ölüm oranları gösterildi ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. CMV reaktivasyonu ve kötü klinik sonuçlar arasında ilişki saptanamamasının çeşitli nedenleri olabilir. Hastalarımızın APACHE II skorları yüksekti. Sonuçlarımız CMV reaktivasyonunun yalnızca hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini

gösteren bir belirteç olduğunu öngörebilir. Hastaların klinik sonuçları üzerine CMV reaktivasyonunun potansiyel etkilerinden ziyade daha önemli prognostik faktörler olabileceği düşünülebilir.

CMV reaktivasyonun bağışıklık fonksiyonunu ve anti-inflamatuvar yanıtı modüle ederek bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini arttırdığı düşünülmektedir. Çalışmamızda hastaların YBÜ takibi sırasında gelişen bakteriyel ve fungal enfeksiyon oranları değerlendirildi ve reaktivasyon saptanan 26 hastanın %69,2'sinde bakteriyemi, %26,9'unda fungemi gelişti. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 22 hastanın ise %72,2'sinde VIP görüldü. YBÜ yatışından sonra görülen bakteri ve mantar enfeksiyonları ile reaktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bakteriyemi fungemi ve VIP ayrı ayrı değerlendirildiğinde bakteriyemi ve fungemi de anlamlılık devam etti. Reaktivasyon olan grupta VIP oranları daha fazla olmasına rağmen (%73-%52) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Walton ve ark.larının yaptığı çalışmada kanda saptanabilir CMV'si olan septik hastalarda YBÜ'de kalma veya sepsis süresinden bağımsız olarak artmış mantar enfeksiyonu riski gösterilmiştir [6]. Chiche ve ark.ları da reaktivasyon gelişen grupta daha yüksek nozokomiyal enfeksiyon oranları bildirmiş; VIP ve bakteriyemi ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlılık devam etmiştir [56]. COVID-19 ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada reaktivasyon olan grupta sekonder bakteriyel enfeksiyon ve olası invaziv pulmoner aspergilloz oranlarının arttığı gösterilmiştir [73]. Bozulmuş bağışıklık yanıtı CMV reaktivasyonuna neden olurken, CMV de hücrel bağışıklığı baskılayarak hastalarda nozokomiyal enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bizim çalışmamız da dahil yapılan bu çalışmalar CMV reaktivasyonu sonrası hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskinin arttığını göstermektedir.

Çalışmamız da dahil değerlendirilen çalışmalar gözlemsel çalışmalardır ve CMV'nin olumsuz klinik sonuçların bir nedeni mi yoksa belirteci mi olduğunu ayırt edemez. CMV'nin nedensel rolünü belirlemek için tedavi sonrası değerlendirme yapılan çalışmalar incelenmelidir. CMV profilaksisi veya tedavisinin YBÜ hastalarında reaktivasyon ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir. Gansiklovir/valgansiklovir/asiklovir ile profilaktik [86-87] veya önleyici tedaviyi [88] değerlendiren üç prospektif çalışma mevcuttur. Cowley ve ark.larının çalışmasında hastalar profilaktik düşük doz valgansiklovir, yüksek doz valasiklovir alanlar veya tedavi görmeyenler olarak üç gruba ayrılmıştır. En az 24 saat invaziv mekanik ventilasyon uygulanan seropozitif hastalar dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda valasiklovirin veya düşük doz valgansiklovirin CMV reaktivasyonunu azaltabildiğini göstermiştir. Bu çalışma YBÜ hastalarında CMV reaktivasyonunu önlemek için profilaktik antiviral tedavinin etkinliğini göstermektedir ancak morbidite üzerine etkinliği değerlendirilmemiş ve valasiklovir grubunda artmış mortalite bildirilmiştir [86]. Limaye ve ark.larının çalışmasına ciddi sepsis veya travması olan CMV seropozitif ALI/ARDS hastaları dahil edilmiştir. Bağışıklığı baskılanmamış CMV

seropozitif YBÜ hastalarında plaseboya karşı profilaktik gansiklovir veya valgansiklovir tedavisi değerlendirilmiştir. Yüksek interlökin-6'nın (IL-6)'nin YBÜ mortalitesi ve ventilatörle ilişkili akciğer hasarı ile ilişkisi nedeniyle çalışmada ana amaç IL-6'nın seyrini incelemektir. Çalışma sonucunda iki grup arasında kan IL-6 seviyesinde fark saptanmamıştır. Antiviral tedavi kolunda azalmış viremiye ek olarak, hastaların daha fazla ventilasyonsuz gün geçirdikleri gösterilmiştir. Profilaktik gansiklovir ile plasebo grubu arasında mortalite, YBÜ ve hastanede kalış süresi, sekonder bakteriyemi ve fungemi riski açısından fark saptanmamıştır [87]. Papazian ve ark.ları tarafından yürütülen çalışmanın temel amacı reaktivasyon olan hastalarda preemtif gansiklovir tedavisinin canlı ve mekanik ventilasyonsuz gün sayısı üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Çalışmaya en az 96 saat invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bağışıklığı baskılanmamış hastalar dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası olan 60. günde mekanik ventilatörsüz gün sayısı her iki grupta benzer saptanmıştır. Sekonder sonlanım noktaları olan mortalite, YBÜ ve hastane kalış süresi, VIP, bakteriyemi ve fungemi görülme oranları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır [88]. Bağışıklığı baskılanmamış YBÜ hastalarında CMV reaktivasyonunda antiviral tedavinin kullanımını destekleyecek ikna edici veriler yoktur. Profilaktik ve preemtif tedaviler sonrasında klinik sonuçlarının değişmediğini gösteren bu çalışmalar bizim immunsupresif olmayan YBÜ hastalarında CMV'nin tedavi gerektirmeyen yalnızca hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini gösteren bir belirteç olduğu görüşümüzü destekler.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız tek merkezli gözlemsel bir çalışmadır. Sepsis, solunum yetmezliği, travma nedeniyle ve operasyon sonrası YBÜ'ye yatırılan geniş bir hasta grubunda yapılmıştır. Bağışıklığı yeterli YBÜ hastalarında CMV reaktivasyon insidansı %17,8 olarak saptanmıştır. Ancak alt grup analizi yapıldığında farklı popülasyonlarda reaktivasyon %11,4 - %31,5 arasında değişmektedir. Hastalarımızın yüksek APACHE II skorları vardı ve bu şiddetli hastalık göstergesidir. Reaktivasyon özellikle sepsisin neden olduğu şiddetli hastalık sonucu görülmüştür. Reaktivasyon sonucu YBÜ kaynaklı enfeksiyon oranlarının arttığı gösterilmiş ancak mortalite, YBÜ ve hastanede kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresinde artış saptanmamıştır. Sonuçlarımız CMV reaktivasyonunun hastaların klinik sonuçlarını etkilemeksizin yalnızca hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini gösteren bir belirteç olduğunu öngörebilir. Profilaktik ve preemptif tedaviler sonrasında klinik sonuçlarının değişmediğini gösteren çalışmalar da sonuçlarımızı desteklemektedir.

CMV reaktivasyonu gelişmesi muhtemel hasta gruplarını belirlemek ve reaktivasyonun bu hastalarda klinik etkilerini değerlendirmek için geniş kapsamlı prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Uysal A. et al. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: Follow-up and results of pregnancy outcome,. Arch. Gynecol. Obstet., 2012. 286(3): p.605-8
2. Parlak M.,Çim N., Erdin B.N., Güven A., Bayram Y., and Yıldızhan R., Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. Turkish J. Obstet. Gynecol., Jun. 2015. 12(2): p.79
3. Aynioğlu A., Aynioğlu O., and Altunok E. S., Seroprevalence of toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant females in North-Western Turkey. Acta Clin. Belgica Int. J. Clin. Lab. Med.,2015. 70(5): p.321–4
4. Jackson S. E., Mason G. M., and Wills M. R., Human cytomegalovirus immunity and immune evasion. Virus Res., 2011. 157(2): p.151-160
5. Al-Omari A., Aljamaan F., Alhazzani W., Salih S., and Arai Y., Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. Ann. Intensive Care, 2016. 6:110
6. Walton A. H., Muenzer J. T., Rasche D., Boomer J. S., and Sato B., Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis. PLoS One, 2014. 9(6): e98819
7. Heininger A. et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. Crit. Care, 2011. 15(2): p.R77
8. Cook CH., et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. Crit Care Med, 2003. 31(7): p.1923-9
9. Chilet M., et al. Virological and Immunological Features of Active Cytomegalovirus Infection in Nonimmunosuppressed Patients in a Surgical and Trauma Intensive Care Unit. J Med Virol, 2010. 82(8): p.1384–91
10. Boomer J. S. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA - J. Am. Med. Assoc., 2011 306(23): p.2594–2605
11. Chiche L., et al. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients. Crit Care Med, 2012. 40(12): p.3162-9
12. Forel J.-M. et. al. Phenotype and Functions of Natural Killer Cells in Critically-Ill Septic Patients. PLOS ONE, 2012. 7(12): e50446

13. Cook CH., et al. Lipopolysaccharide, Tumor Necrosis Factor Alpha, or Interleukin-1 β Triggers Reactivation of Latent Cytomegalovirus in Immunocompetent Mice. *J. Virol.*, 2006. 80(18): p.9151–8
14. Pollock J. L., Presti R. M., Paetzold S., and Virgin H. W. IVth, Latent murine cytomegalovirus infection in macrophages. *Virology*, 1997. 227(1): p. 168-179
15. Ho M., The history of cytomegalovirus and its diseases. *Medical Microbiology and Immunology*, 2008. 197(2): p. 65-73
16. Smith MG., Propagation in Tissue Cultures of a Cytopathogenic Virus from Human Salivary Gland Virus (SGV) Disease. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956. 92(2): p. 424–30
17. Riley H. D., History of the cytomegalovirus. *South. Med. J.*, 1997. 90(2): p.184–190
18. Bennett EJ., Raphael D., Martin JB., Cytomegalovirus (CMV). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition, 2019. p.1857-71
19. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 1999. p.835-43
20. Schierling K., Buser C., Mertens T., and Winkler M., Human Cytomegalovirus Tegument Protein ppUL35 Is Important for Viral Replication and Particle Formation. *J. Virol.*, 2005. 79(5): p. 3084
21. Sia I. G. and Patel R., New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000. 13(1): p.83–121
22. Poole E., Wills M., and Sinclair J., Human Cytomegalovirus Latency: Targeting Differences in the Latently Infected Cell with a View to Clearing Latent Infection. *New J. Sci.*, 2014. 2014: p.1–10
23. Hodinka RL., Human Cytomegalovirus. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th Edition. 2015, p.1718–36
24. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M., Sitomegalovirus (Cytomegalovirus: HHV-5) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel tıp kitabevi 4th Edition, 2017. p:1485-93
25. Boeckh M., Murphy W. J., and Peggs K. S., Recent Advances in Cytomegalovirus: An Update on Pharmacologic and Cellular Therapies. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2015. 21(1): p. 24–29
26. Fisman J. A., Rubin R. H., Infection in Organ-Transplant Recipients. *N Eng. J Med.*, 1998. 338(24): p.1741-51
27. Osawa R. and Singh N., Cytomegalovirus infection in critically ill patients: A systematic review. *Crit. Care*, 2009. 13(3): p. 1–10

28. Clari M. A., Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients. *J Med Virol* ., 2013. 85(10): p. 1802-10
29. Orr M.T., Murphy W. J., Lanier L., 'Unlicensed' natural killer cells dominate the response to cytomegalovirus infection. *Nat Immunol*, 2010. 11(4): p.321-7
30. Von Müller L, et al. Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. 2007. 196(9): p. 1288-95
31. Hotchkiss R. S., Monneret G., and Payen D., Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Publ. Gr.*, 2013. 13(12): p.862-74
32. Humar A, Elevated serum cytokines are associated with cytomegalovirus infection and disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis*, 1999. 179(2): p. 484-8
33. Cook CH., Trgovcich J., Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: A decade of progress and remaining challenge. *Antiviral Res.*, 2011. 90(3): p.151-9
34. Osman NM., et al. The impact of cytomegalovirus infection on mechanically ventilated patients in the respiratory and geriatric intensive care units. *Egypt J Chest Dis Tuberc.*, 2014. 63(1): p.239-45
35. Coisel Y., et al. Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Effect on the Prognosis of Mechanically Ventilated Patients Suspected to Have Ventilator-Associated Pneumonia. *PLOS ONE*, 2012. 7(12): e51340
36. Frantzeskaki F. G., et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: Incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers. *J. Crit. Care*, 2015. 30(2): p.276-81
37. Heininger A. et al. Disseminated fatal human cytomegalovirus disease after severe trauma. *Crit. Care*, 2000. 28(2): p.563-66
38. Drew WL. et al. Prevalence of Cytomegalovirus Infection in Homosexual Men. *J Infect Dis*, 1981. 143(2):p.188-192
39. Cannon M. J., Schmid D. S., and Hyde T. B., Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.*, 2010. 20(4): p. 202-13

40. Staras S. A. S., S. Dollard C., Radford K. W., Flanders W. D., Pass R. F., and Cannon M. J., Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States. *Clin. Infect. Dis.*, 1988-1994. 43(9): p. 1143-51
41. Ataman Ş. et al. Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. *Mikrobiyol. Bul.*, 2007. 41(4): p.545-55
42. Manicklal S., Emery V. C., Lazzarotto T., Boppana S. B., and Gupta R. K., The silent global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2013. 26(1): p. 86-102
43. Pinhata M. M. et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin. Infect. Dis.*, 2009. 49(4): p. 522-28
44. Griffiths P. D., Stagno S., Pass R. F., Smith R. J., and Alford C. A., Infection with Cytomegalovirus During Pregnancy: Specific IgM Antibodies as a Marker of Recent Primary Infection. *J. Infect. Dis.*, 1982. 145(5): p. 647-53
45. Sahiner F. et al. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. *Infect. Dis. (London, England)*, 2015. 47(7): p. 465-71
46. Zeytinoğlu A. et al. Investigation of congenital CMV infection with the presence of CMV DNA in saliva samples of new born babies. *Mikrobiyol. Bul.*, 2019. 53(1): p. 53-60
47. Simon MD, Levin S., Infectious complications of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am*, 2001. 15(2): p. 521-49
48. Rowe R. G., Guo D., Lee M., Margossian S., London W. B., and Lehmann L., Cytomegalovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors for Primary Infection and Cases of Recurrent and Late Infection at a Single Center. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2016. 22(7): p. 1275-83
49. Massoud R. et al. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.*, 2017. 95: p. 36-41
50. Azevedo LS. et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015. 70(7): p.515-23

51. Drew WL. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2007. 20(4): p. 408-11
52. Masur H., Brooks J. T., Benson C. A., Holmes K. K., Pau A. K., and Kaplan J. E., Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Updated Guidelines From the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2014. 58(9) p. 1308-11
53. Papazian L. et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care*, 2007. 53(3): p.755-62
54. Siciliano R. F., Castelli J. B., Randi B. A., Vieira R. D., and Strabelli T. M. V., Cytomegalovirus colitis in immunocompetent critically ill patients. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014. 20(1): p. 71-73
55. Forster M. R. et al. Antiviral prevention of sepsis induced cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mice. *Antiviral Res.*, 2010.85(3): p.496-503
56. Chiche L. et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit. Care Med.*,2009. 37(6): p. 1850-57
57. Jaber S., Chanques G., Borry J., et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest*, 2005. 127(1): p.233–41
58. Limaye A. P. and Boeckh M., CMV in critically ill patients : pathogen or bystander ?. *Rev Med Virol.*, 2010. 20(6): p.372-79
59. Greijer A. E., Van De Crommert J. M. G., Stevens S. J. C. , and Middeldorp J. M., Molecular fine-specificity analysis of antibody responses to human cytomegalovirus and design of novel synthetic-peptide-based serodiagnostic assays. *J. Clin. Microbiol.*, 1999. 37(1): p. 179-88
60. Bilavsky E. et al. Positive IgM in Congenital CMV Infection. *Clin. Pediatr. (Phila).*,2017. 56(4): p.371-75
61. Torre-Cisneros J. et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant. Rev. (Orlando).*, 2016. 30(3): p. 119-143

62. Prince H. E. and Lapé-Nixon M., Role of Cytomegalovirus (CMV) IgG Avidity Testing in Diagnosing Primary CMV Infection during Pregnancy. *Clin Vaccine Immunol.*, 2014. 21(10): p. 1377-84
63. Gerna G., Revello M.G., Percivalle E., Zavattoni M., Parea M., Battaglia M., Quantification of human cytomegalovirus viremia by using monoclonal antibodies to different viral proteins. *J Clin Microbiol.*, 1990. 28(12): p. 2681-88.
64. Gleaves C. A., Smith T. F., Shuster E. A., and Pearson G. R., Comparison of standard tube and shell vial cell culture techniques for the detection of cytomegalovirus in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 1985. 21(2): p. 217-21
65. Razonable R. R. and Humar A., Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.*, 2019. 33(9): e13512
66. Kotton C. N. et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, 2018. 102(6): p.900-31
67. Knau W.A. et al., APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985. 13(10): p. 818-29
68. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) Clinical Review & Education Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT. *JAMA*, 2016. 315(8): p. 801-10
69. Vincent J.L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine, 1996. 22(7): p. 707-10
70. Mallet F. et al. Herpes DNAemia and TTV Viraemia in Intensive Care Unit Critically Ill Patients: A Single-Centre Prospective Longitudinal Study. *Front. Immunol.*, 2021. 21: p. 1-15
71. Zhang Z. et al. Cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mechanical ventilation patients: a prospective observational study. *BMC Infect Dis .*, 2021. 21(1): p.1-10
72. Limaye A. P. et al. Cytomegalovirus Reactivation in Critically-Ill Immunocompetent Patients. *JAMA*, 2008. 300(4): p. 413-22

73. Gatto I. et al. Cytomegalovirus blood reactivation in COVID-19 critically ill patients: risk factors and impact on mortality. *Intensive Care Med.*, 48(6): p. 706-13
74. Kalil A. C. and Florescu D. F., Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 2009. 37(8): p. 2350-58
75. Simonnet A. et al. High incidence of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect. Dis. Now*, 2021. 51(3): p. 296-99
76. Naendrup J. H., G. Borrega Jorge, E. Dennis Alexander, S. V. Alexander, K. Matthias, and B. Boris, Reactivation of EBV and CMV in Severe COVID-19—Epiphenomena or Trigger of Hyperinflammation in Need of Treatment? A Large Case Series of Critically ill Patients. *J. Intensive Care Med.*, 2021. 37(9): p.1152-58
77. Ong D. S. Y. et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 2016. 42(3): p. 333-41
78. Von Müller L. et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006. 12(10): p. 1517-22
79. Heininger A. et al. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med.*, 2001. 29(3): p. 541-7
80. Kutza A. S. T., Muhl E, Hackstein H., Kirchner H., and Bein G., High Incidence of Active Cytomegalovirus Infection Among Septic Patients. *Clin Infect Dis.*, 1998. 26(5): p.1076–1082
81. Kalil A. C. and Florescu D. F., Is cytomegalovirus reactivation increasing the mortality of patients with severe sepsis?. *Critical Care*, 2011. 15(2): p.8-10
82. Ong D. S. Y. et al. Comparative clinical manifestations and immune effects of cytomegalovirus infections following distinct types of immunosuppression. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2022. 28(10): p. 1335–44
83. Cook C. H., Cytomegalovirus Reactivation in ‘Immunocompetent’ Patients: A Call for Scientific Prophylaxis. *J. Infect. Dis.*, 2007. 196(9): p. 1273-75

84. Domart Y. et al. Incidence and morbidity of cytomegaloviral infection in patients with mediastinitis following cardiac surgery. *Chest.*, 1990. 97(1): p.18-22
85. Mallet F. et al. Early herpes and TTV DNAemia in septic shock patients: a pilot study. *Intensive Care Med. Exp.*, 2019. 7(1): p. 1-13
86. Cowley N. J. et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.*, 2017. 177(6): p. 774-83
87. Limaye A. P. et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 318(8): p. 731-40
88. Papazian L. et al. Preemptive ganciclovir for mechanically ventilated patients with cytomegalovirus reactivation. *Ann. Intensive Care*, 2021. 11(1): 33

EK 1: OLGU RAPOR / VERİ KAYIT FORMU ÖRNEĞİ:

1) Ad-Soyad:

2) Hasta no:

3) Molekuler testler: Plazma CMV DNA

	0.gün	3.gün	7.gün	14.gün	21.gün	28.gün	
CMV DNA kopya/ml							

YBÜ yatışı öncesi tedavi süresi

YBÜ Yatış tarihi:

YBÜ Taburculuk tarihi:

Yoğun bakım kabulü sırasında kaydedilen veriler:

➤ Cinsiyet: Yaş:.....

➤ Ek hastalıkları:.....

DM

HT

KBY

KOAİ

KAİ

DKY

Demans

SVO

AF

Diğer.....

➤ Malignite varlığı.....

➤ Sepsis, septik şok varlığı

➤ APACHE II (Hastalık şiddeti).....

➤ Enfeksiyon varlığı ve kaynağı

Pulmoner sistem.....

Üriner sistem.....

Cilt ve yumuşak doku

Santral sinir sistemi

İntraabdominal

Diğer

➤ Yoğun bakım ünitesine kabul tipi

• Postoperatif: Kritik postoperatif

Postoperatif komplikasyon

Postoperatif kaçınıcı gün YBÜ giriş:

-İntraabdominal cerrahi varlığı ve tipi

Ameliyatın adı:.....

-Santral sinir sistemi cerrahisi varlığı ve tipi

Ameliyatın adı:.....

-Kas iskelet sistemi cerrahisi varlığı ve tipi

Ameliyatın adı:.....

-Diğer operasyonlar

Ameliyatın adı:.....

• Medikal

(Sepsis, ARDS, Pankreatit, SVO, Pnömoni vb.)

• Travma

-Kranial

-Abdominal

-Kas iskelet sistemi.....

Yoğun bakım Ünitesinde takibi süresince kaydedilen veriler

➤ Mekanik ventilasyon kullanımı.....

➤ Vazopressör kullanımı

➤ Laboratuvar verileri

Laboratuvar verileri	0.gün	3.gün	7.gün	14.gün	21.gün	28.gün
Hemoglobin g/dL						
Lökosit $10^3/\mu\text{L}$						
Trombosit $10^3/\mu\text{L}$						
CRP mg/L						
Kreatin mg/dL						
GFR						
AST / ALT U/L						
Total bilirubin mg/dL						
Direk bilirubin mg/dL						
İndirek bilirubin mg/Dl						

➤ PaO₂/FiO₂ / SOFA

	0.gün	3.gün	7.gün	14.gün	21.gün	28.gün
PaO ₂ /FiO ₂						
SOFA						

➤ Kan ürünü transfüzyonu

Eritrosit Hasta başına transfüzyon sayısı.....

Trombosit Hasta başına transfüzyon sayısı.....

TTP Hasta başına transfüzyon sayısı.....

11) Yoğun bakım ünitesi ve hastane taburculuğunda kaydedilen veriler

- Mekanik ventilasyon süresi.....
- Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi.....
 - Hastanede kalış süresi.....
- Mortalite
- Nozokomiyal enfeksiyon varlığı ve tipi
 - Ventilatör ilişkili pnömoni
 - Santral venöz katater kaynaklı enfeksiyon.....
 - Bakteriyemi.....
 - Fungemi.....