



Hematolojik Maligniteli Hastalarda Bakteriyel, Fungal ve Viral Enfeksiyonlar: Bir Risk Faktörü olarak CMV Reaktivasyonunun İncelenmesi

Bacterial, Fungal and Viral Infections in Patients with Hematological Malignancies: Investigation of CMV Reactivation as a Risk Factor

Mustafa KOCAMAN¹ [ID], Kemal TEKİN² [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, Ankara, Türkiye [Tissue Typing Laboratory, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye [Medical Microbiology Laboratory, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

Article Info: Received; 10.02.2023. Accepted; 21.03.2023. Published; 08.04.2023.

Correspondence: Mustafa Kocaman; Bio., Tissue Typing Laboratory, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: seymus@gmail.com

Özet

Hem immünsüpressif ilaç kullanımı hem de immün sistem hücrelerinin işlevsel ve sayısal bozuklukları ile karakterize olan hematolojik maligniteli hastalarda insan sitomegalovirus (CMV) gibi latent virüslerin reaktivasyonu ve ayrıca bakteriyel ve fungal etkenlerle ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar ciddi klinik sonuçlara neden olmaktadır. Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan erişkin hastalarda CMV reaktivasyonu ve eş zamanlı ortaya çıkan çeşitli enfeksiyonların görülme sıklığı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Kasım 2016 ve Şubat 2022 tarihleri arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan tüm CMV-DNA test sonuçları retrospektif olarak incelendi ve hematolojik maligniteli 270 erişkin hastayı kapsayan çalışma grubu oluşturuldu. Bu hastaların CMV-DNA izlem sonuçları ve klinik değerlendirmeleri incelenerek CMV reaktivasyonu gelişen olgular belirlendi. Son aşamada ise CMV reaktivasyonu ile hasta örneklerinin mikrobiyolojik incelemeleri ve radyolojik ve klinik değerlendirmeler ile tanımlanan diğer enfeksiyonların görülme sıklığı arasındaki olası ilişki araştırıldı. Çalışma grubunu oluşturan hematolojik maligniteli 270 erişkin hastanın 175'i (%64.8) erkek ve 95'i (%35.2) kadın idi ve hastaların yaş ortalaması 50.98 (±17.6) olarak bulundu. Hastaların %35.9'unda (97/270) izlem sürecinde CMV reaktivasyonu geliştiği belirlendi. Hastaların 99'unda 139 bakteriyel etken, 58'inde 63 viral etken ve 50'sinde 56 fungal etken varlığı saptandı. Bakteriyel enfeksiyonların sistemlere göre dağılımı; 108 bakteriyemi (en sık saptanan etken *Escherichia coli*; n=31, %28.7), 21 üriner sistem enfeksiyonu (en sık saptanan etken *E. coli*; n=13, %61.9) ve 10'u diğer bakteriyel enfeksiyonlar şeklinde idi. Fungal enfeksiyonların sistemlere göre dağılımı; 36 solunum yolu enfeksiyonu (en sık *Aspergillus* spp.; n=23, %63.9), 6 fungemi (tümü *Candida* spp.), 14'ü diğer fungal enfeksiyonlar (*Candida* spp.; n=11 ve mukormikoz n=3) şeklinde idi. Viral enfeksiyonlar sıklık sırasına göre 30 hastada hepatit B (anti-HBc IgG seropozitifliği), 14 hastada COVID-19 (Coronavirus Disease-2019), 11 hastada herpes simpleks virus, dört hastada herpes zoster, üç hastada BK virus ve bir hastada parvovirus B19 şeklinde idi. CMV reaktivasyon oranları; fungal pnömoni, CMV dışı viral reaktivasyon ve bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı saptanan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu, sırasıyla p=0.046, p=0.003 ve p=0.038. Literatürde hematolojik maligniteli hastalarda CMV reaktivasyonu, reaktivasyonla ilişkili risk faktörleri ve CMV reaktivasyonunun olumsuz klinik sonuçları çok farklı yönleri ile araştırılmış olmakla beraber, CMV'nin immün sistem üzerine oluşturduğu etkiler ve doğuştan ve adaptif immün yanıtlar üzerindeki olumsuz etkileri ile diğer enfeksiyonların gelişimine

olası katkıları henüz detaylı olarak incelenmemiştir. CMV reaktivasyonunun fırsatçı enfeksiyonların gelişimi üzerine olası etkilerinin kapsamlı prospektif çalışmalarla belirlenmesinin, CMV enfeksiyonlarının yönetiminde antimikrobiyal tedavi stratejilerini değiştirebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: CMV, Hematolojik malignite, Reaktivasyon, Fungal pnömoni, Kan dolaşımı enfeksiyonu.

Abstract

Reactivation of latent viruses such as human cytomegalovirus (CMV), as well as opportunistic infections associated with bacterial and fungal agents, cause serious clinical consequences in patients with hematological malignancies, which are characterized by both immunosuppressive drug use and functional and numerical disorders of immune system cells. In this study, it was aimed to investigate the association between CMV reactivation and the frequency of various simultaneous infections in adult patients with hematological malignancies. All CMV-DNA test results reported in the medical microbiology laboratory between November 2016 and February 2022 were retrospectively reviewed and the study group consisting of 270 adult patients with hematological malignancies was created. CMV-DNA follow-up results and clinical evaluations of these patients were examined and cases with CMV reactivation were determined. In the final stage, the possible association between CMV reactivation and the frequency of other infections identified by microbiological examination of patients' samples and radiological and clinical evaluations was investigated. Of 270 adult patients with hematological malignancies in the study group, 175 (64.8%) were male and 95 (35.2%) were female, and the mean age of the patients was 50.98 (± 17.6). It was determined that 35.9% (97/270) of the patients had CMV reactivation during the follow-up period. The presence of 139 bacterial agents in 99 patients, 63 viral agents in 58 patients, and 56 fungal agents in 50 patients were determined. Bacterial infections were as follows according to the systems; 108 bacteremia (most frequently detected agent *Escherichia coli*; n=31, 28.7%), 21 urinary tract infections (most common cause *E. coli*; n=13, 61.9%), and 10 other bacterial infections. Fungal infections were as follows according to the systems; 36 respiratory tract infections (most common *Aspergillus* spp.; n=23, 63.9%), 6 fungemia (all *Candida* spp.), 14 other fungal infections (*Candida* spp.; n=11, and mucormycosis; n= 3). Viral infections were as follows, in order of frequency; hepatitis B (anti-HBc IgG seropositivity in 30 patients), COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) in 14 patients, herpes simplex virus in 11 patients, herpes zoster in four patients, BK virus in three patients, and parvovirus B19 in one patient. CMV reactivation rates were found to be significantly higher in patients with fungal pneumonia, non-CMV viral reactivation, and bacterial bloodstream infection, $p=0.046$, $p=0.003$, and $p=0.038$, respectively. In the literature, CMV reactivation, risk factors associated with reactivation, and adverse clinical outcomes of CMV reactivation in patients with hematological malignancies have been investigated from many different aspects. However, additional pressures of CMV on the immune system and its negative effects on innate and adaptive immune responses and possible contributions of this situation to the development of other infections have not yet been studied in detail. We think that determining the possible effects of CMV reactivation on the development of opportunistic infections by comprehensive prospective studies may change antimicrobial therapy strategies in the management of CMV infections.

Keywords: CMV, Hematological malignancy, Reactivation, Fungal pneumonia, Bloodstream infection.

Giriş

İnsan sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları tüm toplumlarda yaygındır ve dünya nüfusunun %60-90'ının CMV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir [1]. Tükürük, cinsel temas, kan ve anne sütü ile bulaşabilen virüsün prevalansındaki bu varyasyon büyük ölçüde yaşa ve sosyo-ekonomik özelliklere bağlanmıştır [2,3]. Ülkemiz toplumsal CMV seroprevalansının yüksek olduğu bölgeler arasında yer almaktadır [4]. CMV enfeksiyonları çoğu bireyde asemptomatik olarak

geçirilir konakçıya uyum sağlayan latent bir seyir izlemesine rağmen, konjenital enfeksiyonlarda ve bağışıklık defekti olan kişilerde (*AIDS hastaları ve transplantasyon, neoplastik hastalıklar veya diğer nedenlerle immünsüpressif tedavi alan hastalar*) ciddi sonuçları olan klinik tablolara neden olabilmektedir [2,5].

Hematolojik malignitesi olan hastalar; immün sistemi baskılayıcı tedaviler, kök hücre nakli ile ilişkili bağışıklık sistemi yetersizlikleri, immün sistem hücrelerinin fonksiyonel ve sayısal

bozuklukları ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi olumsuz durumlar için sağlıklı bireylere göre ciddi risk altındadır ve bu hastalarda gelişen enfeksiyon hastalıklarının tedavi süreci (*bakteriyel, fungal ve viral etkenlere yönelik profilaksi uygulamalarına rağmen*) uzun, komplike ve yıkıcı olabilmektedir [3,6-9].

Dünya genelinde immünolojik olarak zayıf hastalar için önemli bir sağlık tehdidi olan CMV bu hastalarda altta yatan temel patolojilerden bağımsız olarak immünmodülatör özellikleri ile bağışıklık sistemi üzerine hem immünsüpressif hem de inflamatuvar etkiler oluşturmaktadır [10]. CMV enfeksiyonu konakçı bağışıklık sisteminin hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını hedef alarak, fırsatçı enfeksiyonların gelişimini hızlandırabilecek şekilde immün yollarda kopmalara neden olmaktadır [11]. Virüsün doğal öldürücü (*natural killer; NK*) hücre işlevlerini ve T hücrelerine viral antijen sunumunu inhibe ettiği gösterilmiştir [11,12]. CMV enfeksiyonları genel popülasyondaki artmış mortalite, kalp krizi, yanık, sepsis sonrası yoğun bakıma kabul edilen hastalarda artan ventilasyon süresi ve COVID-19'un artan şiddeti dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [13].

Hematolojik maligniteli hastaların periferik kan örneklerinde çalışılan kantitatif CMV-DNA test sonuçlarının ve bu hastalarda gelişen diğer fırsatçı enfeksiyonların geriye dönük olarak analiz edildiği bu çalışmada, ilgili hasta popülasyonunda CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda CMV-dışı enfeksiyonların görülme sıklığını ve CMV reaktivasyonunun bir risk faktörü olarak olası rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun: 11.05.2022 tarih ve 2022-48 sayılı kararı ile etik onay alınması sonrası başlamıştır. Çalışma Kasım 2016 - Şubat 2022 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan tüm CMV-DNA test sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesini içermektedir. Tüm analizler ve değerlendirmeler hastaların rutin test sonuçları üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Laboratuvarımızda çalışılan tüm CMV-DNA test sonuçları incelenerek hematolojik maligniteli

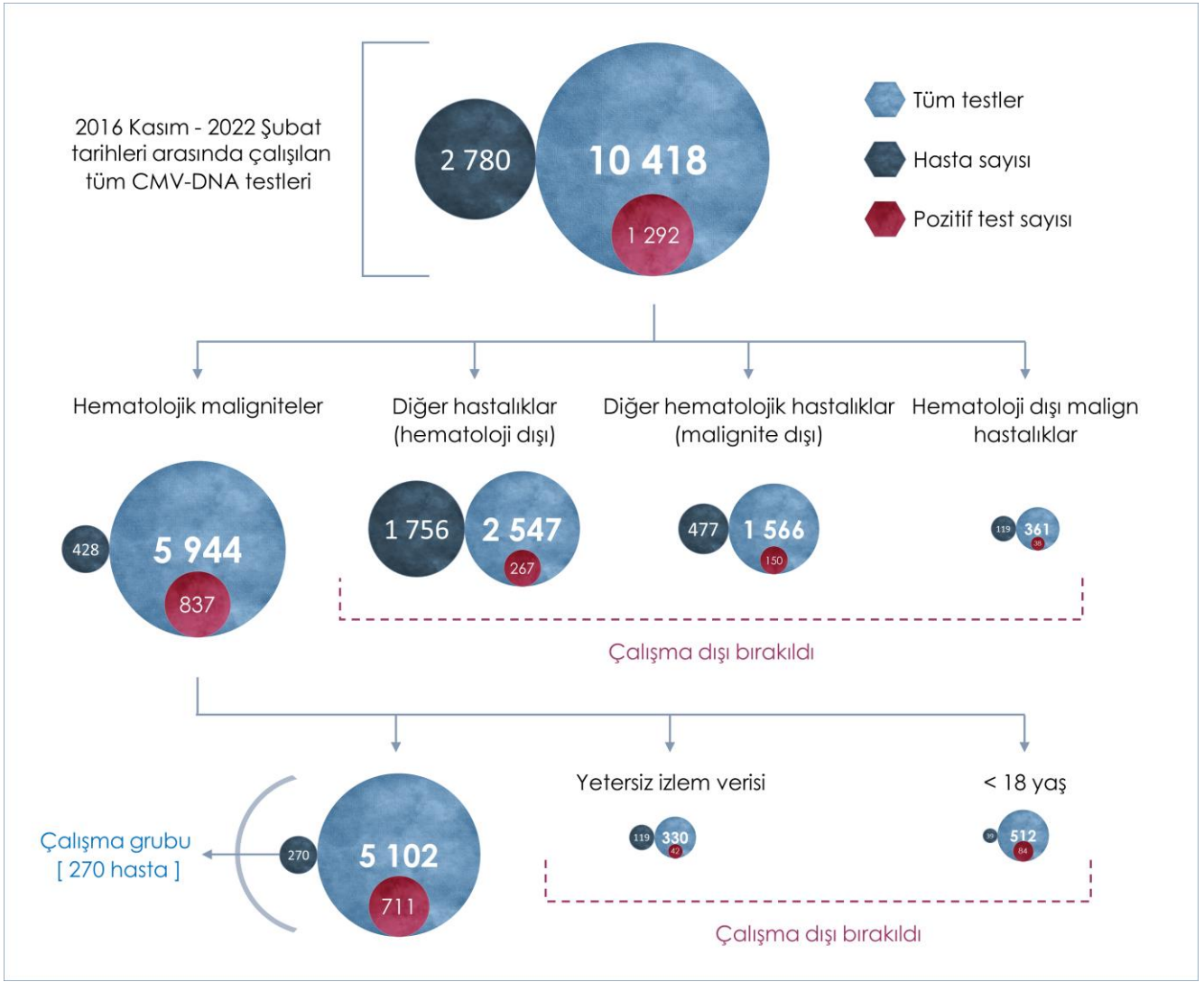
erişkin hastalardan izlem verilerine erişilebilen 270 hastayı kapsayan çalışma grubu oluşturuldu (Şekil 1). Bu hastaların; demografik verileri, CMV-DNA test sonuçları, CMV IgG ve IgM test sonuçları kaydedildi ve eşlik eden enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal ve viral) ile CMV-reaktivasyonu arasındaki olası ilişki incelendi.

Hematolojik malignitesi olup CMV-DNA test raporu bulunan, ancak hastane bilgi sistemindeki kayıtlarında eksiklik olan hastalar ile hastanemize sadece test yaptırmak için gelen, ancak takip ve tedavileri dış merkezlerde yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Raporlanmış CMV-DNA test sayısı iki ya da daha az olan hastalar bir izlem süresi oluşmadığı için çalışma grubuna ve risk analizlerine dahil edilmedi. On sekiz yaş altı hastalar etik kurul onayı kapsamında yer almadığı için çalışma dışı bırakıldı.

CMV-DNA test prosedürü

Çalışma boyunca sonuçlarını incelediğimiz testlerin tümü aynı laboratuvarında, aynı cihaz ile ve aynı test kiti kullanılarak çalışılmış ve sonuçlandırılmıştır. CMV-DNA varlığını incelemek için alınan tam kan örnekleri bir otomatize nükleik asit izolasyon robotu olan Anatolia Magnesia 2448 cihazı kullanılarak (Anatolia Geneworks, Türkiye) işleminden geçirildi. Elde edilen DNA örnekleri Bosphore® CMV Kantifikasyon Kiti (Anatolia Geneworks, Türkiye) ile Montania 4896 real-time PCR termal döngü cihazı (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanılarak amplifiye ve analiz edildi. Bosphore® CMV Kantifikasyon Kiti ile viral DNA polimeraz geninin bir bölümü çoğaltılırken amplifikasyon ürünlerini saptamak için FAM (6-*carboxy fluorescein*) floresans saptama filtresi kullanıldı. Kopya sayısı 60 kopya/ml ve üzeri olan örnekler pozitif kabul edildi. Test kiti nükleik asit izolasyonu ve PCR inhibisyonunu kontrol etmek için amplifikasyon verilerinin HEX (*hexachloro-fluorescein*) filtresi ile görüntülendiği bir internal kontrol içermektedir.

Ön çalışma verilerine dayanarak çalışma grubunun tamamına yakınının CMV-IgG pozitif hastalardan oluştuğu öngörülerek, CMV-DNA pozitifliği saptanan ve izlem verilerine göre CMV enfeksiyonu olarak değerlendirilen hastalar (çok düşük olasılıklı primer enfeksiyonlar göz ardı edilerek) CMV reaktivasyonu olarak tanımlandı.



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar: Hastalık gruplarına göre raporlanan tüm test sayıları ve pozitif test sonuçlarının detaylı görünümü.

Diğer enfeksiyonların tanımlanması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar için, CMV reaktivasyon periyodu ile uyumlu olarak, hastane kayıt sisteminde yer alan ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı rutin tanı prosedürleri ile tanımlanan bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların varlığı araştırıldı ve veriler karşılaştırmalı analizler için kaydedildi. Fungal pnömoni tanımlaması galaktomannan testi, radyolojik görüntüleme verileri ve klinik muayene bulgularının birlikte değerlendirildiği hasta dosyalarından elde edildi.

Hastaların takip sürecinde CMV reaktivasyonu olup olmadığına bakılmaksızın, hematolojik maligniteli hastalarda CMV dışı patojenler ile gelişen enfeksiyonlar eşlik eden enfeksiyon olarak tanımlandı. Enfeksiyonlar bakteriyel, fungal ve

viral etkenler olarak kategorize edildi ve her bir mikroorganizma grubu enfeksiyonun etkilediği sisteme göre alt kategorilerde gruplandırıldı.

İstatistiksel analizler

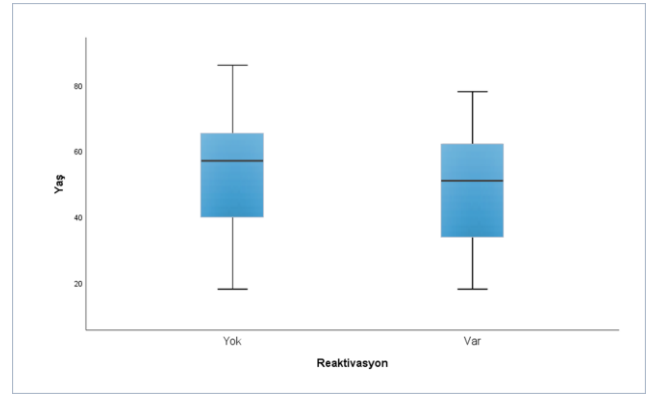
Çalışmada ilk olarak frekans, ortalama ve standart sapma gibi temel istatistiksel değerler hesaplandı. Çalışmada verilerinin ileri istatistiksel hesaplamaları SPSS 20.0 (*Statistical Package For Social Sciences 20.0 for Windows, SPSS Inc.*) yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında hesaplandı ve anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tüm hücreler için beklenen sıklık değerleri 5'e eşit veya 5'ten büyükse *Pearson Chi-Square* testi ile, en az bir hücre için beklenen değer 5'ten küçükse *Fisher Exact Probability Test* yöntemi kullanılarak yapıldı.

Çalışma grubunda hastaların yaşları normal dağılıma uyduğu için yaş ve reaktivasyon arasındaki ilişki parametrik bir test olan "independent samples test" ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışma grubu 175 (%64.8) erkek ve 95 (%35.2) kadın olmak üzere toplam 270 hastayı içeriyordu; yaş aralığı 18-86 (ortanca-medyan 55) ve yaş ortalaması 50.98 (± 17.6) idi. Hematolojik maligniteli erişkin hastaların %35.9'unda (97/270) CMV reaktivasyonu geliştiği bulundu.

Reaktivasyon oranları erkek ve kadınlarda sırasıyla %36.6 (64/175) ve %34.7 (33/95) idi, ($p=0.764$). CMV reaktivasyon oranı yaşı daha düşük olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.013$) (Şekil 2). Hastaların yaklaşık yarısı için CMV serolojisi çalışıldığı ve IgG ve IgM seropozitifliğinin sırasıyla %99.3 (135/136) ve %17.4 (24/138) olduğu bulundu. Çalışma döneminde (2016 Kasım-2022 Şubat) hastanemizde erişkin yaş grubunda çalışılan tüm CMV serolojisi testleri incelendiğinde ise IgG ve IgM seropozitifliği sırasıyla %98.1 (8 423/8 587) ve %2.9 (451/15 627) idi.



Şekil 2. CMV reaktivasyonu olmayan ve reaktivasyon gelişen hastaların yaş dağılımları.

Hematolojik maligniteli hastaların %57'sinde (154/270) en az bir eşlik eden enfeksiyon (ko-enfeksiyon) varlığı saptandı. Etken gruplarına göre enfeksiyonların dağılımı; 99 (%36.7) hastada bakteriyel (Tablo 1), 58 (%21.5) hastada viral (Tablo 2) ve 50 (%18.5) hastada fungal (Tablo 2) enfeksiyonlar şeklinde idi (36 hastada 2 farklı gruptan ve 8 hastada aynı anda hem bakteriyel hem de fungal ve viral etkenler olmak üzere 3 farklı gruptan olmak üzere toplam 44 hastada çoklu etkenlerle enfeksiyonlar vardı).

Tablo 1. Hematolojik maligniteli hastalarda görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinin dağılımı.

Bakteriyel enfeksiyonlar (99 hasta, 139 enfeksiyon etkeni)			
Kan dolaşımı enfeksiyonları (84 hastada, 108 bakteriyemi etkeni)	<i>Escherichia coli</i>	31	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	
	<i>Staphylococcus hominis</i>	10	
	<i>Klebsiella sp.</i>	8	
	<i>Enterococcus sp.</i>	7	
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	
	<i>Ralstonia pickettii</i>	5	
	<i>Acinetobacter sp.</i>	3	
	<i>Pseudomonas sp.</i> (n=2), <i>Sphingomonas paucimobilis</i> (n=2), <i>Staphylococcus aureus</i> (n=2), <i>Streptococcus oralis</i> (n=2)	8	
	<i>Aeromonas veronii</i> (n=1), <i>Campylobacter jejuni</i> (n=1), <i>Chryseobacterium sp.</i> (n=1), <i>Corynebacterium jeikeium</i> (n=1), <i>Streptococcus sanguinis</i> (n=1)	5	
	Üriner sistem enfeksiyonları	<i>E. coli</i>	13
		<i>Enterococcus sp.</i>	6
<i>Klebsiella sp.</i>		1	
<i>S. aureus</i>		1	
Diğer enfeksiyonlar	<i>S. aureus</i> (pnömoni n=1, apse n=1, boğaz kültürü n=1)	3	
	<i>Enterococcus sp.</i> (solunum yolu enfeksiyonu)	3	
	<i>E. coli</i> (solunum yolu enfeksiyonu)	1	
	<i>Klebsiella sp.</i> (solunum yolu enfeksiyonu)	1	
	<i>S. hominis</i> (kateter enfeksiyonu)	1	
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> (kemik iliği kültürü)	1		

Not: Aynı hastada görülen çoklu etkenler tabloda ayrı satırlarda görülmektedir.

Bakteriyemi atağı saptanan 84 (%31.1) hastada, 108 farklı etken tanımlanırken en sık saptanan etken %28.7 oranı ile *Escherichia coli* olarak belirlendi. Tüm bakteriyemi ataklarının yarısında (54/108) gram negatif bakteriler, kalan yarısında ise gram pozitif bakteriler etkendi.

Bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0.003) bir ilişki olduğu bulundu (Tablo 3). *E. coli* aynı zamanda üriner sistem enfeksiyonu (%61.9) etkenleri arasında en sık karşılaşılan bakteri türü idi.

Tablo 2. Hematolojik maligniteli hastalarda görülen viral ve fungal enfeksiyonların dağılımı.

Viral enfeksiyonlar (58 hasta, 63 enfeksiyon etkeni)		
	Hepatit B virusu (anti-HBc IgG seropozitifliği)	30
	COVID-19 (<i>Coronavirus Disease-2019</i>)	14
	Herpes simpleks virus	11
	Herpes zoster	4
	BK virus	3
	Parvovirus B19	1
Fungal enfeksiyonlar (50 hasta, 56 enfeksiyon etkeni)		
Pnömoni ve diğer solunum yolu enfeksiyonları	<i>Aspergillus</i> sp.	23
	Fungal pnömoni (etken tanımlanmamış)	9
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (pnömoni)	1
	<i>Candida albicans</i> (n=1), <i>Candida glabrata</i> (n=1), <i>Candida krusei</i> (n=1)	3
Fungemi	<i>Candida</i> sp.	6
Diğer fungal enfeksiyonlar	<i>Candida</i> sp. (stomatit)	9
	Mukormikoz (paranasal-oral)	3
	<i>C. albicans</i> (yara enfeksiyonu n=1, üriner sistem enfeksiyonu n=1)	2
Not: Aynı hastada görülen çoklu etkenler tabloda ayrı satırlarda görülmektedir.		

Tablo 3. CMV reaktivasyonu ve eşlik eden enfeksiyonların karşılaştırmalı analizi.

Eşlik eden enfeksiyonlar	Reaktivasyon		Toplam n (%*)	p**
	Yok	Var		
Fungal pnömoni	16	17	33 (%12.2)	0.046
Diğer fungal enfeksiyonlar	9	8	17 (%6.3)	0.322
Bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu	43	41	84 (%31.1)	0.003
Diğer bakteriyel enfeksiyonlar	19	10	29 (%10.7)	0.862
Anti-HBc IgG seropozitifliği	24	6	30 (%11.1)	0.054
COVID-19 (<i>Coronavirus Disease-2019</i>)	9	5	14 (%5.2)	1.0
Diğer viral enfeksiyonlar (herpes simpleks virus, herpes zoster, BK virus, parvovirus B19)	8	11	19 (%7.0)	0.038
Çalışma grubu	173 (%64.1)	97 (%35.9)	270 (%100)	
*Tüm çalışma grubu içerisindeki yüzdesel oranı. **Chi-square test, çalışma grubu ile karşılaştırma.				

Hastaların 50'sinde (%18.5) 56 enfeksiyon etkeni ile fungal enfeksiyon geliştiği bulundu. Fungal enfeksiyonlar arasında *Aspergillus* spp. pnömonisi ve kandida ilişkili enfeksiyonlar en sık görülen enfeksiyonlardı (Tablo 2). Fungal pnömoni ve CMV reaktivasyonu görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

olduğu belirlendi (p=0.046) (Tablo 3). Viral enfeksiyon etkenleri için anti-HBc IgG seropozitifliği ve COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) enfeksiyonları ile CMV reaktivasyonu arasında bir ilişki bulunmazken, diğer viral enfeksiyonlar olarak gruplandırılan "herpes simpleks virus, herpes zoster, BK virus ve

parvovirus B19" gibi immün yetmezlikli hastalarda reaktive olan DNA virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların varlığı ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p=0.038$) (Tablo 3). Anti-HBc IgG seropozitif 30 hastanın 27'si (%90) entekavir veya tenofovir ile profilaksi/televi altında idi. COVID-19 enfeksiyonu olan 56 ve 62 yaşlarındaki iki erkek hastada klinik seyir ölümlerle sonuçlandı. Aynı zamanda CMV reaktivasyonu gelişen bu iki hastada, CMV ve COVID-19 dışında eşlik eden diğer herhangi bir enfeksiyon raporlanmamıştı.

Tartışma

Hematolojik malignitesi olan hastalarda az sayıda çalışmada eşlik eden diğer enfeksiyonların varlığının CMV reaktivasyonu ile ilişkisine dair veriler sunulmuştur. Çalışmamızda hastaların 154'ünde (%57) en az bir CMV dışı etkenin dahil olduğu ko-enfeksiyon varlığı bulundu. Yatış epizotlarına göre değerlendirme yapılan ve ko-enfeksiyon varlığının bağımsız bir risk faktörü olarak saptandığı bir çalışmada [14], 180 yatış epizodunun 149'unda (%82.5) ko-enfeksiyon geliştiği raporlanmış, ancak bu çalışmada enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ile ilgili detaylı veriler sunulmamıştır.

Ko-enfeksiyonları etken ve etkilenen sisteme göre kategorize ederek incelediğimiz bu çalışmada "bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları" ve immün sistem baskılanmasının göstergeleri olan "fungal pnömoni" ve "CMV dışı viral reaktivasyonların" CMV reaktivasyonu ile birlikteliğinin anlamlı derecelerde daha yüksek olduğu bulundu.

Güney Kore'de (Seul) yürütölen bir çalışmada [15], bir yıl boyunca 334 hastada toplam 380 KDE epizodu tanımlanmış, izolatların 242'si (%54.8) gram-negatif bakteriler olarak belirlenmiştir. En sık izole edilen gram-negatif izolatlar sırasıyla *E. coli* (107; %24.2), *Klebsiella* spp. (72; %16.3), ve *Pseudomonas* spp. (21; %4.8) olarak bildirilmiştir. En sık tanımlanan gram-pozitif bakteriler ise sırasıyla *Enterococcus* spp. (72; %16.3), viridans streptokoklar (54; %12.2), koagölaz negatif stafilokoklar (24; %5.4) ve *Corynebacterium* spp. (22; %5.0) olarak belirlenmiştir. Türkiye'de (İstanbul) yürütölen bir çalışmada 126 hastada 282 febril atak geliştiği, bu atakların 66'sının (%23) bakteriyemi atağı ve

24'ünün (%8) fungemi atağı olduğu kaydedilmiştir, sırasıyla 48 (%38) ve 18 (%14) hastada olmak üzere [7]. Aynı çalışmada bakteriyemi etkeni olarak en sık saptanan tür *E. coli* (17/66; %25.8) olarak belirlenirken, tüm bakteriyemi ataklarının %74'ünde ($n=49$) ise gram negatif bakterilerin etken olduğu bildirilmiştir [7]. Çalışmamızda bakteriyemi atağı saptanan 84 (%31.1) hastada, 108 farklı etken tanımlanırken en sık saptanan etken %28.7 oranı ile *E. coli* idi. Tüm bakteriyemi ataklarının yarısında (54/108) gram negatif bakteriler, kalan yarısında ise gram pozitif bakteriler etkendi. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak cilt florasında yaygın olarak bulunan *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus hominis* bakteriyemilerinin yüksek oranlarda olması muhtemelen katater ilişkili izolatları da içerdiği için, çoğu çalışmada baskın türler olan gram negatif bakterilerin oranının düşük kalmasına neden olmuş olabilir. Bununla beraber diğer çalışmalarda CMV reaktivasyonu ile bakteriyemi arasında bir ilişkiye yer verilmemiştir.

Yukarıda değinilen çalışmada (İstanbul) [7], fungemi ataklarında en sık saptanan etken kandida türleri olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde KDE etkeni olarak saptanan 6 epizodun tamamında kandida türleri etken idi. Bununla beraber, KDE ile birlikte diğer sistemleri de dahil ettiğimiz çalışmamızda kandida türleri solunum yolu ($n=3$), üriner sistem ($n=1$), yara yeri ($n=1$) ve stomatit ($n=9$) etkeni olarak da belirlendi. Çalışmamızda fungal etkenlerin başlıca solunum sistemini etkilediği ve *Aspergillus* spp. ilişkili pnömoninin öne çıkan fırsatçı fungal enfeksiyon olarak dikkat çektiği göröldü. Üç hastada ise paranazal-oral mukormikoz enfeksiyonu geliştiği belirlendi.

Hematolojik maligniteli hastalarda reaktive latent viral enfeksiyon etkenleri olarak CMV ve ayrıca herpes simpleks virus, varicella zoster virus, human herpesvirus-6 dahil olmak üzere *Herpesviridae* ailesi üyeleri immün baskılanmanın bir sonucu olarak bu hasta grubunda sık karşılaşılan önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak bildirilmektedir [6]. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, CMV-dışı viral reaktivasyonlar (herpes simpleks virus, herpes zoster, BK virus ve parvovirus B19) ile CMV

reaktivasyonu birlikteliğini incelediğimiz bu çalışmada, ilgili enfeksiyonların CMV reaktivasyon grubunda anlamlı oranda ($p=0.038$) daha sık görüldüğünü belirledik. Bu birliktelik, ilgili hasta grubunda viral reaktivasyona neden olan koşulların benzer olması ile ilişkili olabileceği gibi, CMV reaktivasyonunun getirdiği ek baskılar ile de ilişkili olabilir.

Çeşitli çalışmalarda hematolojik maligniteli hastalarda CMV reaktivasyonu ile anti-HBc IgG pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. İtalya'da yürütülen 2012 tarihli bir çalışmada otolog kök hücre nakli (OKHN) hastalarında transplantasyon öncesi anti-HBc IgG seropozitifliğinin CMV enfeksiyonu gelişmesi için bağımsız bir prediktif risk faktörü olduğu gösterilmiştir [16]. Ürdün'de yürütülen bir çalışmada ise OKHN alan 210 lenfoma ve multiple miyeloma hastasında nakil öncesi anti-HBc IgG seropozitifliği %15.7 olarak tespit edilmiş ve anti-HBc IgG seropozitifliği ile CMV reaktivasyon riski arasında bir ilişki bulunmamıştır [17]. Bizim çalışmamızda anti-HBc IgG seropozitifliği (tüm çalışma grubunda 30 hasta; %11.1) ile CMV

reaktivasyonu arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, hasta verileri detaylı olarak incelendiğinde anti-HBc IgG pozitif hastaların neredeyse tamamının profilaktik antiviral tedavi (entekavir ve tenofovir) aldığı görülmüştür.

COVID-19 salgın dönemini kapsayan bu çalışma periyodunda 14 hastada COVID-19 enfeksiyonu geliştiği ve iki hastanın klinik seyrinin eşlik eden diğer herhangi bir enfeksiyon etkeni olmaksızın CMV/COVID-19 ko-enfeksiyonu ile ölümle sonuçlandığı belirlendi.

Sonuç

Çalışmamızda CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu, fungal pnömoni ve CMV dışı viral reaktivasyonun daha yüksek oranlarda görüldüğünü belirledik. Bununla beraber fırsatçı enfeksiyonların veya viral reaktivasyonların görülme sıklığını arttıran temel patolojilerin ve risk faktörlerinin aynı anda hem CMV reaktivasyonu hem de diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişimine neden olma durumunu kesin olarak ortaya koymak için prospektif klinik çalışma sonuçlarına gereksinim duyulmaktadır.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Ye L, Qian Y, Yu W, Guo G, Wang H, Xue X. Functional Profile of Human Cytomegalovirus Genes and Their Associated Diseases: A Review. *Front Microbiol* 2020; 11: 2104. [Crossref] [PubMed]
2. Şahiner F. Current Approaches in the Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus Infections and the Situation in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2020; 54(1): 171-90. [Crossref] [PubMed]
3. Alonso-Álvarez S, Colado E, Moro-García MA, Alonso-Arias R. Cytomegalovirus in Haematological Tumours. *Front Immunol* 2021; 12: 703256. [Crossref] [PubMed]
4. Şahiner F, Honca M, Çekmez Y, Kubar A, Honca T, Fidancı MK, et al. The role of maternal screening in diagnosing congenital cytomegalovirus infections in highly immune populations. *Ir J Med Sci* 2015; 184(2): 475-81. [Crossref] [PubMed]
5. Sahiner F, Cekmez F, Cetinkaya M, Kaya G, Kalaycı T, Gunes O, et al. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47(7): 465-71. [Crossref] [PubMed]
6. Piukovics K, Terhes G, Gurbity-Pálfi T, Bereczki Á, Rárosi F, Deák J, et al. Cytomegalovirus infection in

- patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol* 2017; 96(1): 125-31. [Crossref] [PubMed]
7. Gedik H, Simşek F, Kantürk A, Yildirmak T, Arica D, Aydın D, et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal - cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 743-52. [Crossref] [PubMed]
8. Spallone A, Hicklen RS, Kontoyiannis DP. Invasive Fungal Infections at Presentation of Untreated Hematologic Malignancies: Rare and Elusive. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(7): ofaa247. [Crossref] [PubMed]
9. Busca A. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Leuk Suppl* 2012; 1(Suppl 2): S24-5. [Crossref] [PubMed]
10. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 3: 24-40; quiz 40. [Crossref] [PubMed]
11. Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus

Infections. *Viruses* 2019; 12(1): 21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

12. Picarda G, Benedict CA. Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System. *J Immunol* 2018; 200(12): 3881-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

13. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19(12): 759-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

14. Güven ZT, DüNDAR T, Çelik S, Kaynar L. Kemoterapi Almış Hematolojik Maligniteli Hastalarda CMV PCR Takibinin Önemi. *LLM Dergi* 2019; 3(3): 60-6. [[Crossref](#)]

15. Choi H, Ahn H, Lee R, Cho SY, Lee DG. Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Diseases: Causative Organisms and Factors Associated with

Resistance. *Infect Chemother* 2022; 54(2): 340-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

16. Marchesi F, Giannotti F, Avvisati G, Petti MC, Pimpinelli F, Paba P, et al. The potential role of pre-transplant HBCIgG seropositivity as predictor of clinically relevant cytomegalovirus infection in patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a study from the Rome Transplant Network. *Am J Hematol* 2012; 87(2): 213-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

17. Al-Rawi O, Abdel-Rahman F, Al-Najjar R, Abu-Jazar H, Salam M, Saad M. Cytomegalovirus Reactivation in Adult Recipients of Autologous Stem Cell Transplantation: a Single Center Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015; 7(1): e2015049. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]