



BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMAMIŞ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ HASTALARINDA CMV REAKTİVASYONUNUN İZLEMİ

DR. HACER CEYLAN ÇİMENDAĞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
sayı 2019.KB.SAG.059 ile desteklenmiştir

GENEL BİLGİLER

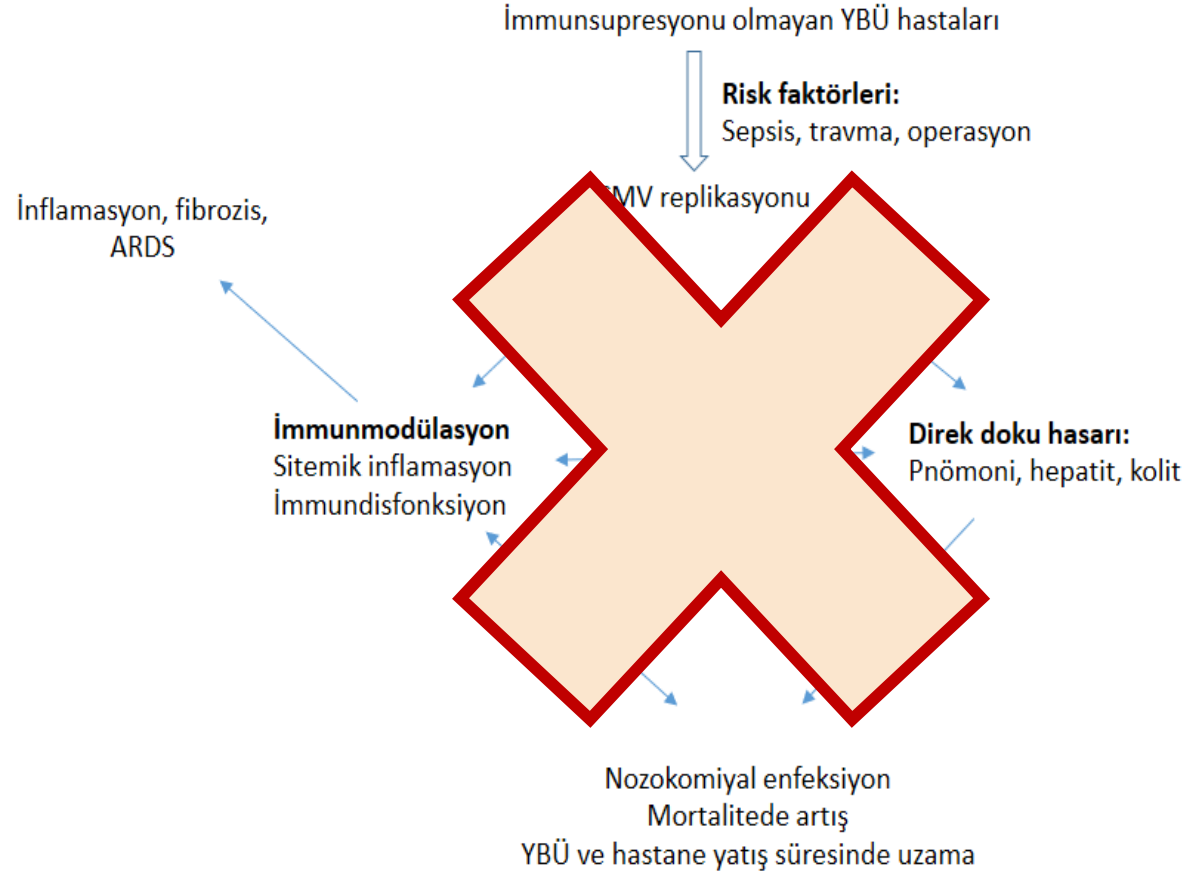
İmmüsuprese olmayan bireyde reaktivasyon

- ✓ Sepsis, septik şok¹⁻⁴
- ✓ Kortikosteroid veya katekolamin kullanımı⁵
- ✓ Kan ürünlerinin transfüzyonu⁶
- ✓ Travma, majör cerrahi ve anestezi⁷

- Heininger ve ark.ları %40,7¹
- Kutza ve ark.ları %45²
- Von Muller ve ark.ları % 32³
- Kalil ve ark.ları %36 reaktivasyon oranları⁴

GENEL BİLGİLER

**İmmünespresyonu olmayan
yoğun bakım ünitesi
hastalarında klinik**



AMAÇ

İmmünsüpresyonu olmayan yoğun bakım ünitesi hastalarında

- ✓ Reaktivasyon sıklığını göstermek
- ✓ Riskli hasta gruplarını belirlemek
- ✓ CMV reaktivasyonunun
 - Mekanik ventilasyon süresi
 - Yoğun bakım ünitesi ve hastanede yatış süresi
 - Sekonder enfeksiyon riski
 - Sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek

GEREÇ VE YÖNTEM

- ✓ DEÜTF Dahili Bilimler ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi
- ✓ Örneklem büyüklüğü:
 - DEÜTF Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı danışmanlığı alınarak
 - OpenEpi programı ile hesaplandı



GEREÇ VE YÖNTEM

Dahil edilme kriterleri:

- ✓ >18 yaş
- ✓ İmmüsupresyonu olmayan
- ✓ CMV IgG pozitif
- ✓ YBÜ'nde ≥ 7 gün kalanlar

Dışlama kriterleri:

- ✓ Beklenen sağkalım < 72 saat
- ✓ SOT ve KİT
- ✓ Primer immünyetmezlik
- ✓ HIV
- ✓ Nötropeni
- ✓ Son 6 ay içinde immüsupresif tedavi

GEREÇ VE YÖNTEM

- ✓ Demografik özellikler
- ✓ Yoğun bakım ünitesi yatırılma nedeni
- ✓ Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skoru⁸
- ✓ Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)⁹
- ✓ Enfeksiyon kaynağı, sepsis varlığı¹⁰
- ✓ Klinik ve laboratuvar verileri

GEREÇ VE YÖNTEM

- ✓ Mekanik ventilasyon süresi
- ✓ Yoğun bakım ünitesi ve hastanede yatış süresi
- ✓ YBÜ yatışı sonrası gelişen bakteriyel ve fungal enfeksiyon
- ✓ Mortalite *

Olgu Rapor/Veri Kayıt Formuna kaydedildi

*Takip sırasında mortalite: YBÜ takibimiz sırasındaki ölen hastalar

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

GEREÇ VE YÖNTEM

- ELISA yöntemi ile CMV IgG antikorlarının saptanması
YBÜ yatışında ilk 24 saatte

Abbot Architect İ2000SR İmmunoassay Analyzer cihazı

Abbot Architect CMV IgG Reagent kiti



GEREÇ VE YÖNTEM

➤ CMV PZR

0,3, 7, 14, 21 ve 28. günlerde

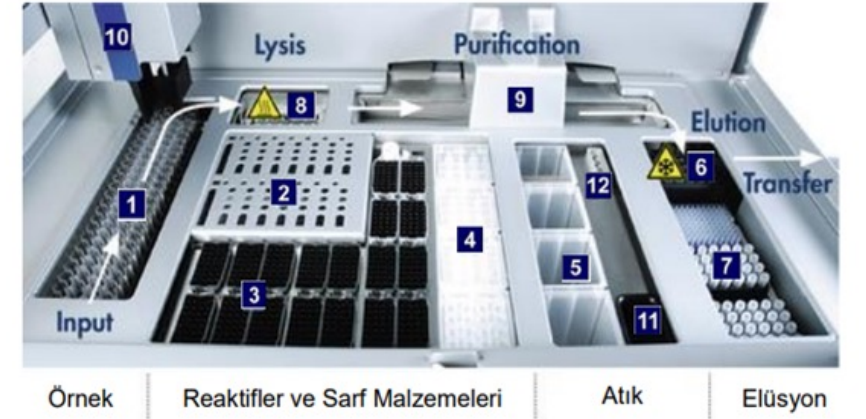
YBÜ taburculuğuna veya ölümüne kadar kan örneği

Qiasymphony SP ekstraksiyon cihazı

Qiasymphony DSP Virus / Pathogen Midi Kit, (Qiagen)

Real-time PCR esasına dayalı çalışan Rotor-Gene Q cihazı

Plazma CMV DNA $>80 - 1 \times 10^8$ kopya/ml pozitif



BULGULAR

Hasta sayısı

- ✓ Ocak 2021– Ocak 2022
- ✓ DEÜTF Dahili Bilimler ve Anestezi Yoğun Bakım Üniteleri
- ✓ 202 hastada CMV Ig G analizi
 - 2 hasta seronegatif
 - 54 hasta YBÜ kalış süresi <7 gün

146 hastada CMV DNA analizi

BULGULAR

Test Sonuçlarının Deęerlendirilmesi

- ✓ Kiři baři 3-6, ortalama 4.17 örnekte CMV-DNA analizi
- ✓ **26 (%17,8)** hastada CMV-DNA düzeyi $>80 - 1 \times 10^8$ kopya/ml
- ✓ Reaktivasyon **$10 \pm 4,72$ günde**

BULGULAR

	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 (41,8)	
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

Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Giriş ve Takibindeki Veriler

	Reaktivasyon olan n=26 (%*)	Reaktivasyon olmayan n=120 (%*)	Toplam n=146 (%**)	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

BULGULAR

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 hastane yatış (gün)	3 (0-73)	1 (0-30)	1 (0-73)	0.034
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
PaO ₂ /FiO ₂ ^a	199 (101-400)	226 (90-500)	225 (90-500)	0.072

^aOrtanca (aralıklar)

^bOrtalama ± SD

BULGULAR

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
Bilürubin (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

^aOrtanca (aralıklar)

^bOrtalama ± SD

BULGULAR

CMV reaktivasyonu ile ilgili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	β	OR (95% CI)	p
Sepsis	1,058	2,88 (1,017-8,157)	0.046
APCHE 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

BULGULAR

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
Hastane 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

BULGULAR

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

SONUÇ

Reaktivasyon oranları:

Hasta popülasyonu	Toplam/ Reaktivasyon olan	Yüzde
Toplam	146/26	%17,8
Sepsis	84/20	%23,8
Septik şok	38/12	%31,5
COVID-19	40/10	%25
Cerrahi ve travma sonrası	35/4	%11,5

SONUÇ

➤ CMV reaktivasyonu açısından **risk faktörleri**

- ✓ YBÜ öncesi tedavi süresi
- ✓ YBÜ girişinde bakteriyel enfeksiyon varlığı, sepsis, septik şok , vazopresör kullanımı
- ✓ YBÜ girişinde yüksek APACHE II skorları

➤ **Sepsis 2.88** olasılık oranı ile en önemli risk faktörü

SONUÇ

- Reaktivasyon olan hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskinde artış
- Klinik sonuçlar ve CMV reaktivasyonu arasında ilişki yok
- CMV reaktivasyonu hastalık şiddeti ve immunsupresyon derecesini gösteren bir belirteç

TEŐEKKÜRLER.....



KAYNAKLAR

- 1-Heininger A. et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit. Care*, 2011. 15(2): p.R77
- 2-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
- 3-Von Müller L. et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg. Infect. Dis.*,2006. 12(10): p. 1517-22
- 4-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
- 5-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
- 6-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
- 7-Heininger A. et al. Disseminated fatal human cytomegalovirus disease after severe trauma. *Crit. Care*, 2000. 28(2): p.563-66
- 8-Knau W.A. et al., APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985. 13(10): p. 818-29
- 9-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
- 10-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