

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM
DALI



YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDE
BAKTERİ ÜREYEN İMMÜNKOMPETAN HASTALARDA CMV
REAKTİVASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Taylan ÖNDER

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Sevil ALKAN

Çanakkale, 2022

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM
DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDE
BAKTERİ ÜREYEN İMMÜNKOMPETAN HASTALARDA CMV
REAKTİVASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Taylan ÖNDER

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Sevil ALKAN

Bu tez, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2022-3870 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŐEKKÜR

Asistanlığımın son döneminde tanıştığım ancak bu kısa süre zarfında bile bilgilerinden ve tecrübelerinden bol miktarda faydalanma fırsatı bulduğum, tezimin her aŐamasında benden yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sevil ALKAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Metin OTKUN, Prof. Dr. Alper ŐENER ve Dr. Öğr. Üyesi IŐıl Deniz ALIRAVCI'ya

Tezimin hem planlama hem de yapım aŐamasında her türlü desteği sağlayan Prof. Dr. Alper AKŐALI'ya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda evimdeymiŐ gibi hissettiren ve dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma

Hem asistanlık hayatım boyunca hem de tezimin hazırlık aŐamasında göstermiŐ olduğu sonsuz destek ile birlikte çalıŐmaktan keyif duyduğum sevgili kıdemlim Uzm. Dr. Ebru DOĞAN'a

Hiç küçük kardeŐim olmadığı için hasret kaldığım ağabeylik duygusunu bana yaŐatan ancak aslında yaŐca benden büyük olan sayın asistan arkadaşlarım Dr. Safiye Bilge GŐL KAYTA ve Dr. Anıl AKŐA'ya, gerçekten ağabeyi olduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Servan VURUCU ve Dr. Cihan YÜKSEL'e

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim başta annem ve babam olmak üzere canım aileme,

AnlayıŐı, sabrı ve tecrübesi ile bana her konuda destek olan sevgili eŐim AyŐe ÖNDER'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vii
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Sitomegalovirüs (CMV).....	4
2.1.1 Virüsün Yapısı.....	4
2.1.2 Virüsün Replikasyonu.....	5
2.1.3 Virüsün Konaktaki Persistansı.....	6
2.1.4 İmmün Yanıt.....	7
2.1.5 Epidemiyoloji.....	9
2.1.6 Klinik Sunumlar.....	10
2.1.7 Tanı.....	11
2.1.8 Tedavi ve Korunma.....	14
2.2 Sepsis.....	15
2.2.1 Tanı.....	15
2.2.2 Sepsiste İmmün Yanıt.....	17
2.3 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP).....	19
2.3.1 Tanı.....	19
2.3.2 Akut Bakteriyel Pnömonide İmmün Yanıt.....	22
2.4 <i>Acinetobacter baumannii</i>	25
2.4.1 Mikrobiyolojik Özellikler.....	25
2.4.2 <i>Acinetobacter baumannii</i> Enfeksiyonunda İmmün Yanıt.....	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1 Araştırma Bölgesi ve Tipi.....	28

3.2 Araştırma Popölasyonu.....	28
3.3 Hasta Seçim Kriterleri.....	28
3.3.1 Dahil Edilme Kriterleri.....	28
3.3.2 Dışlama Kriterleri.....	29
3.4 Araştırmanın Uygulanışı.....	29
3.4.1 Real-time PCR.....	30
3.5 İstatistiksel Analiz.....	31
3.6 İzin ve Onamlar.....	31
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIşMA.....	39
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	45

ÖZET

Amaç: İmmünsüpresif hastalarda Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu görüldüğü ve bu durumun olumsuz klinik sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. İmmünkompetan hastalarda ise immünsüpresif hastalara kıyasla CMV reaktivasyonu ile alakalı daha az veri bulunmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen, alt solunum yolu örneklerinde bakteri üremesi olan, immünkompetan kritik hastalarda CMV reaktivasyonu varlığını ve reaktivasyonun hastanede yatış günü, ventilatör günü ve mortalite gibi parametrelerle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 01.05.2019 ve 31.03.2020 tarihleri arasında hastanemizde karışık YBÜ'de takip edilen, en az 48 saattir mekanik ventilatör desteği alan, *A. baumannii* ile ilişkili solunum yolu kolonizasyonu veya ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ön tanısı olan CMV IgG pozitif immünkompetan hastalar dahil edildi. Serum ve endotrakeal aspirat (ETA) örneklerinde Real-time PCR yöntemi ile CMV reaktivasyonu varlığı araştırıldı. Hastalar VİP ve sepsis tablosunda olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında CMV reaktivasyon oranları ve CMV DNA kopya sayıları karşılaştırıldı. $P<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 22'si (%64,7) erkek, 12'si (%35,3) kadın olan, $72,2\pm 10,4$ (en az 48 – en çok 91) yaş ortalamasına sahip 34 hasta dahil edildi. 27 hastada CMV reaktivasyonu görüldü (%79,4). VİP ve sepsis tablosunda olan hastalarda olmayanlara kıyasla CMV DNA kopya sayısı 5,8 kat fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,717$). Serumda CMV reaktivasyonu saptanan hastalarda hem hastanede yatış günü hem de ventilatör günü daha fazla bulundu ($p=0,047$, $0,036$). CMV reaktivasyonu ile mortalite arasında ilişki saptanmadı ($p=0,774$).

Sonuç: Çalışmamızda YBÜ'de alt solunum yolu örneklerinde bakteri üreyen immünkompetan hastalarda CMV reaktivasyon oranı %79,4 olarak saptandı ve bu oranın ulaşılabildiği kadarıyla literatürdeki en yüksek ikinci reaktivasyon oranı olduğu görüldü. Ayrıca bu reaktivasyonun uzamış hastane yatışı ve uzamış mekanik ventilatör süresi gibi olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğu görüldü. CMV reaktivasyonunu artıran faktörlerin ve reaktivasyonun yarattığı klinik sonuçların incelendiği büyük örneklem hacmine sahip çok merkezli gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sayesinde YBÜ'de takip edilen hastalar arasında kimlerin yüksek CMV enfeksiyonu riskine sahip olduğu aydınlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: immünkompetan, kritik hastalık, reaktivasyon, sitomegalovirüs, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Objective: It is known that cytomegalovirus (CMV) reactivation is seen in immunosuppressive patients and this situation causes adverse clinical outcomes. There is less data on CMV reactivation in immunocompetent patients compared to immunosuppressed patients. In this study, we aimed to investigate CMV reactivation in immunocompetent critically ill patients with bacterial growth in lower respiratory tract samples followed in the intensive care unit (ICU) in our hospital, and to investigate the relationship of reactivation with outcomes such as length of stay (LOS), duration of mechanical ventilation, and mortality.

Method: CMV IgG positive immunocompetent patients followed in our mixed ICU between 01.05.2019 and 31.03.2020, mechanically ventilated for at least 48 hours, respiratory tract colonization with *A. baumannii* or a preliminary diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) was included in the study. CMV reactivation was investigated by Real-time PCR method in serum and endotracheal aspirate (ETA) samples. The patients were divided into two groups as those with VAP and sepsis and those without. CMV reactivation rates and CMV DNA levels were compared between the groups. $P < 0.05$ was accepted as statistical significance.

Results: 34 patients, 22 (64.7%) male and 12 (35.3%) female, with a mean age of 72.2 ± 10.4 (minimum 48 – maximum 91) were included in the study. CMV reactivation was seen in 27 patients (79.4%). CMV DNA level was 5.8 times higher in patients with VAP and sepsis compared to patients without, but this difference was not statistically significant ($p = 0.717$). Both LOS and duration of mechanical ventilation were higher in patients with CMV reactivation in the serum ($p = 0.047$, 0.036). There was no relationship between CMV reactivation and mortality ($p = 0.774$).

Conclusion: In our study, the rate of CMV reactivation in immunocompetent patients with bacterial growth in lower respiratory tract samples in the ICU was 79.4%, and this rate was the second highest reactivation rate in the literature as far as could be reached. In addition, this reactivation was associated with adverse clinical outcomes such as prolonged hospitalization and prolonged mechanical ventilation. There is a need for multicenter observational studies with large sample sizes to examine the factors that increase CMV reactivation and the clinical consequences of reactivation. These studies will elucidate who among the patients followed in the ICU has a high risk of CMV infection.

Keywords: critical illness, cytomegalovirus, immunocompetent, intensive care unit, reactivation

KISALTMALAR ve SİMGELER

HHV-5:	İnsan Herpes Virüs 5
CMV:	Sitomegalovirüs
NK:	Natural Killer
AIDS:	Kazanılmış immünyetmezlik sendromu
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment
APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
bp:	Baz çifti
HSV:	Herpes Simpleks Virüs
UV:	Ultraviyole
PAMP:	Pathogen-associated molecular pattern
DAMP:	Damage-associated molecular pattern
PRR:	Pattern recognition receptor
ADCC:	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
MHC:	Major Histocompatibility Complex
APC:	Antigen-presenting cell
NF-κB:	Nükleer faktör kappa B
HLA-E:	Human leukocyte antigen E
SOT:	Solid organ transplantasyonu
KİT:	Kemik iliği transplantasyonu
SSS:	Santral sinir sistemi
NAAT:	Nükleik asit amplifikasyon testleri

qPCR:	Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
RT-PCR:	Real time-PCR
EIA:	Enzim immün assay
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
PMNL:	Polimorf nüveli lökosit
IVIG:	İntravenöz immünglobülin
CMV-IG:	CMV hiperimmünglobülin
GKS:	Glasgow Koma Skalası
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü alfa
NET:	Neutrophil extracellular traps
DİK:	Dissemine intravasküler koagülasyon
ROS:	Reaktif oksijen molekülleri
LPS:	Lipopolisakkarit
IFN-γ:	İnterferon gama
Treg:	Regülatör T lenfosit
VİP:	Ventilatör ilişkili Pnömoni
CPIS:	Klinik pulmoner enfeksiyon skoru
CDC:	Centers for Disease Control
BAL:	Bronkoalveolar lavaj
SP:	Sürfaktan proteini
BALT:	Bronş ilişkili lenfoid doku
GM-CSF:	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
IgA:	İmmünglobülin A
TLR:	Toll-like receptor

ÇOMÜ:	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
HIV:	Human immunodeficiency virüs
CRP:	C-reaktif protein
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
RGQ:	Rotor-Gene Q



TABLolar ve ŞEKİLLER

Tablo 2.1 CMV Sendromu Tanı Kriterleri

Tablo 2.2 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)

Tablo 2.3 CDC ventilatör ilişkili pnömoni tanımları

Tablo 2.4 Pulmoner defans mekanizmaları

Tablo 4.1 Hastaların genel özellikleri

Tablo 4.2 Gruplar arası CMV reaktivasyon durumları

Tablo 4.3 ETA CMV reaktivasyonu ile klinik verilerin karşılaştırılması

Tablo 4.4 Serum CMV reaktivasyonu ile klinik verilerin karşılaştırılması

Şekil 2.1 CMV virion yapısı

Şekil 2.2 Baykuş gözü inklüzyon cisimcikleri

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan Herpes Virüs 5 (HHV-5) olarak da bilinen Sitomegalovirüs (CMV), Herpesviridae ailesi *Betaherpesvirinae* alt ailesine mensup bir Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) virüsüdür. Enfekte ettiği hücrelerde büyümeye neden olduğu için (cyto = hücre, mega = büyük) bu şekilde isimlendirilmiştir. CMV, bilinen en büyük ve en kompleks yapıli Herpes virüstür (1,2).

Sitomegalovirüs insanlarda tüm dünyada yaygın olarak enfeksiyona neden olmaktadır. Enfeksiyon mevsimsel dağılım paterni göstermemekte olup her yaşta görülebilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitivite oranı %50-60, gelişmekte olan toplumlarda ise %90-100 olarak bildirilmiştir (3).

Virüs; tükürük, semen, idrar, gözyaşı, dışkı, servikovajinal sekresyonlar, anne sütü, kan gibi birçok vücut sıvısında bulunabilmektedir ve enfekte kişiler ile yakın temas başta olmak üzere, cinsel temas, kan transfüzyonu, transplantasyon, emzirme gibi farklı yollarla bulaş bildirilmiştir. Gebelikte meydana gelen enfeksiyon sırasında anneden fetüse vertikal geçiş ile de bulaşabilmektedir. İnkübasyon süresi ortalama 4-12 hafta olarak bildirilmiştir (4).

Sitomegalovirüs diğer Herpesvirüslerde olduğu gibi bir kere enfeksiyona neden olduktan sonra latent olarak ömür boyu konak hücrede kalmaktadır. Virüs CD34⁺ ve CD14⁺ myeloid mononükleer hücrelerde latent olarak kalabilmekte olup bu hücrelerin kemik iliğinden göçü ve doku makrofajlarına dönüşmesi ile vücuda yayılmaktadır (5,6).

İnterferon yanıtı, aktive makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelere [natural killer, (NK)] bağıli doğal immün yanıt ile CMV-spesifik CD4⁺/CD8⁺ T-lenfositlere bağıli adaptif immün yanıt vastasıyla CMV'ye bağıli latent enfeksiyon kontrol

altında tutulmaktadır ve klinik önemi olan viral reaktivasyonların oluşması engellenmektedir (7).

1960'lı yıllara kadar CMV'nin erişkinlerde sadece enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olduğu düşünölmekteydi. Meydana gelen bilimsel gelişmeler sonrasında CMV'nin solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu, kazanılmış immünyetmezlik sendromu (AIDS) gibi bilhassa CMV-spesifik CD8⁺ T-lenfositler'in sayı ve fonksiyonunu azaltacak immünsüpresif durumlarda reaktive olmasına bağlı gastrointestinal hastalık, pnömoni, hepatit, retinit, ensefalit ve greft reddi gibi tablolara neden olabileceği saptanmıştır. 1960'lı yıllarda meydana gelen bu bilimsel değişime benzer şekilde yakın tarihte CMV'nin immünkompetan kişilerde de enfeksiyöz mononükleoz dışında önemli klinik tablolara neden olabileceği ortaya çıkmaya başlamıştır. Literatürde immünkompetan bireylerde CMV enfeksiyonunun kronik enflamasyon, koroner arter hastalığı, enflamatuar bağırsak hastalığı alevlenmeleri, immün yaşlanma, multipl skleroz ve kanserler gibi tablolar ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (8). Benzer şekilde yine immünkompetan durumda olan özellikle de sepsisi olan kritik hastalarda CMV reaktivasyonu olabileceği ve bu durumun hastane yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, hastalık şiddeti ve mortalite üzerine olumsuz etkili olduğu saptanmıştır (9–11). Bu çalışmada mevcut literatür bilgileri ışığında hastanemizde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan alt solunum yolu örneklerinde bakteri üremesi olan immünkompetan kritik hastalarda CMV reaktivasyonu varlığını araştırmak amaçlandı.

Bu çalışma ile; alt solunum yolu örneğindeki bakteri üremesi enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen ve beraberinde sepsisi olan immünkompetan kritik YBÜ hastaları ile alt solunum yolu örneğindeki bakteri üremesi kolonizasyon kabul edilen ve sepsisi olmayan immünkompetan kritik YBÜ hastaları arasında CMV DNA kopya sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı, CMV reaktivasyonu ile hastalarla ilgili hastane yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, hastalık şiddeti ve mortalite gibi veriler arasında bir birliktelik

olup olmadığı, sepsisi olmayan, sepsisi olan ancak şok tablosunda olmayan ve septik şok tablosunda olan hastalar arasında CMV DNA kopya sayısı açısından anlamlı bir fark olup olmadığı, hastaların sepsis ve organ yetmezliği tanısı için kullanılan Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorları, hastalık şiddeti ve mortaliteyi belirlemek için kullanılan Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) skorları ile CMV DNA kopya sayıları arasında korelasyon olup olmadığı gibi sorulara cevap bulunması amaçlandı.

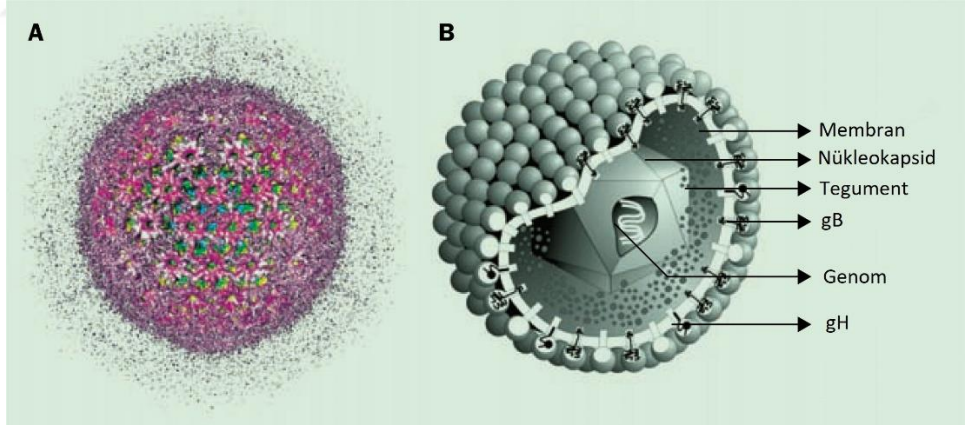


2.GENEL BİLGİLER

2.1 Sitomegalovirüs (CMV)

2.1.1 Virüsün Yapısı

İnsan Herpes Virüs 5 (HHV-5) olarak da bilinen Sitomegalovirüs (CMV), Herpesviridae ailesi *Betaherpesvirinae* alt ailesine mensup bir Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) virüsüdür. Enfekte ettiği hücrelerde büyümeye neden olduğu için (cyto = hücre, mega = büyük) bu şekilde isimlendirilmiştir. En büyük ve en kompleks yapılı Herpes virüstür. 235000 baz çifti (bp) içeren lineer çift-iplikli DNA'sında yaklaşık 165 adet açık okuma çerçevesi bulunmaktadır. DNA'daki G+C oranı %58'dir. DNA, virüsün replikasyonu ve diğer önemli aktivitelerini düzenleyen çok erken (α), erken (β) ve geç (γ) olarak isimlendirilen üç farklı sınıfta gen içermektedir (1,2).



Şekil 2.1 CMV virion yapısı (15)

Yaklaşık 220 nm büyüklüğünde olan virion, ikozahedral simetrik kapsid, tegument ve zarf bölümleri içermektedir (12,13). İkozahedral simetrik kapsid yaklaşık 130 nm büyüklüğündedir ve 162 kapsomer içermektedir. CMV, aynı aileye mensup Herpes Simpleks Virüs (HSV) ile karşılaştırıldığında kapsid %20

kadar daha büyük olmasına rağmen paketlemek zorunda olduğu genom %50 daha büyüktür (12,14). Kapsidin neredeyse tüm kapasitesi genom ile dolu olduğu için CMV genomuna yeni genetik materyallerin dahil edilmesi güçtür. Tegumentin protein tabakasının yüzde %95'i pp65 (ppUL83) tarafınca oluşturulur. 180 nm boyutundaki virüsün zarfı lipit tabakadan oluşmuştur ve en az 8 adet glikoprotein barındırır. Zarf glikoproteinleri içerisinde en sık görülen gB (UL55) olup diğer sık görülen glikoproteinler gH, gL, gO, gM, gN'dir. Virüsün konak hücreye girişi sırasında zarf glikoproteinlerinin hücre yüzeyindeki intergrinler, heparin sülfat ve bazı büyüme faktör reseptörleri ile etkileşime girdiği düşünülmektedir. Virion yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir (15).

Sitomegalovirüs virionu 100'den fazla protein içermektedir. Yapısal proteinler kapsid, tegument ve zarf yapısına katılırken, yapısal olmayan proteinler viral replikasyonun düzenlenmesi, progeni, konak hücre lipit ve ara metabolizma regülasyonu, apoptoz ve nekroptoz inhibisyonu, doğal ve adaptif immün yanıtta kaçış, latent enfeksiyon sırasında genom persistansının sürdürülmesi gibi işlevlere katkıda bulunmaktadır (13).

Sitomegalovirüs dış ortam koşullarına dayanıksızdır. Virüs, ısıtma (56°C'de 30 dakika), düşük pH, lipit çözücüler, ultraviyole (UV) ışın, donma-çözülme döngüsü gibi fiziksel ve kimyasal etkiler ile inaktive olmaktadır (16).

2.1.2 Virüsün Replikasyonu

Sitomegalovirüsün DNA replikasyonu ve virion morfogenezi konak hücre çekirdeğinde meydana gelir. CMV diğer Herpes virüslere benzer şekilde zamansal olarak düzenlenmiş gen ekspresyonu paterni gösterir. Enfeksiyon başladıktan kısa bir süre sonra çok erken genler eksprese olur, bu genlerin replikasyon ve progeni ile alakalı genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesi görevinin yanında enfeksiyona karşı gelişen konak hücre yanıtını düzenlediği gösterilmiştir. Daha sonra erken genler eksprese olur, bu genler de çok erken genler ile benzer görevler üstlenir. Sonrasında viral DNA polimeraz (UL54) ve

viral protein kinaz (UL97) ile DNA sentezi gerçekleşir. Genom yeterli uzunluğa eriştiğinde viral terminaz kompleksi (UL51, UL56, UL89) ile kırılır. Daha sonra geç genler eksprese olur ve kapsid, tegument, zarf yapısına katılacak proteinler sentezlenir (8).

Kapsid oluşumu tamamlanırken viral DNA kapsid içerisine alınır, kapsid çekirdekten sitoplazmaya doğru salınırken etrafı tegument tabakasının ilk katman proteinleri ile kaplanır (17). İmmatür virüs hücre iskeleti boyunca taşınırken tegument tabakasına yeni proteinler eklenir ve tegument tabakası tamamlanır. Daha sonra immatür virüs, hücre membranından oluşan modifiye intraselüler bir yapı olan, virüs derleme kompartımanı olarak tanımlanmış kısma gelir ve burada tegument tabakasının etrafına lipit yapıdaki zarf tabakası eklenir (18,19). Son olarak oluşan olgun virion füzıyon/sinsityum oluşumu, egzozitoz veya lizis ile hücreyi terk eder. CMV replikasyonu diğer herpesvirüslere kıyasla daha yavaştır. Virüsün tutulma periyodu, yani enfeksiyon başlangıcından olgun virion oluşmasına kadar geçen periyot, yaklaşık 48 saattir (Herpes Simpleks Virüs için 24 saat, Varicella-Zoster Virüs için 8 saat, İnfluenza virüs için 6 saat).

2.1.3 Virüsün Konaktaki Persistansı

Sitomegalovirüs diğer Herpesvirüslerde olduğu gibi enfekte ettiği konakta ömür boyu latent olarak kalmaktadır. CMV'nin konaktaki persistans mekanizmaları diğer herpesvirüslerdeki gibi net anlaşılamamıştır. Virüsün iki farklı latent enfeksiyon paterni gösterdiği düşünölmektedir. Bunlardan birincisi düşük seviyede görölen kronik prodüktif enfeksiyondur. Bu paternde viral replikasyon tam olarak sık bir şekilde meydana gelmektedir ancak replikasyon asenkronizedir ve enfeksiyon oluşturabilecek miktarda virüs oluşmamaktadır. İkinci patern ise kısıtlı gen ekspresyonu paternidir. Bu paternde ise viral replikasyon tam olarak gerçekleşmemekte olup sadece belirli genler eksprese olmakta bunun sonucunda CMV'ye ait yapısal ve yapısal olmayan proteinler ortaya çıkmaktadır (20,21). Kısıtlı gen ekspresyonunun konak hücre metabolizmasında ve immünmodölatör sitokin üretiminde belirgin değişimlere

yol açtığı gösterilmiştir. Sonuç olarak her iki paternde de CMV'ye ait bol miktarda yapısal ve yapısal olmayan protein açığa çıkmakta, bu proteinler antikorlar ve CMV-spesifik CD8⁺ T-lenfositler gibi adaptif immün yanıt elemanları sayesinde temizlenmektedir.

Virüs birçok organda ve hücrede latent olarak enfeksiyona neden olabilmektedir. CMV persistansı özellikle tükürük bezi bezleri, meme, bağırsak, prostat bezi gibi organlardaki epitelyal hücrelerde gösterilmiştir. Virüsün CD34⁺ myeloid mononükleer hücreleri enfekte ettiği gösterilmiştir. Kemik iliğinde bulunan bu hücreler CD14⁺ monositlere dönüşerek dolaşıma katılmaktadır ve dokulara dağılmaktadır. Dokulara dağılan monositler de doku makrofajlarına dönüşmektedir ve virüs bu şekilde vücuda yayılmaktadır (5,6).

2.1.4 İmmün Yanıt

Sitomegalovirüs enfeksiyonu diğer virüs enfeksiyonlarına benzer şekilde doğal ve adaptif immün yanıt elemanları ile kontrol altında tutulmaktadır. Doğal immün yanıtta görevli ilk basamağı intakt epitel hücre tabakası, yağ asitleri, mukus, düşük pH, lizozim ve antimikrobiyal peptitler gibi faktörler oluşturmaktadır. Virüs bu bariyerleri geçebilirse enfeksiyona neden olur ve enfeksiyon sırasında virüse ait moleküller [pathogen-associated molecular pattern (PAMP)] ve enfekte olmuş hasarlı hücrelere ait moleküller [damage-associated molecular pattern (DAMP)] açığa çıkar, bu moleküller epitelyal ve doğal bağışıklıkla ilgili olan hücrelerde bulunan reseptörler [pattern recognition receptor (PRR)] tarafından tanınır ve enflamasyon kaskadı başlar (22). CMV'ye karşı geliştirilen en önemli doğal immün yanıt elemanları interferonlar, NK hücreleri ve aktive makrofajlardır. İnterferonların etkisiyle 2',5'-oligoadenilat sentetaz, protein kinaz R ve mx proteini üretilir. Mx proteini viral transkripsiyon inhibisyonu, protein kinaz R ribozom birleşmesini engelleyerek viral translasyon inhibisyonu yapmaktadır. 2',5'-oligoadenilat sentetaz ise 2',5'-oligoadenozin üretimine neden olur, bunun sonucunda hücre içindeki ribonükleaz L aktive olur ve bu durum viral mRNA'ların yıkımına yol açar. İnterferonlar ayrıca NK

hücreleri ve CD8⁺ T-lenfositleri aktive eder ve hem doğal hem de adaptif immün yanıtta katkı sağlar. NK hücreleri interferon- α ve interlökin-12 tarafınca aktive olmaktadır. İnterferon- γ üretimine sebep olarak makrofajların ve dendritik hücrelerin aktivasyonunda rol alır. NK hücreleri virüs ile enfekte hücreleri antikor bağımlı yolak [antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)] ile öldürebileceği gibi, enfekte hücre yüzeyinde bulunan aktivatör ve inhibitör molekülleri reseptörleri ile tanınması sonucu da öldürebilmektedir. Enfekte hücre yüzeyinde Major Histocompatibility Complex (MHC) sınıf I ekspresyonunun artması NK hücre yüzeyindeki inhibitör reseptörleri aktive ettiği için enfekte hücrelerin ölümü baskılanabilmektedir (23).

Adaptif immün yanıt elemanları, hücresel ve hümorale şeklinde ikiye ayrılır. Hümorale yanıtta antikorlar sorumludur. Primer CMV enfeksiyonu sonrası özellikle virüsün gB ve gH glikoproteinlerine karşı IgM ve IgG tipinde antikorlar oluşur. CMV IgM bir süre sonra negatifleşirken CMV IgG ömür boyu pozitif kalmaktadır ancak antikorlar reenfeksiyonlara ve reaktivasyonlara karşı tam koruma sağlayamamaktadır. Hücresel yanıtta başlıca CMV-spesifik CD4⁺/CD8⁺ T-lenfositler sorumludur. Antijen sunucu hücreler [antigen-presenting cell (APC)] virüs ile enfekte hücreden elde ettiği ve işlediği antijenleri MHC-II aracılığı ile CD4⁺ T-lenfositlere sunmakta ve onları aktive etmekte, aktivasyon sonrası CD4⁺ T-lenfositler tarafınca uygun sitokinler salınmakta ve bunun sonucunda CD8⁺ T-lenfosit, makrofaj ve B-lenfosit aktivasyonu görülmektedir. CMV'ye karşı geliştirilen immün yanıt elemanlarının en önemlisi CMV-spesifik CD8⁺ T-lenfositleridir. APC'ler virüs ilişkili antijenleri MHC-I aracılığı ile CD8⁺ T-lenfositlere sunmakta ve onları aktive etmektedir, aktivasyon sonrası enfekte hücreler CD8⁺ T-lenfositler tarafından salınan enzimler sayesinde direkt sitotoksik etki ile öldürülmektedir. CMV ile enfekte normal bireylerde kan dolaşımındaki CD8⁺ T-lenfositlerin %10-15'ini CMV-spesifik CD8⁺ T-lenfositleri oluşturmakta olup yaşlılarda bu oranın daha da fazla olduğu gösterilmiştir. CMV'nin latent enfeksiyonu sırasında sıklıkla virüse ait yapısal ve yapısal olmayan proteinler açığa çıkmakta ve enfeksiyon immün yanıt ile kontrol altında tutulmaktadır. İlginç olarak bazen immün yanıtın CMV replikasyonuna

belli ölçüde izin verdiği gösterilmiştir, bunun da immün sistemi aktif tutmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu veriler CMV ile konağı olan insan arasında önemli ve simbiyotik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (8,22,23).

Sitomegalovirüsün immün yanıtta kaçmaya yardımcı birçok mekanizması bulunmaktadır. Viral gen transkripsiyonunu susturan proteinleri inhibe eder, tip I interferon genlerinin ekspresyonunu düzenleyen DNA sensör yollarını inhibe eder, nükleer faktör kappa B (NF-κB) ilişkili enflamatuar yanıtları baskılar, anti-enflamatuar sitokin olan interlökin-10 benzeri molekül üretir ve bu molekül interlökin-10 reseptörüne bağlanarak dendritik hücrelerin apoptozunu stimüle eder, bununla birlikte mononükleer hücrelerin proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe eder. Viral mikroRNA'ların, tegument proteinlerinin, çok erken ve erken proteinlerin bu mekanizmalardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Virüsün ayrıca NK hücreleri ve CD4⁺/CD8⁺ T-lenfositlerden kaçmaya yardımcı mekanizmaları da bulunmaktadır. NK hücrelerinden kaçmak için enfekte hücre yüzeyinde NK hücrelerini aktive eden ligand sayısını azaltırlar, MHC-I benzeri viral proteinler üretirler, insan lökosit antijeni-E (HLA-E) gibi inhibitör NK hücre ligandları üretirler. CD4⁺/CD8⁺ T-lenfositlerden kaçmak için MHC-I ve MHC-II moleküllerini degrade ederler ve MHC-II moleküllerine antijenlerin bağlanmasını bozarlar (8,22).

2.1.5 Epidemiyoloji

Sitomegalovirüs, insanlarda tüm dünyada yaygın olarak enfeksiyona neden olmaktadır. Bu enfeksiyon mevsimsel dağılım paterni göstermemekte olup her yaşta görülebilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitivite oranı %50-60, gelişmekte olan toplumlarda ise %90-100 oranında bildirilmiştir (3). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda CMV seropozitivite oranının %85-100 arasında olduğu bildirilmiştir (24–28). Enfeksiyonun erken çocukluk ve adolesan dönemde pik yaptığı gösterilmiştir. Virüs; tükürük, semen, idrar, gözyaşı, dışkı, servikovajinal sekresyonlar, anne sütü, kan gibi birçok vücut sıvısında bulunabilmektedir ve enfekte kişiler ile

yakın temas başta olmak üzere, cinsel temas, kan transfüzyonu, transplantasyon, emzirme gibi farklı yollarla bulaşabilmektedir. Gebelikte meydana gelen enfeksiyon sırasında anneden fetüseye vertikal geçiş ile de bulaşabilmektedir. Primer enfeksiyon sonrası virüs haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca sekresyonlarda bulunabilmektedir. Ortalama inkübasyon süresi 4-12 hafta olarak bildirilmiştir. Koruyucu bağışıklık oluşmadığı için reenfeksiyonlar ve reaktivasyonlar görülebilmektedir (4).

2.1.6 Klinik Sunumlar

Sitomegalovirüs, immünkompetan ve immünyüpresif kişilerde farklı klinik tablolar oluşturmaktadır. İmmünkompetanlarda; enfeksiyöz mononükleoz, transfüzyon ilişkili enfeksiyon, enflamatuar bağırsak hastalığı ilişkili enfeksiyon, gebelik ile ilişkili enfeksiyon gibi tablolar görülmektedir (8). Bu tablolara ek olarak immünkompetan durumda olan özellikle de sepsisi olan kritik hastalarda CMV reaktivasyonu olabileceği ve bu durumun hastane yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, hastalık şiddeti ve mortalite üzerine olumsuz etkili olduğu saptanmıştır (9–11).

İmmünyüpresif konakta, özellikle solid organ transplantasyonu (SOT), kemik iliği transplantasyonu (KİT), AIDS hastalarında klinik bulgular olsun veya olmasın dokularda, kanda veya diğer vücut sıvılarında CMV replikasyonu saptanması ile karakterize CMV enfeksiyonu tablosu görülebilmektedir. Bu tablo asemptomatik CMV enfeksiyonu ve semptomatik CMV enfeksiyonu (CMV hastalığı) şeklinde ikiye ayrılmaktadır. CMV hastalığı da CMV sendromu ve CMV uç-organ hastalığı şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Genel bulgulara dayalı tanımlanmış en önemli klinik tablo CMV sendromudur. Tablo 2.1'de belirtilen tanı kriterlerinden en az ikisinin olması ve kanda CMV'nin saptanması ile CMV sendromu tanısı konmaktadır. İmmünyüpresif hastalarda CMV enfeksiyonu daha da ilerlediğinde CMV uç-organ hastalığı görülmektedir. Gastrointestinal hastalık (özofajit, kolit, hepatit, pankreatit), pnömoni, nefrit, sistit, miyokardit, retinit, santral sinir sistemi (SSS) hastalığı gibi birçok uç-organ tutulumu

görülebilmektedir. SOT ve KİT hastalarında en sık gastrointestinal tutulum görülürken, AIDS hastalarında en sık retinit görülmektedir. CMV retiniti tanısı semptomlar ve fizik muayene bulgularına göre koyulabilmekte ancak diğer tüm CMV uç-organ hastalığı tanıları için CMV'nin etkilenen dokuda gösterilmesi ve hatta mümkünse kantitasyonunun yapılması gerekmektedir (8).

Tablo 2.1 CMV Sendromu Tanı Kriterleri (8)

En az iki gün boyunca $\geq 38^{\circ} \text{C}$ üzerinde ateş

Yeni ortaya çıkan veya artmış halsizlik veya yorgunluk

Lökopeni veya nötropeni (iki ayrı ölçümde)

%5 atipik lenfosit

Trombositopeni

Aminotransferazlarda iki kez normal seviye üstü artış (Karaciğer dışı nakil alıcıları hariç)

2.1.7 Tanı

Sitomegalovirüs enfeksiyonları tanısında serolojik testler, virüs izolasyonu ve kültürü önemli tanı yöntemleri olup eskiden sıklıkla kullanılmaktaydı. Günümüzde tanı yöntemlerindeki gelişmeler sonucu bu testler yerini viral antijen saptayan testler, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) gibi yöntemlere bırakmıştır. Hastanın bağışıklık durumuna göre seçilmesi gereken tanı testleri değişkenlik göstermektedir. İmmünkompetan hastalarda enfeksiyöz mononükleoz gibi tabloların tanısında serolojik testler genellikle yeterli olmaktadır. İmmünsüpresif hastalarda ise CMV enfeksiyonu tanısında seroloji, kantitatif gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR, RT-PCR), pp65 antijenemi testi ve histopatoloji gibi yöntemler kullanılmaktadır (29).

Seroloji

Serolojik yöntemler temel olarak yeni gelişmiş veya eskiden geçirilmiş CMV enfeksiyonuna bağlı antikor titrelerindeki değişimlerin ölçülmesine

dayanmaktadır. Bu yöntemler ile CMV IgM ve IgG ölçümü yapılmaktadır. Enzim immün assay (EIA) en sık kullanılan serolojik yöntemdir. CMV IgM primer enfeksiyon sonrası kısa sürede pozitifleşmekte ve 4-6 ay pozitif kalmakta, CMV IgG ise primer enfeksiyondan 2-3 hafta sonra pozitifleşmekte ve ömür boyu pozitif kalmaktadır. CMV IgM'nin pozitif olup CMV IgG'nin negatif olması durumunda veya 2-4 hafta arayla alınan iki farklı CMV IgG titresi arasında en az dört kat artış olması durumunda akut CMV enfeksiyonu düşünülmektedir. Bunun dışında özellikle gebelik ile ilişkili CMV enfeksiyonu tanısı için CMV IgG avidite testi de kullanılmakta, yüksek aviditeli CMV IgG antikorlarının saptanması durumunda primer enfeksiyonun en erken 3-6 ay önce geçirildiği düşünülmektedir. SOT ve KİT hastalarında donörün ve alıcının CMV IgG sonucunun nakil sonrası CMV hastalığı gelişme riskini öngörücü etkisi bulunmakta olup bu hasta grubunda da risk sınıflaması için serolojik yöntemler kullanılmaktadır (4,29).

Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time-PCR)

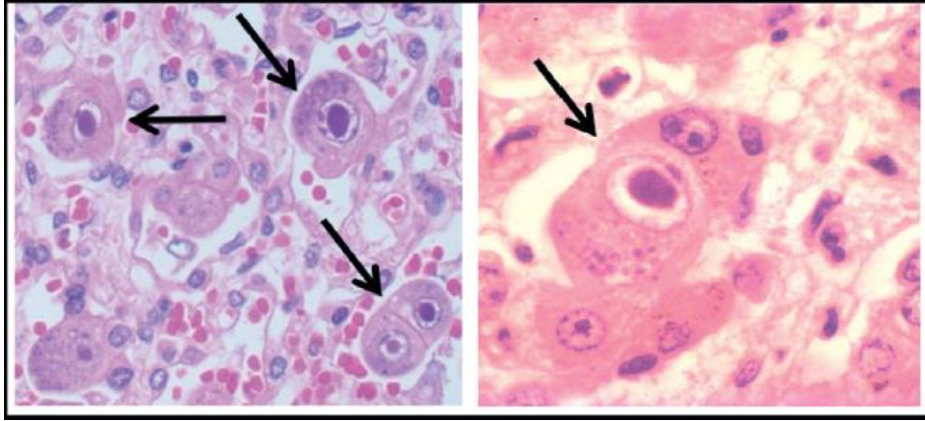
Günümüzde CMV enfeksiyonu tanısı için en sık kullanılan yöntem Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real time-PCR) ile CMV DNA amplifikasyonudur. Real time (RT)-PCR ile CMV hastalığı riski olan hastalar taramakta, CMV hastalığı tanısı konmakta ve tedaviye yanıt takip edilmektedir. Transplantasyon merkezlerine gelen hastalardaki çeşitlilikler, test yapım metodolojilerinde görülen çeşitlilikler ve hastaların yönetimindeki çeşitlilikler nedeniyle test sonuçları farklılık göstermektedir. Bu yüzden RT-PCR testinin en önemli handikapı standardizasyondur. Test için evrensel olarak kabul edilmiş bir cut-off değeri bulunmamakta olup her transplantasyon merkezinin kendi cut-off değerini belirlemesi önerilmektedir. CMV PCR sonuçlarının daha doğru yorumlanabilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca bir standart geliştirilmiştir (30). CMV RT-PCR testleri genellikle CMV DNA'daki polimeraz ve çok erken gen bölgelerinin amplifikasyonunu hedeflemektedir ve bu prensiple çalışmaktadır (29).

PP-65 Antijenemi Testi

Periferik kandaki polimorf nüveli lökositler (PMNL) içindeki virüs tegument proteini olan pp65'in floresan ile işaretli monoklonal antikolar ile saptandığı bir immünfloresan yöntemdir. Periferik kandaki PMNL'ler lam üzerine tek tabaka halinde yayılır ve immün boyamaları yapılır. Genellikle yayma sonrası lam üzerinde 200000 PMNL bulunmaktadır. Çekirdeğinde pp-65 proteini bulunan PMNL'ler elma yeşili renge floresan ile boyanırlar ve bu pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Çekirdeği boyalı hücreler daha sonra lam üzerindeki yaklaşık 200000 tane olan toplam PMLN'ye oranlanır ve 20/200000 gibi kantitatif sonuçlar elde edilir. Hasta sayısı fazla olan büyük laboratuvarlar için uygun olmaması, sitosantrifüj gerektirmesi, immünfloresan mikroskobu ve deneyimli personel gerektirmesi, lökopenili hastalarda doğru sonuç vermemesi, örneklerin saklanamaması ve 6 saat içerisinde çalışılmasının gerekmesi testin handikapları olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

Histopatoloji

Sitomegalovirüs retiniti dışındaki diğer tüm CMV uç-organ hastalığı tanıları için CMV'nin etkilenen dokuda gösterilmesi gerekmekte olup bu durum etkilenen uç-organ ile ilişkili örnekten çalışılan CMV RT-PCR ve o örneğin histopatolojik incelemesi ile mümkün olmaktadır. CMV, enfekte ettiği hücrelerde füzyona neden olduğu ve hem sitoplazmik hem de nükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturduğu için histopatolojik incelemede multinükleer dev hücreler ve baykuş gözü (owl's eye) olarak isimlendirilen inklüzyon cisimcikleri saptanmaktadır. Baykuş gözü olarak isimlendirilen inklüzyon cisimcikleri Şekil 2.2'de gösterilmiştir (8).



Şekil 2.2 Baykuş gözü inklüzyon cisimcikleri (8)

2.1.8 Tedavi ve Korunma

Sitomegalovirüs enfeksiyonlarında günümüzde başlıca 7 adet antiviral ilaç kullanılmaktadır. Kullanılan ilk tercih ilaçlar gansiklovir ve onun oral biyoyararlanımı artırılmış L-valil ön ilaç formu olan valgansiklovirdir. İki ilaç da deoksiguanozin nükleozid analogudur, aktif formuna dönüşmesi için viral protein kinaz'a (UL97) ihtiyaç duyar ve konak kinazlarıyla da trifosfat haline getirilir ve aktif formuna dönüşür. Viral DNA polimeraz (UL54) inhibitörüdür. Kullanılan ikinci tercih ilaç foskarnettir. İlaç pirofosfat analogu olup viral DNA polimeraz'ın (UL54) direkt inhibitörüdür. Kullanımı kısıtlı olmasına karşın kullanılabilir üçüncü tercih ilaç ise sidofovirdir. İlaç deoksisitidin nükleozid analogu olup viral DNA polimeraz (UL54) inhibitörüdür. Bu ilaçlar dışında yeni onay almış ve henüz onay almamış ilaçlar da bulunmaktadır. Letermovir, yüksek riskli KİT hastalarının profilaksisinde onay almış, mielosüpresyon yapmayan, CMV terminaz kompleks'ten (UL51, UL56, UL89) UL51 ve UL56'nın inhibitörü bir ilaçtır. SOT hastalarında kullanımı ile alakalı yeterli veri bulunmamaktadır. Maribavir viral protein kinaz (UL97) inhibitörüdür. Klasik tedavilere dirençli transplantasyon sonrası CMV enfeksiyonu tedavisi için onay almıştır. Brinsidofovir ise sidofovirin nefrotoksitesi belirgin derecede daha az oral analogudur. CMV enfeksiyonu tedavisi için henüz onay almamıştır. Antiviral ilaçların yanında özellikle refrakter ve dirençli CMV tedavisinde intravenöz

immünglobülin (IVIg), CMV hiperimmünglobülin (CMV-IG) ve CMV-spesifik T hücre transferi tedavileri de kullanılabilir (8,31).

Sitomegalovirüs enfeksiyonlarından korunmada diğer mikroorganizmalara benzer şekilde pasif ve aktif immünizasyon yöntemleri denenmektedir. CMV enfeksiyonu geçiren bireylerin bazılarında virüsü nötralize edebilen antikorlar gelişmektedir. CMV antijen bağlanma deneyleri ve virüs nötralizasyon deneylerinden geçen sağlıklı bireylerin plazmalarından alınan immünglobulinler işleme tabi tutulmakta, bu sayede intravenöz uygulamaya müsait CMV-IG'ler oluşturulmaktadır. CMV-IG'lerin tek başına veya gansiklovir ile kombine kullanıldıklarında SOT hastalarında fayda sağladıkları kanıtlanmış ancak KİT hastalarında faydaları gösterilememiştir. Bunun dışında, CMV'nin yapısal proteinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar da pasif immünizasyon yaklaşımı olarak denenmiş, tek başlarına yararlı bulunmamış ancak kombine kullanıldıklarında fayda sağladıkları kanıtlanmıştır (32). CMV enfeksiyonlarından korunmada aktif immünizasyon yaklaşımları aşılardır. Towne aşısı (33), gB tabanlı aşı (34), plazmid tabanlı aşı (35), Modifiye Vaccinia Ankara virüs vektörlüğündeki glikoprotein ve peptit bazlı aşılardan (36) olmak üzere başlıca dört farklı çeşitte aşı denenmiştir ancak henüz hastalığın tam olarak başarıya ulaştırılmış bir aşısı bulunmamaktadır.

2.2 Sepsis

2.2.1 Tanı

Sepsis, bir enfeksiyona karşı oluşan disregüle konak yanıtına bağlı gelişen organ disfonksiyonu olup hayati tehdit eden bir tablodur. Sepsis tanısının konulabilmesi için öncelikle organ disfonksiyonu tanısının uygun bir şekilde konması gerekmektedir. Yine de sepsis tanısı için altın standart bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Organ disfonksiyonu tanısı ve mortalitenin öngörülebilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score:

SOFA), hızlı SOFA [quick Sequential Organ Failure Assessment (quick SOFA-q SOFA)], Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)] skorlamaları bu skorlama sistemlerinden bazılarıdır. Ayrıca SOFA ve APACHE II skorlamaları için mental durumun değerlendirilmesi amacıyla Glasgow Koma Skalası [Glasgow Coma Scale/Score (GKS)] da kullanılmaktadır. 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanımları Ortak Bildirgesi'nde (Sepsis-3) organ disfonksiyonu tanısında SOFA skorunun kullanılması önerilmekte olup qSOFA skorunun da yatakbaşı pratik organ disfonksiyonu tanısında SOFA yerine kullanılabileceği önerilmektedir. Sepsis-3'e göre enfeksiyon şüphesi olan veya enfeksiyon tanısı kanıtlanmış olan hastada SOFA veya qSOFA skorlamalarında iki ve üzeri puan alınması durumunda sepsis tanısı konmaktadır. Yine aynı bildiriye göre yeterli intravenöz sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı ≥ 65 mm Hg seviyesinde tutabilmek için vazopressör desteği gerekiyorsa ve bununla birlikte serum laktat seviyesi >2 mmol/L düzeyinde ise septik şok tanısı konmaktadır (37).

APACHE II skoru, 1985 yılından bu yana hastalık şiddeti ve mortalitenin belirlenmesinde YBÜ'ler tarafınca aktif olarak kullanılmaktadır. APACHE II'de değerlendirilen fizyolojik değişkenler arasında vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijenizasyon, arteriyel PH, venöz HCO₃⁻, sodyum, potasyum, serum kreatin, hematokrit, lökosit ve GKS yer almaktadır. APACHE II toplam skoru akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirme olmak üzere üç alt başlığın toplamından oluşup; en yüksek değer 71'dir. Toplam puan 25 olduğunda %25 olan mortalite, 35 puan ve üzerinde %80'e yükselmektedir (38).

SOFA skoru, sepsis ve organ yetmezliği tanısı için YBÜ'lerde aktif olarak kullanılmaktadır. SOFA skorlamasında; solunum, adrenallerik ilaç infüzyonun da değerlendirildiği kardiyovasküler, bilirubin düzeyinin skorlandığı karaciğer, plateletlerin değerlendirildiği koagülasyon, GKS, kreatinin ve idrar çıkış miktarının değerlendirildiği böbrek olmak üzere toplam 6 organ sistemi 0 ile 4

arasında puanlanarak, günlük olarak en kötü değer kaydedilir. Toplam puan 0 ile 24 arasında değişir; puanın yükselmesi morbiditenin kötüleştiğine işaret etmektedir. Yatakbaşı pratik organ disfonksiyonu tanısında kullanılan qSOFA'da ise solunum sayısı, mental durum değişikliği ve sistolik kan basıncı olmak üzere üç ayrı parametre değerlendirilmektedir (38,39).

Glasgow Koma Skalası, YBÜ'lerde nörolojik durumun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçektir. Bu ölçek, akut beyin hasarı durumunda, beyin fonksiyonlarındaki bozulmanın hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve derecelendirilmesini sağlayarak hastanın tedavisini ve izlemine kolaylaştırmaktadır. GKS'nin hesaplanmasında sözel, motor ve göz cevabı başlıkları; normal fizyolojik tepkiden patolojik yanıtı gidecek şekilde sıralanmış olup; toplamda en az üç, en fazla 15 puan alınabilmektedir. Toplam puanın azalması nörolojik yanıtın bozulduğunu göstermektedir (38).

2.2.2 Sepsiste İmmün Yanıt

Yoğun bakım ünitelerinde, sepsis tanısı ile takip edilen hastaların üçte ikisinde etken mikroorganizma saptanmaktadır. Hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinin yaklaşık üçte birinde kültür pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (40). Mantarlar ve daha az sıklıkta virüsler sepsiste etken mikroorganizma olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak sepsis etiolojisinde görülen en sık etkenler ekstraselüler bakterilerdir (41–43). Bu yüzden sepsiste görülen immün yanıt, başlangıçta ekstraselüler bakterilere karşı oluşturulan immün yanıt ile eşdeğer olarak düşünülebilir. Enfeksiyonun başlangıcında patojen mikroorganizma ile karşılaşan doğal immün yanıt enflamatuvar, anti-enflamatuvar mekanizmaları ve tamir mekanizmalarını devreye sokmakta, patojen mikroorganizmayı ortadan kaldırıp konağı normal homeostaza döndürmeye çalışmaktadır. İmmün yanıtı kaçırmayı başaran mikroorganizmalar immün yanıt elemanlarını sürekli uyarmaya devam etmekte, lokal olarak görülen enfeksiyon sistemik hale gelmekte, dengesiz ve zararlı immün yanıtlar oluşmakta, buna bağlı organ disfonksiyonları görülmektedir ve

bu durum sepsis olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyon ilk olarak doğal immün yanıt hücrelerindeki PRR'ler tarafınca PAMP ve DAMP'ların tanınması ile başlamaktadır (44). Bu etkileşim sonucunda NF-κB aktive olur ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), IL-1β, IL-12 ve IL-18 gibi proenflamatuar sitokinler açığa çıkar (45). Sitokinlerin etkisiyle endotel ve fagosit yüzeyinde tutunma ve migrasyon için uygun moleküllerin üretimi gerçekleşir ve uygun ortamın oluşması sonrasında kan dolaşımından mikroorganizmaların olduğu dokuya bol miktarda nötrofil göçü olur. Nötrofiller ekstraselüler bakterileri direkt olarak fagositoz ile öldürebileceği gibi nötrofil tuzakları (neutrophil extracellular traps, NET) olarak adlandırılan yapılar ile de ortamdan uzaklaştırabilmektedir (46). Enflamasyon sırasında PAMP ve DAMP'ların etkisi ile kompleman proteinleri aktive olur, kompleman proteinleri tarafınca oluşturulan opsoninler ile fagositlerin fagositozu kolaylaşmaktadır, ayrıca yine kompleman proteinleri tarafınca oluşturulan membran atak kompleksi sayesinde bakteriler direkt olarak da öldürülebilmektedir (47). Enflamasyon sırasında koagülasyon kaskadı da aktive olmaktadır. Kompleman proteinlerini aktive eden proteazların koagülasyon proteinlerini, koagülasyon proteinlerini aktive eden proteazların da kompleman proteinlerini aktive edebildiği gösterilmiş olup enflamasyon sırasında bu açıdan iki sistem arasında sinerji bulunduğu saptanmıştır (48). Endotel hasarı, PAMP'ların ve proenflamatuar sitokinlerin etkisi ile perivasküler hücrelerden doku faktörü salınmakta ve koagülasyon kaskadının ekstrinsik yolağı aktive olmaktadır. Başta TNF-α olmak üzere proenflamatuar sitokinlerle faktör XII aktivasyonu olmakta ve koagülasyon kaskadının intrinsik yolağı da aktive olmaktadır. Sepsiste koagülasyon kaskadının sistemik ve aşırı aktivasyonu görülmekte ve buna bağlı olarak dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu oluşabilmektedir (8).

Sepsiste, mikroorganizmalarla mücadele sırasında immün yanıtın bazı elemanlarının aktive olmasının yanında bazı elemanları da inhibe olmaktadır ve bu açıdan immünsüpresyon da görülmektedir (49). İmmünsüpresyon hem doğal hem de adaptif immün yanıtta görülmektedir. Enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı tabloda doğal immün yanıtta başlıca nötrofillerde değişiklikler

meydana gelmektedir. Nötrofillerde; apoptozda gecikme, kemotaksiste bozulma, reaktif oksijen molekülleri (ROS) ve sitokin üretiminde azalma gibi değişiklikler görülmektedir. APC'lerde MHC-II ve proenflamatuar sitokin üretiminde azalma görülmektedir. Ayrıca PRR'lerin lipopolisakkarit (LPS) gibi PAMP'larca sürekli olarak uyarılmasına bağlı tolerans gelişebildiği görülmüştür. Adaptif immün yanıt elemanlarında da immünsüpresyon karşımıza çıkabilmektedir. Sepsiste apoptoz artışına bağlı olarak CD4+/CD8+ T-lenfositlerin, B lenfositlerin, NK hücrelerinin ve dendritik hücrelerin sayısında belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir. T-lenfositlerden interferon- γ (IFN- γ) ve TNF- α salınımı da bozulmaktadır. Sayısı azalan bu adaptif immün yanıt hücrelerinin aksine regülatör T lenfositlerin (Treg) ve myeloid kökenli süpresör hücrelerin sayısında artış meydana gelmekte, buna bağlı olarak T-lenfositlerin, monositlerin ve nötrofillerin fonksiyonlarında inhibisyon görülmektedir (50).

2.3 Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP)

2.3.1 Tanı

İnvazif mekanik ventilasyon, endotrakeal tüp veya trakeostomi tüpü vasıtası ile akciğerlerin pozitif basınç ile havalandırılması olarak tanımlanmaktadır. Pnömoni ise akciğer parankim dokusunun enflamasyonu ve enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvazif mekanik ventilasyon, birçok farklı nedenle gelişmiş solunum yetmezliği olan hastalarda ve özellikle mental durumu baskılanmış hastalarda aspirasyon riskini azaltıp havayolunu korumak amacıyla kullanılmaktadır. İnvazif mekanik ventilasyonun birçok komplikasyonu bulunmakta olup VİP en önemli komplikasyonlardandır ve entübasyondan en az 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Entübe hastalarda %9-%40 oranında VİP gelişmektedir (51).

Altın standart bir tanı yöntemi olmadığı için VİP tanısını koymak güçtür. Pratik tanıda 2005 yılında yayınlanan rehberde belirtilen tanı kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır (52). Bu kriterlere göre akciğer grafisinde yeni gelişen

infiltrasyon olması veya halihazırda olan infiltrasyonda progresyon görülmesi ile birlikte belirtilen dört kriterden en az ikisinin olması durumunda VİP tanısı koyulmaktadır;

1. Ateş veya hipotermi ($>38^{\circ}\text{C}$, $<36^{\circ}\text{C}$),
2. Lökositöz veya lökopeni ($>12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$),
3. Pürülan sekresyon,
4. Oksijenizasyonda bozulma.

Bu tanı kriterlerinin spesifitesi yüksek bulunmuştur ancak sensitivitenin %50'lerin altına düşebildiği gözlenmiş olup bu durum önemli bir handicap olarak karşımıza çıkmaktadır (53). Bu kriterlerin yanında VİP tanısı için klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS) ve Centers for Disease Control (CDC)'nin oluşturduğu tanı kriterleri de kullanılmaktadır. CPIS'nin 6'dan büyük olduğu durumlarda pnömoni ihtimalinin arttığı görülmüştür, ancak CPIS'nin tanıdan ziyade tedavi değerlendirmesi için kullanılması önerilmektedir. CPIS ve CDC'nin oluşturduğu tanı kriterleri Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te gösterilmiştir (53).

Tablo 2.2 Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS) (53)

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut sıcaklığı $^{\circ}\text{C}$	36.1-38.4	38.5-38.9	≥ 39 , ≤ 36
Lökosit sayısı/ mm^3	4000-11.000	<4000 , >11.000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	>240 ya da ARDS		<240 ve ARDS yok
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Difüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var	

Tablo 2.3 CDC ventilatör ilişkili pnömoni tanımları (53)

I. Enfeksiyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon

Mekanik ventilasyonun 3. günü ve daha sonrası için geçerli olmak koşuluyla; oksijenlenmenin bozulduğu* gün (veya \pm iki gün içinde) alttaki iki kriterin ikisini birlikte karşılıyorsa:

1. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ veya Lökosit >12.000 hücre/ mm^3 veya <4000 hücre/ mm^3
2. Yeni bir antimikrobiyal tedavi başlanmış ve en az dört gün devam edilmiş olması

II. Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP)

Mekanik ventilasyonun üçüncü günü ve daha sonrası için geçerli olmak koşuluyla; oksijenlenmenin bozulduğu gün (veya \pm iki gün içinde) hasta alttaki kriterlerden birini karşılıyorsa:

1. Pürülan solunum sekresyonu

- Akciğerler, bronşlar veya trakeadan gelen, mikroskopun küçük büyütmesinde ≥ 25 nötrofil ve <10 epitel hücresi içeren sekresyon örneği
- Yarı-kantitatif sonuç veren laboratuvarlar için üstteki kalite ölçütlerine tekabül eden bir sonuç verilmiş olmalıdır

2. Kültür pozitifliği

Balgam, endotrakeal aspirat (ETA), bronkoalveolar lavaj (BAL) veya korunmuş fırça örneğinin kalitatif, yarı-kantitatif veya kantitatif kültüründe anlamlı üreme olması. Oral veya solunum yolu flora bakterileri, koagülaz negatif stafilokoklar, Candida türleri veya tiplendirilmemiş mayalar, enterokok türleri izole edildiğinde kültür sonucu anlamlı kabul edilmez. Akciğer dokusu örneğinin kültüründe ise her üreme anlamlı kabul edilir.

III. Yüksek Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP)

Mekanik ventilasyonun üçüncü günü ve daha sonrası için geçerli olmak koşuluyla; oksijenlenmenin bozulduğu gün (veya \pm iki gün içinde) hasta alttaki kriterlerden birini karşılıyorsa:

1. Pürülan solunum sekresyonu (Olası VİP'te tanımlandığı şekilde) ve alttaki kriterlerden birinin bulunması:

- ETA kültürü pozitifliği, $\geq 10^5$ cfu/mL
- BAL kültürü pozitifliği, $\geq 10^4$ cfu/mL
- Akciğer dokusu kültürü pozitifliği, $\geq 10^4$ cfu/mL
- Korunmuş fırça örneği kültürü pozitifliği, $\geq 10^3$ cfu/mL

Not: Oral veya solunum yolu flora bakterileri, koagülaz negatif stafilokoklar, Candida türleri veya tiplendirilmemiş mayalar, Enterokok türleri izole edildiğinde kültür sonucu anlamlı kabul edilmez. Akciğer dokusu örneğinin kültüründe ise her üreme anlamlı kabul edilir.

1. Alttaki kriterlerden birinin varlığı (pürülan sekresyon yok ise):

- Plevral sıvı kültürü pozitifliği (plevral sıvı örneği torakosentez ile veya toraks tüpü yerleştirilirken alınmış olmalıdır. Toraks dreninden alınan örnek kabul edilmez.)
- Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların varlığı
- *Legionella* spp. için tanısal testlerde pozitiflik
- Solunum sekresyonlarında influenza virus, RSV, adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, human metapneumovirus, coronavirus pozitifliği

*Oksijenizasyonun bozulma kriterleri:

Günlük minimum FiO2 düzeyinde ≥ 0.20 (20 puan) artış olması ve bu artışın en az iki gün devam etmesi

Günlük minimum PEEP düzeyinde ≥ 3 cmH2O artış olması ve bu artışın en az iki gün devam etmesi

2.3.2 Akut Bakteriyel Pnömonide İmmün Yanıt

Anatomik ve mekanik bariyerler, hümmoral immünite, hümmresel immünite ve fagosit aktivitesi akut bakteriyel pnömonideki pulmoner defans mekanizmalarını oluşturur (54,55). Solunum yoluna giren partiküllerin büyük bir kısmı anatomik ve mekanik bariyerler tarafınca temizlenmektedir. Bakterilerin büyük çoğunluğu 0,5-2 μm boyutlarındadır. Bu boyuttaki partiküller anatomik ve mekanik bariyerlerden kaçıp solunum yolunun en uç kısımları olan terminal havayolları ve alveollere ulaşabilmektedir. Solunum yolunun bu kısmında mukosilyer aktivite bulunmamakta olup bu bölgeye ulaşan partiküllerin temizliğinden hümmoral ve hümmresel immünite sorumlu olmaktadır. Bu bölgeye ulaşabilen bakterileri ilk önce alveoler yüzey sıvısı karşılamaktadır. Alveoler yüzey sıvısında bulunan sümfaktan, fibronektin, immümglobülin ve kompleman proteinleri opsonizasyonda etkin olarak görev almaktadır. Sümfaktan proteini (SP) SP-A, SP-B, SP-C, SP-D şeklinde dörde ayrılmaktadır. Makrofajların mikrobisidal kapasitesini artırır, serbest radikal oluşumu ve lenfosit aktivitesini modifiye edici etkileri bulunmaktadır (56). Alveoler yüzey sıvısında bulunan serbest yağ asitleri, lizozim, demir bağlayıcı proteinler, defensinler de direkt mikrobisidal etkileri ile pulmoner defansa yardımcı olmaktadır.

Akciğer dokusunda başlıca dört farklı makrofaj tipi bulunmaktadır. Alveoler yüzey sıvısından da kaçan bakterileri ilk olarak alveoler makrofajlar karşılamaktadır. Alveoler makrofajlar direkt olarak fagositik aktivitesi ile bakterileri öldürmektedir. Tek başına enfeksiyonu yeteri kadar kontrol altına alamadığı takdirde de proenflamatuar sitokin salınımı yapmakta ve akciğerlere nötrofil göçüne yol açmaktadır (57). İnterstisyel makrofajlar hem fagosit hem de APC olarak görev yapmaktadır. Monosit kökenli hücreler olan dendritik hücreler ve onun alt tipi olan Langerhans hücreleri solunan havadaki antijenleri toplar ve APC olarak görev alırlar. IL-12 gibi sitokinler ve kemokinler salarak ve lenfoid dokulara göç edip T-lenfosit yanıtını stimüle ederek immün yanıtta katkıda bulunabilirler. Son makrofaj tipi olan intravasküler makrofajlar ise kapiller endotel hücreleri komşuluğunda bulunurlar. Aktif olarak fagositoz yaparlar ve kan dolaşımından akciğer dokusuna giren yabancı materyalleri temizlerler. Akut bakteriyel pnömonideki immün yanıtın en önemli basamaklarından biri de akciğer dokusuna nötrofil göçüdür. Akciğerdeki epiteloid hücrelerde, alveoler makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve diğer bazı hücrelerde PRR'ler bulunmakta olup hücreler bu reseptörler aracılığı ile PAMP'ları tanımaktadır. Bunun sonucunda proenflamatuar sitokinler açığa çıkmakta ve akciğer dokusuna nötrofil göçü gerçekleşmektedir (58,59). CD4⁺/CD8⁺ T-lenfositler, B-lenfositler, NK hücreleri ve çocuklarda daha belirgin olan bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) ilişkili immün yanıtlar daha ziyade virüsler ve diğer intraselüler mikroorganizmalar ile oluşan pnömonide görev almakta olup akut ekstraselüler bakteriyel pnömonide belirgin görevleri bulunmamaktadır (60). Pulmoner defans mekanizmaları Tablo 2.4'te özetlenmiştir (8).

Pnömonide, sigara kullanımı, alkolizm, yaşlılık gibi immün yanıtı bozan birçok etmen bulunmaktadır. Mekanik ventilasyon bunlardan biri olup VİP'te pulmoner defans mekanizmalarının çoğu basamağında bozulmalar meydana gelmektedir. Solunum yetmezliğine neden olan hastalıklar ve durumların yanı sıra endotrakeal tüpün direkt kendisine bağlı olarak da solunum yolu epiteli hasarlanabilmekte ve mukosilyer aktivite bozulabilmektedir (61). VİP sıklıkla sepsis ile birliktelik göstermekte olup bu hastalarda daha önce bahsedildiği gibi

sepsis ilişkili immünsüpresyon görülebilmektedir. Mekanik ventilasyon sırasında akciğerlere homojen olmayan yüksek volümlü ve basınçlı hava salınımı olmakta, bu durum bazı uç havayollarında aşırı gerilmeye neden olabilmektedir. Bu aşırı gerilme sonucunda NF-κB yolağı gibi yolaklar aktive olmakta TNF-α, IL-1β, IL-12 ve IL-18 gibi proenflamatuar sitokinler açığa çıkmaktadır. Bu durum mikroorganizmalara karşı gelişen disregüle konak yanıtını daha da kötüleştirir (62). Mekanik ventilasyonun akciğer dokusundaki PRR'lerin ekspresyonunda artışa da neden olduğu gösterilmiştir (63). Mekanik ventilasyon direkt olarak alveollerdeki sürfaktan miktarını azaltmakta, buna bağlı olarak alveoler kollaps ve atelektazi görülmektedir. Atelektazi zemininde akciğer dokusunda bakteriyel aşırı çoğalma görülebilmekte, sürfaktan eksikliğine bağlı antimikrobiyal etkinlikte baskılanma görülmekte ve buna bağlı pulmoner enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır (64). Mekanik ventilasyon aracılığı ile akciğerlere verilen yüksek konsantrasyondaki oksijenin de pulmoner defansa zararlı etkileri bulunmaktadır. Yüksek konsantrasyondaki oksijen, ROS üretimine neden olmakta, bunun sonucunda kan-hava bariyerinde bulunan yapılarda belirgin hasarlanma görülebilmektedir. Yüksek konsantrasyondaki oksijen ayrıca fagositlerin fagositoz yeteneğini azaltmakta, akciğerdeki Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) miktarını azaltmakta ve PRR'lerin ekspresyonunda artışa neden olmakta, böylece doğal immün yanıt üzerinde baskılanmaya yol açmaktadır (65,66).

Tablo 2.4 Pulmoner defans mekanizmaları (8)

BÖLGE	KONAK DEFANS MEKANİZMASI
Üst Solunum Yolu	
Nazofarinks	<ul style="list-style-type: none"> • Nazal kıllar • Konkalar • Anatomik yapı • Mukosilyer aparat • İmmünglobülin A (IgA) sekresyonu
Orofarinks	<ul style="list-style-type: none"> • Tükürük

- Öksürük
- Bakteriyel interferans
- Kompleman üretimi

İletici Hava Yolları

Trakea, bronşlar

- Öksürük, epiglotik refleksler
- Solunum yolunun keskin açıyla dallanması
- Mukosiliyer aparat
- Havayolu yüzey sıvısı (lizozim, laktoferrin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü, antimikrobiyal peptitler)
- Dendritik hücreler
- BALT
- İmmünglobülinler (IgG, IgM, IgA)

Alt Solunum Yolu

Terminal havayolları, alveoller

- Alveoler yüzey sıvısı (sümfaktan, fibronektin, immünglobülin, kompleman, serbest yağ asidi, demir bağlayıcı proteinler)
- Alveoler makrofajlar
- İnterstisyel makrofajlar
- Nötrofil göçü
- Dendritik hücreler
- BALT

2.4 *Acinetobacter baumannii*

2.4.1 Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter türleri, hareketsiz, nonfermantatif, zorunlu aerobik, katalaz pozitif, oksidaz negatif, gram negatif kokobasil morfolojisinde bakterilerdir. Saprofitik beslenme paterni gösterirler. Mekanik ventilasyon ekipmanları gibi nemli yüzeylerde de insan cildi gibi kuru yüzeylerde de kolonize olabilirler. Ayrıca bazı sağlıklı kişilerin orofarengeal mikrobiyotasında da kolonize olabilmekte, bu kişilerin hastaneye yatması durumunda bu kolonizasyon kritik düzeylere çıkabilmektedir. Kolonize olduğu yüzeylerde biyofilm oluşturabilirler. *Acinetobacter* türleri glikozu okside edenler ve edemeyenler şeklinde ikiye ayrılmakta olup, glikozu okside edebilen türlerin en önemlisi *Acinetobacter baumannii*'dir (23). *A. baumannii* en virulan tür olup insan enfeksiyonlarında en sık saptanan türdür. Antimikrobiyal direnci oluşturabildiği için yönetimi zor solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, yara enfeksiyonu ve sepsis gibi klinik tablolara neden olabilmektedir (67).

2.4.2 *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonunda İmmün Yanıt

Acinetobacter baumannii sağlıklı bireylerde genellikle enfeksiyon oluşturmamakta olup, enfeksiyonlar genellikle immünsüpresif bireylerde ve YBÜ'de takip edilen hastalarda görülmektedir. İmmün yanıt, diğer ekstraselüler bakteri enfeksiyonlarına benzer şekilde doğal immün yanıt hücrelerindeki PRR'lerin *A. baumannii*'ye ait PAMP'ları tanıması ile başlar. Toll benzeri reseptörler (TLR) bu tanımda kullanılan en önemli PRR'lere dendir. *Acinetobacter baumannii*'ye ait PAMP'ların tanınmasında TLR2 ve TLR4 görev yapmakta olup CD14 bu işlemde koreseptör olarak görev almaktadır (68). Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi LPS'yi tanıyan TLR4 esas görevi üstlenmektedir. TLR2 ise lipoproteinleri, peptidoglikanları ve mikobakteriyel lipoarabinomannanları tanımaktadır. Bu tanıma sonrasında NF- κ B yolağı gibi hücre içi yollar aktive olmakta ve bunun sonucunda TNF- α , IL-6, MIP-2, CCL5, CXCL1, MCP-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi proenflamatuar sitokinler ve kemokinler açığa çıkmaktadır. Bu sitokin ve kemokinlerin etkisi ile kompleman sistemi aktive olmakta, enfeksiyon bölgesine bol miktarda nötrofil göçü olmakta, enfeksiyon bölgesinde halihazırda bulunan

doku makrofajları, bölgeye göç eden nötrofiller ve kompleman proteinleri ile bakteriler ortamdaki temizlenmektedir. NK hücreleri ve dendritik hücreler bakterilerin ortamdaki temizlenmesinde belirgin rol oynamamakta ancak sitokin ve kemokin salınımı ile immün yanıtı destek vermektedirler. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunda NK hücrelerinin bir alt tipi olan NK1.1 hücrelerinde artış olmaktadır. Bu hücrelerin enfeksiyonun erken evrelerinde CXCL1/IL-8 ekspresyonunda artışa neden olarak enfeksiyon bölgesine nötrofil göçünü artırdığı gösterilmiştir (69).

Acinetobacter baumannii her ne kadar ekstraselüler bir bakteri olsa da intraselüler bir yaşam döngüsünün olabileceğini bu yüzden TLR9, NOD benzeri reseptörler olan NOD1 ve NOD2 gibi hücre içi PRR'ler ile ilişkili yollar ve inflamazom gibi hücre içi doğal immün yanıt yollarında aktivasyona yola açabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (70). *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu temelde ekstraselüler bakteriyel enfeksiyon olarak kabul edildiği için yardımcı T hücresi olan Th2 ve B lenfosit ilişkili antikor yanıtlarının adaptif immün yanıtta koruyucu özelliklerinin olduğu düşünülmektedir (71) ancak *A. baumannii*'ye karşı geliştirilen esas etkin immün yanıt doğal immün yanıtıdır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırma Bölgesi ve Tipi

Bu araştırma YBÜ'de mekanik ventilasyon desteği alan kritik immünkompetan hastalarda, sepsis ve pnömonisi olan ve olmayanların CMV PCR pozitif olma durumlarının karşılaştırıldığı tanımlayıcı bir çalışma olarak, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde yürütüldü.

3.2 Araştırma Popülasyonu

Bu çalışmanın popülasyonunu, 01.05.2019 ve 31.03.2020 tarihleri arasında ÇOMÜ Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi edilen hastalar oluşturdu. 649529 numarası ile Ulusal Tez Merkezi'nde yayımlanmış olan "Yoğun Bakım Ünitesinde Alt Solunum Yolu Örneklerinde *Acinetobacter baumannii* Üreyen Hastalarda IL-8'in Enfeksiyon ve Kolonizasyon Ayrımında Tanı Değeri" isimli tez kapsamında bu hastalara ulaşılmış, hastaların 3500 devirde 10 dk santrifüj edilerek hazırlanmış serum ve ETA örnekleri -80 °C'de saklanmıştır. Bahsedilen tez çalışmasındaki hasta örneklerinin toplanmasında tarafımda aktif görev alınmıştır. Bizim çalışmamız, -80 °C'de saklanmakta olan bu örnekler ile yapılmıştır. Bahsedilen tez çalışmasına dahil edilen hastalar en az 48 saattir entübe ve mekanik ventilatöre bağlı *A. baumannii* ile ilişkili solunum yolu kolonizasyonu veya VİP ön tanısı olan hastalardır (72).

3.3 Hasta Seçim Kriterleri

3.3.1 Dahil Edilme Kriterleri

- Hasta yaşının >18 olması

- YBÜ'de en az 48 saattir entübe veya trakeostomili mekanik ventilatöre bağlı olma,
- Anti-CMV IgG pozitif olması,
- İmmünkompetan olma [HIV (human immunodeficiency virus) enfekte olmayan, altta yatan bilinen veya şüphelenilen transplantasyon, hematolojik malignite, konjenital immünsüpresyon gibi bir öyküsü olmayan, son bir yıl içerisinde kemoterapi, son 30 gün içerisinde yüksek doz steroid tedavisi gibi bir immünsüpresif tedavi almamış olan hastalar],
- Örnek alınmasından önceki 7 günlük periyotta CMV'ye etkili olabilecek bir antiviral tedavi (sidofovir, foskarnet, gansiklovir, valgansiklovir gibi) almamış olma.

3.3.2 Dışlama Kriterleri

- Hasta yaşının <18 olması,
- Entübasyon veya trakeostomili mekanik ventilasyon durumu olmaması veya 48 saatten daha kısa süreli entübe olması,
- Anti-CMV IgG negatif olması,
- İmmünsüpresif olma (HIV enfeksiyonu olan, altta yatan bilinen veya şüphelenilen transplantasyon, hematolojik malignite, konjenital immünsüpresyon gibi bir öyküsü olan, son bir yıl içerisinde kemoterapi, son 30 gün içerisinde yüksek doz steroid tedavisi gibi bir immünsüpresif tedavi almış olan hastalar),
- Örnek alınmasından önceki 7 günlük periyotta CMV'ye etkili olabilecek bir antiviral tedavi (sidofovir, foskarnet, gansiklovir, valgansiklovir gibi) almış olma.

3.4 Araştırmanın Uygulanışı

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, hastane yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, hastalık şiddeti ve mortalite ile ilgili bilgileri, APACHE II ve SOFA skorları, periferik kandaki hemoglobin, lökosit,

nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, CRP (C-reaktif protein) ve aminotransferaz düzeyleri retrospektif olarak hastane otomasyon sisteminden elde edilip çalışma formuna kaydedildi. Hemoglobin spektrofotometrik yöntem, lökosit ve trombosit impedans yöntem ve lökosit diferansiyasyonu ışık saçılım tekniği ile DxH (Beckman Coulter, Miami, FL) otomatik tam kan sayım cihazında ölçüldü. Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) spektrofotometrik yöntem ile cobas 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) otoanalizöründe çalışıldı. CRP Image 800 (Beckman Coulter, Miami, FL) nefelometre cihazında çalışıldı. VİP tanıları CDC tanı kriterlerine (53), sepsis tanıları Sepsis-3 bildirgesinde belirtilen kriterlere (37) göre konulmuş hastaların tanıları ile diğer hasta verilerine Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültasyon kayıtlarından ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar;

1) ETA örneğindeki bakteri üremesi enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen ve beraberinde sepsisi olan hastalar,

2) ETA örneğindeki bakteri üremesi kolonizasyon kabul edilen ve sepsisi olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı.

Real-time PCR yöntemi ile gruplar arasında CMV reaktivasyon oranları ve CMV DNA kopya sayıları karşılaştırıldı.

3.4.1 Real-time PCR

Çalışmamızdaki CMV RT-PCR testleri 08.04.2022 tarihinde Düzen Laboratuvarlar Grubu'nda (Ankara, Türkiye) hizmet alımı şeklinde gerçekleştirildi. Test sonuçları kit üreticisinin önerilerine göre değerlendirildi. Kullanılan yöntemler kısaca şu şekildedir;

DNA ekstraksiyonu

Artus CMV protokolü için DNA, EZ1 Advanced instrument cihazında Qiagen Virus EZ1 mini kiti (Qiagen, Valencia, CA) ile 95 mikrolitrelik bir son hacimde izole edildi.

Kantitatif PCR

Artus CMV PCR (Qiagen, Valencia, CA), CMV majör çok-erken genini hedefleyen gerçek zamanlı, hidroliz probu tabanlı bir PCR'dir. Reaksiyonlar, Rotor-Gene Q (RGQ) cihazında gerçekleştirildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2010) programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde ortalama±standart sapma, ortanca (min-maks) ve yüzdeler kullanılmıştır. Hasta gruplarında incelenecek parametreler arasındaki istatistiksel değerlendirmeler, normal dağılıma uygunluk kriterine göre parametrik ya da non-parametrik önemlilik testleri ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.6 İzin ve Onamlar

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20/10/2021 tarihli 07-20 nolu kararla 2011-KAEK-27/2021-2100092235 numaralı araştırmamız için gerekli izinler alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 34 hasta dahil edildi. Hastaların 22'si (%64,7) erkek, 12'si (%35,3) kadındı, yaş ortalamaları $72,2\pm 10,4$ (en az 48 – en çok 91) yıldı. Hastaların 32'sinde (%94,1) en az bir komorbidite bulunmaktaydı, en sık komorbidite 13 hasta (%38,2) ile serebrovasküler hastalık olup bunu 10'ar hasta (%29,4) ile hipertansiyon ve malignite takip etmekteydi.

Hastaların APACHE II skoru ortalaması $20,5\pm 6,8$ (en az 11 – en çok 37), SOFA skoru ortalaması ise $4,3\pm 3,5$ (en az 0 – en çok 12) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış günleri, ventilatör günleri ve 28 günlük mortaliteleri de değerlendirildi. Hastanede yatış günü ortalaması $23,7\pm 19,3$ (en az 6 – en çok 83), ventilatör günü ortalaması $22,9\pm 19,2$ (en az 4 – en çok 83) idi. 28 günlük takipte 18 hastada (%52,9) mortalite gözlemlenirken, 16 hastada (%47,1) mortalite görülmedi.

Çalışmamızda 34 hastanın 27'sinde (%79,4) CMV reaktivasyonu görüldü. ETA örneklerinde serum örneklerine kıyasla hem reaktivasyon oranı hem de kopya sayısı daha yüksek bulundu. 34 ETA örneğinin 26'sında (%76,5) CMV reaktivasyonu görülürken, 34 serum örneğinin 14'ünde (%41,2) CMV reaktivasyonu görüldü. ETA örneklerindeki CMV PCR ortalaması 52489 ± 172531 (en az 0 – en çok 952943) kopya/mL, serum örneklerindeki CMV PCR ortalaması 24325 ± 100377 (en az 0 – en çok 510699) kopya/mL olarak bulundu. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1 Hastaların genel özellikleri

Değişken	Tüm Hastalar (n=34)
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	22 (64,7)
Kadın	12 (35,3)

Yaş (yıl), ort±ss, ortanca (min-maks)	72,2±10,4, 72,0 (48,0-91,0)
Komorbidite, n(%)	
Yok	2 (5,9)
Hipertansiyon	10 (29,4)
Diabetes mellitus	6 (17,6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	7 (20,5)
Konjestif kalp yetmezliği	8 (23,5)
Kronik böbrek yetmezliği	5 (14,7)
Akut böbrek yetmezliği	2 (5,9)
Serebrovasküler hastalık	13 (38,2)
Koronar arter hastalığı	6 (17,6)
Malignite	10 (29,4)
APACHE II skoru, ort±ss, ortanca (min-maks)	20,5±6,8, 20,0 (11,0-37,0)
SOFA skoru, ort±ss, ortanca (min-maks)	4,3±3,5, 4,0 (0,0-12,0)
Hastanede yatış günü, ort±ss, ortanca (min-maks)	23,7±19,3, 16,5 (6,0-83,0)
Ventilatör günü, ort±ss, ortanca (min-maks)	22,9±19,2, 16,0 (4,0-83,0)
28 günlük mortalite, n(%)	18 (52,9)
ETA CMV reaktivasyonu, n(%)	26 (76,5)
Serum CMV reaktivasyonu, n(%)	14 (41,2)
ETA CMV PCR kopya/mL, ort±ss, ortanca (min-maks)	52489,0±172531,0, 1003,0 (0,0-952943,0)
Serum CMV PCR kopya/mL, ort±ss, ortanca (min-maks)	24325,0±100377,0, 0,0 (0,0-510699,0)

ort±ss: ortalama±standart sapma, %:sütun yüzdesi

Çalışmamızda hastalar iki gruba ayrıldı, grup 1 (ETA örneğindeki bakteri üremesi enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen ve beraberinde sepsisi olan hastalar) ve grup 2 (ETA örneğindeki bakteri üremesi kolonizasyon kabul edilen ve sepsisi olmayan hastalar) arasında CMV reaktivasyon oranları ve CMV PCR kopya sayıları karşılaştırıldı. 23 hastanın olduğu (%67,6) grup 1'de CMV reaktivasyonu 18 hastada (%78,3) görüldü. 11 hastanın olduğu (%32,4) grup 2'de ise CMV reaktivasyonu 8 hastada (%72,7) görüldü. İki grup arasında CMV reaktivasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,722). Grup 1'de CMV PCR kopya ortalaması 71668±208201 (en az 0 – en çok 952943) kopya/mL, grup 2'de CMV PCR kopya ortalaması 12389±15844 (en az 0 – en çok 46367) kopya/mL olarak bulundu. İki grup arasında CMV PCR kopya sayıları bakımından 5,8 kat fark vardı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,717).

Tablo 4.2 Gruplar arası CMV reaktivasyon durumları

Değişken	Grup 1	Grup 2	p
CMV reaktivasyonu, n(%)			0,722
Var	18 (78,3)	8 (72,7)	
Yok	5 (21,7)	3 (27,3)	
CMV PCR kopya/mL, ort±ss, ortanca (min-maks)			0,717*
	71668,0±208201,0, 679,0 (0,0-952943,0)	12389,0±15844,0, 1574,0 (0,0-46367,0)	

ort±ss: ortalama±standart sapma, **%:** sütun yüzdesi, **p:** Ki-Kare testi, **p*:** Mann-Whitney U testi

Çalışmamızda hastalar ayrıca septik şokun CMV reaktivasyonu üzerine etkisini incelemek adına; sepsisi olmayan, sepsisi olan ancak şok tablosunda olmayan ve septik şok tablosunda olan hastalar şeklinde üç gruba ayrıldı ve

gruplar arasında CMV reaktivasyon oranları ve CMV PCR kopya sayıları karşılaştırıldı. Üç grup arasında CMV reaktivasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,905$). Üç grup arasında CMV PCR kopya sayıları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,644$)

Hastalık şiddeti, mortalite, organ disfonksiyonu ve sepsisi öngörebilmek için kullanılan skorum sistemleri ile CMV reaktivasyonu arasında ilişki olup olmadığını anlayabilmek adına CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında APACHE II ve SOFA skorları karşılaştırıldı, ayrıca APACHE II ve SOFA skorları ile CMV PCR kopya sayıları arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan iki grup arasında hem APACHE II hem de SOFA skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,571$, $p=0,747$). Çalışmamızda hem APACHE II hem de SOFA skorları ile CMV PCR kopya sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,699$, $p=0,909$).

Sitomegalovirüs reaktivasyonu ile hemogram, CRP ve aminotransferaz düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını anlayabilmek adına CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, CRP, ALT ve AST düzeyleri karşılaştırıldı, ayrıca bu laboratuvar değerleri ile CMV PCR kopya sayıları arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan iki grup arasında bu laboratuvar düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (hemoglobin $p=0,676$, lökosit $p=0,954$, nötrofil $p=0,141$, lenfosit $p=0,120$, monosit $p=0,347$, trombosit $p=0,565$, CRP $p=0,676$, ALT $p=0,705$, AST $p=0,623$). Çalışmamızda bu laboratuvar değerleri ile CMV PCR kopya sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (hemoglobin $p=0,918$, lökosit $p=0,201$, nötrofil $p=0,153$, lenfosit $p=0,163$, monosit $p=0,640$, trombosit $p=0,172$, CRP $p=0,700$, ALT $p=0,815$, AST $p=0,565$).

Endotrakeal aspiratta CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında hastanede yatış günü, ventilatör günü ve 28 günlük mortalite verileri

karşılaştırıldı, ayrıca hastanede yatış günü ve ventilatör günü verileri ile ETA CMV PCR kopya sayıları arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. ETA CMV PCR (+) olan grupta hastanede yatış günü ortalaması 26,0±21,5 (en az 6 – en çok 83), ETA CMV PCR (-) olan grupta hastanede yatış günü ortalaması 16,0±4,7 (en az 9 – en çok 22) olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,510). ETA CMV PCR (+) olan grupta ventilatör günü ortalaması 25,5±21,3 (en az 4 – en çok 83), ETA CMV PCR (-) olan grupta ventilatör günü ortalaması 14,3±3,6 (en az 9 – en çok 20) olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,347). 28 günlük takipte ETA CMV PCR (+) olan 26 hastanın 14'ünde (%53,9) mortalite gözlemlenirken, ETA CMV PCR (-) olan 8 hastanın dördünde (%50) mortalite gözlemlendi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,849). Çalışmamızda hem hastanede yatış günü hem de ventilatör günü ile ETA CMV PCR kopya sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0,367, p=0,278).

Tablo 4.3 ETA CMV reaktivasyonu ile klinik verilerin karşılaştırılması

Değişken	ETA CMV PCR (+)	ETA CMV PCR (-)	p
Hastanede yatış günü, ort±ss, ortanca (min-maks)	26,0±21,5, 17,0 (6,0-83,0)	16,0±4,7, 16,0 (9,0-22,0)	0,510*
Ventilatör günü, ort±ss, ortanca (min-maks)	25,5±21,3, 17,0 (4,0-83,0)	14,3±3,6, 14,5 (9,0-20,0)	0,347*
28 günlük mortalite, n(%)	14 (53,9)	4 (50,0)	0,849

ort±ss: ortalama±standart sapma, %:sütun yüzdesi, p: Ki-Kare testi, p*: Mann-

Whitney U testi

Serum CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında hastanede yatış günü, ventilatör günü ve 28 günlük mortalite verileri karşılaştırıldı, ayrıca hastanede yatış günü ve ventilatör günü verileri ile serum CMV PCR kopya sayıları arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Serum CMV PCR (+) olan grupta hastanede yatış günü ortalaması $32,6\pm 24,5$ (en az 6 – en çok 83), serum CMV PCR (-) olan grupta hastanede yatış günü ortalaması $17,5\pm 11,8$ (en az 7 – en çok 62) olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,047$). Serum CMV PCR (+) olan grupta ventilatör günü ortalaması $32,2\pm 23,8$ (en az 6 – en çok 83), serum CMV PCR (-) olan grupta ventilatör günü ortalaması $16,4\pm 12,1$ (en az 4 – en çok 62) olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,036$). 28 günlük takipte serum CMV PCR (+) olan 14 hastanın 7'sinde (%50) mortalite gözlemlenirken, serum CMV PCR (-) olan 20 hastanın 11'inde (%55) mortalite gözlemlendi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,774$). Çalışmamızda hem hastanede yatış günü hem de ventilatör günü ile serum CMV PCR kopya sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,248$, $p=0,206$).

Tablo 4.4 Serum CMV reaktivasyonu ile klinik verilerin karşılaştırılması

Değişken	Serum CMV PCR (+)	Serum CMV PCR (-)	p
Hastanede yatış günü, ort±ss, ortanca (min-maks)	$32,6\pm 24,5$, 23,0 (6,0-83,0)	$17,5\pm 11,8$, 15,0 (7,0-62,0)	0,047*
Ventilatör günü, ort±ss,	$32,2\pm 23,8$, 25,0 (6,0-83,0)	$16,4\pm 12,1$, 14,0 (4,0-62,0)	0,036*

ortanca
(min-
maks)

28 günlük mortalite, n(%)	7 (50,0)	11 (55,0)	0,774
---------------------------------	----------	-----------	-------

ort±ss: ortalama±standart sapma, %:sütun yüzdesi, **p:** Ki-Kare testi, **p*:** Mann-Whitney U testi



5.TARTIŞMA

Ekstraselüler bakterilere bağılı pnömoni ve sepsis gibi tablolarda PRR'ler tarafınca PAMP ve DAMP'ların tanınması ile başlayan, NF-κB aktivasyonu ve sitokinlerin salınımı ile devam eden enflamasyonda doğal immün yanıt elemanları aktive olmakta ve immün yanıt bu yönde gelişmektedir, ancak bununla birlikte intraselüler mikroorganizmalara karşı geliştirilen immün yanıtta "immün felç" olarak da adlandırılan baskılanma durumu görülmektedir. Buna bağılı da CMV, HSV gibi intraselüler enfeksiyon yapan latent virüslerde reaktivasyon görülebilmektedir (50). NF-κB aktivasyonu, doğal immün yanıt aktivasyonu ve sonucunda immün felç durumuna neden olabildiğı gibi CMV'ye ait çok erken genlerin ekspresyonunu da aktive edebilmekte ve bu nedenle de CMV reaktivasyonuna zemin hazırlayabilmektedir (73). Bunun yanı sıra organizmanın stres altında kalması sonucu görülen sempatik hiperaktivite ve katekolamin deşarjının β-2 adrenerjik reseptörleri aktive ettiği, buna bağılı olarak da monositlerde CMV'ye ait çok erken genlerin ekspresyonunun aktive olduğu gösterilmiştir (74). CMV reaktivasyonu sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yol açabilmekte, bu durum hastaların morbiditesinde ve mortalitesinde artışa neden olabilmektedir (75). Bu literatür bilgileri ışığında klasik immünsüpresif sebeplere sahip olmamasına karşın mekanik ventilasyon desteğı alması, kritik hasta grubunda olması, alt solunum yolunda bakteri üretmesi olması, sepsis ve ekstraselüler bakteriyel pnömoni tablosunda olması nedeniyle immün felç durumunda olan hastalarımızda CMV reaktivasyonu varlığını araştırmak amacıyla bu çalışma planlandı.

Yoğun bakım ünitesinde yatan immünkompetan hastalarda CMV reaktivasyonunun değerlendirildiğı çalışmalarda CMV reaktivasyon oranı %0-80 arasında bildirilmiştir (76–86). Çalışmamızda CMV reaktivasyon oranı %79,4 olarak saptandı ve bu oranın ulaşılabildiğı kadarıyla literatürdeki en yüksek ikinci reaktivasyon oranı olduğu görüldü. En yüksek reaktivasyon oranlarının sepsis hastalarında görüldüğü bilinmektedir (87). Lambe ve ark. (78) tarafınca yapılan çalışmada dahil edilen 25 hastanın tamamının sepsis tablosunda

olması, bu çalışmada %80 oranla literatürdeki en yüksek CMV reaktivasyonunun görülmesini açıklayabilir. Çalışmamız ayrıca Türkiye’de bu alanda yapılmış ikinci çalışma olma özelliğine sahiptir. Türkiye’de bu alanda yapılmış ilk çalışma Coşkun ve ark. (77) tarafından yürütülmüş olup, CMV reaktivasyon oranı %8,3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda yüksek CMV reaktivasyon oranı görülmesi; hastaların tamamının mekanik ventilatör desteği alması, hastaların %67,6’sının sepsis ve VİP tablosunda olması, CMV IgG pozitifliğinin %100 olması, hastaların tamamında alt solunum yolunda bakteri üremesi olması, CMV varlığının pp65 antijenemisi ve kültürden daha duyarlı bir yöntem olan PCR ile değerlendirilmesi, CMV varlığının hem solunum yolu hem de serumdan değerlendirilmesi gibi sebeplere bağlı olabilir.

Sitomegalovirüse bağlı latent enfeksiyonun ve reaktivasyonların görüldüğü esas organ akciğerlerdir (88). Akciğer kaynaklı herhangi bir risk faktörü olmasa bile bakteriyel sepsise bağlı olarak akciğerde CMV reaktivasyonu görülebilmektedir (89). Chilet ve ark. (90) tarafınca yapılan bir çalışmada CMV reaktivasyonu hem plazmada hem de ETA örneğinde değerlendirilmiş, ETA örneğinde reaktivasyon oranı %39,7, plazmada reaktivasyon oranı %30,2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu literatür verileri ile uyumlu şekilde ETA örneğinde seruma göre hem CMV reaktivasyon oranı hem de CMV PCR kopya sayısı daha fazla bulundu.

Sepsis, YBÜ’de tedavi edilen immünkompetan hastalarda en önemli CMV reaktivasyon sebeplerinden biridir (9). Sepsisin yanı sıra VİP de CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (84). Çalışmamızda hastalar iki gruba ayrıldı, VİP ve sepsis tablosunda olan grup 1 hastaları ile VİP veya sepsis tablosunda olmayan grup 2 hastaları CMV reaktivasyonu açısından karşılaştırıldı. Mevcut literatür verilerine benzer şekilde grup 1 hastalarında grup 2 hastalarına kıyasla hem CMV reaktivasyon oranı hem de CMV PCR kopya sayısı daha fazla bulundu. Ancak grup 1’de bulunan hastaların CMV PCR kopya sayısı grup 2 hastalarına kıyasla 5,8 kat bulunmasına rağmen CMV PCR kopya sayısı ve reaktivasyon oranları arasındaki farklar istatistiksel olarak

anlamli saptanmadı. Çalışmamızdaki rneklem hacminin küçük olması ve gruplar arası hasta sayılarının birbirine denk olmaması bu duruma yol açmış olabilir. Çalışmamızda ilginç bir şekilde pnömoni veya VİP tablosunda olmamasına karşın grup 2 hastalarında yüksek oranda CMV reaktivasyonu görüldü (%72,7). Bu durumdan mekanik ventilasyon desteği alan hastaların alt solunum yolundaki bakteri kolonizasyonu VİP'e neden olmasa bile yüksek oranda CMV reaktivasyonuna neden olabilir şeklinde bir sonuç çıkarılabilir.

Çalışmamızda mevcut çalışmalardan farklı olarak hastaların septik şok tablosunda olma durumunun sadece sepsis tablosunda olmasına kıyasla CMV reaktivasyon oranını artırmadaki rolü değerlendirildi. Septik şok tablosunda olan hastalarda sadece sepsisi olan hastalara kıyasla CMV reaktivasyonu bakımından ve CMV kopya sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Silva ve ark. (91) tarafınca yapılan, YBÜ'de takip edilen 56 sepsis hastasının değerlendirildiği bir çalışmada CMV reaktivasyonu olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksek oranda septik şok görülmüştür. Bu açıdan düşünüldüğünde sepsis tablosunda olan hastalarda görülebilen septik şok durumunun CMV reaktivasyon oranını artıran bir neden değil CMV reaktivasyonu sonrası görülen bir sonuç olduğu düşüncesine varılabilir.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sepsis ve organ yetmezliği tanısı için SOFA skorlaması, hastalık şiddeti ve mortaliteyi belirlemek için APACHE II skorlaması sıklıkla kullanılmaktadır. Sepsis ve kritik hastalığın CMV reaktivasyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle sepsis ve şiddetli hastalığı değerlendirmek için kullanılan bu skorlama sistemleri ile CMV reaktivasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (79,80,83,92,93). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde SOFA ve APACHE II skorlamaları ile CMV reaktivasyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim alışmamızda da bu literatür verilerine benzer şekilde SOFA ve APACHE II skorlamaları ile CMV reaktivasyonu ve CMV PCR kopya sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu skorlama sistemleri her ne kadar kritik hastalık şiddetini öngörmeye çalışsa da skorlamada kullanılan

parametreler CMV reaktivasyonu için risk faktörü olmayabilir, bu yüzden SOFA ve APACHE II skorumla sistemleri ile CMV reaktivasyonu arasında ilişki saptanmamış olabilir.

Literatürdeki YBÜ'de takip edilen immünkompetan hastalarda CMV reaktivasyonunun değerlendirildiği çalışmalarda CMV reaktivasyonu için risk faktörlerinin yanı sıra hastaların prognozu ile ilgili hastanede yatış günü, ventilatör günü ve mortalite gibi verilerle CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Literatürdeki sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarının hemen hemen hepsinde CMV reaktivasyonu uzamış hastane yatışı, uzamış mekanik ventilatör süresi ve artmış sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (9,87,94). CMV reaktivasyonu zemininde gelişen bakteriyel ve fungal süperenfeksiyonlar ile uzamış hastane yatışı ve uzamış mekanik ventilatör süreleri arasında iki yönlü bir ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da bu literatür verilerine benzer şekilde CMV reaktivasyonu hem uzamış hastane yatışı hem de uzamış mekanik ventilatör süresi ile ilişkili bulundu ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda ilginç şekilde serumda görülen CMV reaktivasyonu ile uzamış hastane yatışı ve uzamış mekanik ventilatör süreleri arasında ilişki saptanırken, ETA'da görülen CMV reaktivasyonu ile uzamış hastane yatışı ve uzamış mekanik ventilatör süreleri arasında ilişki saptanmadı. Bu bağlamda CMV reaktivasyonunun görüldüğü esas organ akciğer olmasına rağmen solunum yolundan alınan örneklerde saptanan CMV reaktivasyonunun, kandan bakılan CMV reaktivasyonuna kıyasla uzamış hastane yatışı ve uzamış mekanik ventilatör sürelerini öngörme başarısının daha düşük olduğu sonucu çıkarılabilir. Literatürdeki sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarında CMV reaktivasyonu ve mortalite ilişkisi ile alakalı çelişkili sonuçlar vardır. Schildermans ve ark. (87) tarafınca yapılan bir derlemede CMV reaktivasyonunun mortalite ile ilişkili olduğu, hatta CMV reaktivasyonu görülen hasta grubunda mortalitenin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir. Osawa ve ark. (9) tarafınca yapılan bir derlemede ise CMV reaktivasyonu ile mortalite arasında belirgin bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir. Li ve ark. (95) tarafınca yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz

çalışmasında CMV reaktivasyonunun bakıldığı tüm örnek çeşitleri ve yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde reaktivasyon ile mortalite arasında ilişki olduğu ancak CMV reaktivasyonu sadece kandan değerlendirildiğinde reaktivasyon ile mortalite arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise CMV reaktivasyonu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; örneklem hacminin küçük olması, CMV reaktivasyonunun değerlendirilmesi için eski klinik örneklerin kullanılması, solunum yolu CMV reaktivasyonu değerlendirmesi için ETA kullanılması, hastaların prognozu ile ilgili değerlendirmelere nozokomiyal süperenfeksiyonların dahil edilmemesiydi. Daha büyük örneklem hacmi alınarak daha fazla hastanın istatistiksel değerlendirilmesi yapılabilir, kıyaslanan gruplar arası denk hasta sayıları sağlanabilir, CMV reaktivasyonunu artıran risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapılabilir. Bakteriyel pnömoninin CMV reaktivasyonuna etkisini incelemek için sepsisi ve pnömonisi olan grup 1 hastaları ile sepsisi ve pnömonisi olmayan grup 2 hastaları yanına sepsisi olmayan ancak pnömonisi olan üçüncü bir grup eklenebilir. Alt solunum yolundaki bakteri kolonizasyonunun CMV reaktivasyonuna etkisini incelemek için mekanik ventilatör desteği alan ve alt solunum yolunda bakteri kolonizasyonu olan hasta grubuna mekanik ventilatör desteği alan ancak alt solunum yolunda bakteri üremesi olmayan bir grup eklenebilir. Ayrıca kıyaslamalara *A. baumannii* dışı bakteriler de dahil edilerek bakteri tipi ile CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki de değerlendirilebilir. Sadece mekanik ventilatör desteği alma durumunun CMV reaktivasyonuna etkisini incelemek için kıyaslamalara mekanik ventilatör desteği almayan YBÜ hastaları dahil edilebilir. Çalışma, CMV PCR testinin duyarlılığının artması için taze klinik örneklerle yapılabilir ve CMV pnömonisi için tanıda BAL önerildiği için (31) ETA yerine BAL incelemesi ile yapılabilir, ancak çalışmamızda yüksek CMV reaktivasyon oranı saptandığı için eski örnekler ve ETA ile çalışılmasına rağmen duyarlılığın çok düşmediği sonucuna ulaşılabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda YBÜ'de alt solunum yolu örneklerinde bakteri üreyen immünkompetan hastalarda CMV reaktivasyon oranı %79,4 olarak saptandı ve bu oranın ulaşılabildiği kadarıyla literatürdeki en yüksek ikinci reaktivasyon oranı olduğu görüldü. VİP ve sepsis tablosunda olan hastalarda CMV PCR kopya sayısı, VİP ve sepsis tablosunda olmayanlara kıyasla 5,8 kat daha fazla bulundu. CMV reaktivasyonu hem uzamış hastane yatışı hem de uzamış mekanik ventilatör süresi ile ilişkili bulundu ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. CMV reaktivasyonu mortalite ile ilişkili bulunmadı.

CMV reaktivasyonunu artıran faktörlerin ve reaktivasyonun yarattığı klinik sonuçların incelendiği büyük örneklem hacmine sahip çok merkezli gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sayesinde YBÜ'de takip edilen hastalar arasında kimlerin gerçekten yüksek CMV enfeksiyon riskine sahip olduğu aydınlatılacaktır. Bu risk grubunun belirlenmesinden sonra da aynı SOT hastalarında olduğu gibi immünkompetan hastalarda da CMV enfeksiyonunun önlenmesi için etkin profilaktik veya preemtif yaklaşımların belirlenmesi adına randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olacaktır. Hatta sorunun en başından çözülmesi için koruyucu hekimliğin en önemli basamağı olan aşı çalışmalarının da hızlanması gerekmektedir. Bu gelişmelerin olması durumunda dünya nüfusunun çok büyük bir kısmını etkileyen bu enfeksiyonla mücadele için önemli adımlar atılmış olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Davison AJ, Dolan A, Akter P, Addison C, Dargan DJ, Alcendor DJ, et al. The human cytomegalovirus genome revisited: comparison with the chimpanzee cytomegalovirus genome. *J Gen Virol*. 2003 Jan;84(Pt 1):17–28.
2. McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res*. 2006 Apr;117(1):90–104.
3. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010 Jul;20(4):202–13.
4. Şencan İ, Işıkgöz Taşbakan M, Çağ Y. Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/CMV-Uzlası-Raporu.pdf?v2>
5. Smith MS, Goldman DC, Bailey AS, Pfaffle DL, Kreklywich CN, Spencer DB, et al. Granulocyte-colony stimulating factor reactivates human cytomegalovirus in a latently infected humanized mouse model. *Cell Host Microbe*. 2010 Sep;8(3):284–91.
6. Hakki M, Goldman DC, Streblow DN, Hamlin KL, Kreklywich CN, Fleming WH, et al. HCMV infection of humanized mice after transplantation of G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells from HCMV-seropositive donors. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Jan;20(1):132–5.
7. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T

cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med*. 2005 Sep;202(5):673–85.

8. Bennett JE, Raphael D, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier; 2020. 3839 p.
9. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13(3):R68.
10. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Viol J*. 2008 Mar;5:47.
11. Limaye AP, Boeckh M. CMV in critically ill patients: pathogen or bystander? *Rev Med Virol* [Internet]. 2010 Nov;20(6):372–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.664>
12. Liu F, Zhou ZH. Comparative virion structures of human herpesviruses. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., editors. Cambridge; 2007.
13. Britt B. Maturation and egress. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., editors. Cambridge; 2007.
14. Davison AJ. Comparative analysis of the genomes. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., editors. Cambridge; 2007.
15. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004

Dec;4(12):725–38.

16. Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G, Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, et al., editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, DC, USA: ASM Press; 2015. 2572 p.
17. Dai X, Yu X, Gong H, Jiang X, Abenes G, Liu H, et al. The smallest capsid protein mediates binding of the essential tegument protein pp150 to stabilize DNA-containing capsids in human cytomegalovirus. *PLoS Pathog*. 2013 Aug;9(8):e1003525.
18. Sanchez V, Angeletti PC, Engler JA, Britt WJ. Localization of human cytomegalovirus structural proteins to the nuclear matrix of infected human fibroblasts. *J Virol*. 1998 Apr;72(4):3321–9.
19. Das S, VasANJI A, Pellett PE. Three-dimensional structure of the human cytomegalovirus cytoplasmic virion assembly complex includes a reoriented secretory apparatus. *J Virol*. 2007 Nov;81(21):11861–9.
20. Cheng S, Caviness K, Buehler J, Smithey M, Nikolich-Žugich J, Goodrum F. Transcriptome-wide characterization of human cytomegalovirus in natural infection and experimental latency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Dec;114(49):E10586–95.
21. Collins-McMillen D, Goodrum FD. The loss of binary: Pushing the herpesvirus latency paradigm. *Curr Clin Microbiol reports*. 2017 Sep;4(3):124–31.
22. Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B, editors. *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. Akademi Yayınları; 2015. 1550 p.

23. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editors. Medical Microbiology. 9th ed. Elsevier Ltd; 2021. 848 p.
24. Alaçam R. [A study on the prevalence of cytomegalovirus complement-fixing antibodies in the Turkish population (author's transl)]. Mikrobiyol Bul. 1980 Jan;14(1):47–52.
25. Ataman S, Colak D, Günseren F, Senol Y, Colak T, Aktekin MR, 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 Oct;41(4):545–55.
26. Satılmış A, Güra A, Ongun H, Mendilcioğlu I, Colak D, Oygür N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. Turk J Pediatr. 2007;49(1):30–6.
27. Uysal A, Taner CE, Cüce M, Atalay S, Göl B, Köse S, et al. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2012;286(3):605–608. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2353-z>
28. Parlak M, Çim N, Nalça Erdin B, Güven A, Bayram Y, Yıldızhan R. Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. Turkish J Obstet Gynecol. 2015 Jun;12(2):79–82.
29. Caliendo AM. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-diagnostic-tests-for-cytomegalovirus-infection>

30. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012 Jun;54(12):1793–7.
31. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13512.
32. Ishida JH, Patel A, Mehta AK, Gatault P, McBride JM, Burgess T, et al. Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of RG7667, a Combination Monoclonal Antibody, for Prevention of Cytomegalovirus Infection in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Feb;61(2).
33. Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, Brayman K, Harris S, Jackson S, et al. Effect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant. A controlled trial. *Ann Intern Med.* 1991 Apr;114(7):525–31.
34. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang M-L, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2009 Mar;360(12):1191–9.
35. Hartikka J, Bozoukova V, Morrow J, Rusalov D, Shlapobersky M, Wei Q, et al. Preclinical evaluation of the immunogenicity and safety of plasmid DNA-based prophylactic vaccines for human cytomegalovirus. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Nov;8(11):1595–606.
36. Nakamura R, La Rosa C, Longmate J, Drake J, Slape C, Zhou Q, et al. Viraemia, immunogenicity, and survival outcomes of cytomegalovirus

chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 (CMVPepVax) in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: randomised phase 1b trial. *Lancet Haematol.* 2016 Feb;3(2):e87-98.

37. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801–10.
38. Özdemir L. Yoğun Bakım Ünitelerinde Skoring Sistemlerinin Kullanımı. Vol. 1, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. Hacettepe Üniversitesi; 2015. p. 91–100.
39. Bingül ES, Orhun G, Ergin Özcan P, Esen F. Effect of Heart Rate Control on Oxygenation and Vasopressor Need in Sepsis and Septic Shock-A Pilot Randomised Controlled Study. *Turkish J Intensive Care [Internet].* 2020 Dec 25;18(4):195–204. Available from: <http://10.0.16.178/tybd.galenos.2019.04934>
40. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med [Internet].* 2013 Aug 29;369(9):840–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>
41. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):344–53.
42. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr;348(16):1546–54.
43. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al.

- International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec;302(21):2323–9.
44. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010 Mar;140(6):805–20.
 45. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014 Jan;5(1):36–44.
 46. Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps - the dark side of neutrophils. *J Clin Invest*. 2016 May;126(5):1612–20.
 47. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol*. 2015;6:257.
 48. Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement--their role in inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):151–65.
 49. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017 Jul;17(7):407–20.
 50. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013 Dec 15;13(12):862–74. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri3552>
 51. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in

- epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 May;19(3):216–28.
52. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Feb 15;171(4):388–416. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200405-644ST>
 53. Şen N, Özhan MH, editors. PNÖMONİ. TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2016. 219 p.
 54. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Feb;141(2):471–501.
 55. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. *Curr Opin Infect Dis*. 2003 Jun;16(3):193–8.
 56. Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev*. 1997 Oct;77(4):931–62.
 57. MacNee W, Selby C. Neutrophil Kinetics in the Lungs. *Clin Sci* [Internet]. 1990;79(2):97–107. Available from: <https://doi.org/10.1042/cs0790097>
 58. Chaudhuri N, Whyte MKB, Sabroe I. Reducing the toll of inflammatory lung disease. *Chest*. 2007 May;131(5):1550–6.
 59. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008 Feb;358(7):716–27.
 60. Govender P, Little FF, Wilson KC, Center DM. Lymphocyte- and

Macrophage-Mediated Inflammation in the Lung. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al., editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1122355893

61. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Apr;42(4):450–60.
62. Jaecklin T, Engelberts D, Otulakowski G, O'Brodovich H, Post M, Kavanagh BP. Lung-derived soluble mediators are pathogenic in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 Apr;300(4):L648-58.
63. Vaneker M, Joosten LA, Heunks LMA, Snijdelaar DG, Halbertsma FJ, van Egmond J, et al. Low-tidal-volume mechanical ventilation induces a toll-like receptor 4-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology*. 2008 Sep;109(3):465–72.
64. Nakos G, Tsangaris H, Liokatis S, Kitsioulis E, Lekka ME. Ventilator-associated pneumonia and atelectasis: evaluation through bronchoalveolar lavage fluid analysis. *Intensive Care Med*. 2003 Apr;29(4):555–63.
65. O'Reilly PJ, Hickman-Davis JM, Davis IC, Matalon S. Hyperoxia impairs antibacterial function of macrophages through effects on actin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003 Apr;28(4):443–50.
66. Baleeiro CEO, Wilcoxon SE, Morris SB, Standiford TJ, Paine R 3rd.

- Sublethal hyperoxia impairs pulmonary innate immunity. *J Immunol.* 2003 Jul;171(2):955–63.
67. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Dec;5(12):939–51.
68. García-Patiño MG, García-Contreras R, Licona-Limón P. The Immune Response against *Acinetobacter baumannii*, an Emerging Pathogen in Nosocomial Infections. *Front Immunol.* 2017;8:441.
69. Tsuchiya T, Nakao N, Yamamoto S, Hirai Y, Miyamoto K, Tsujibo H. NK1.1(+) cells regulate neutrophil migration in mice with *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Microbiol Immunol.* 2012 Feb;56(2):107–16.
70. Chen W. Host Innate Immune Responses to *Acinetobacter baumannii* Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:486.
71. Islam AHMS, Singh K-KB, Ismail A. Demonstration of an outer membrane protein that is antigenically specific for *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Jan;69(1):38–44.
72. Doğan E. Yoğun bakım ünitesinde alt solunum yolu örneklerinde *acinetobacter baumannii* üreyen hastalarda ıl-8'in enfeksiyon ve kolonizasyon ayırımında tanı değeri. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale, 2020.*
73. DeMeritt IB, Milford LE, Yurochko AD. Activation of the NF-kappaB pathway in human cytomegalovirus-infected cells is necessary for efficient transactivation of the major immediate-early promoter. *J Virol.* 2004 May;78(9):4498–507.

74. Prösch S, Wendt CE, Reinke P, Priemer C, Oppert M, Krüger DH, et al. A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation. *Virology*. 2000 Jul;272(2):357–65.
75. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(2):e98819.
76. Stéphan F, Méharzi D, Ricci S, Fajac A, Clergue F, Bernaudin JF. Evaluation by polymerase chain reaction of cytomegalovirus reactivation in intensive care patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1996 Nov;22(11):1244–9.
77. Coşkun O, Yazıcı E, Şahiner F, Karakaş A, Kiliç S, Tekin M, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation in the intensive care unit. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017 Apr;112(3):239–45.
78. Lambe G, Mansukhani D, Khodaiji S, Shetty A, Rodrigues C, Kapadia F. Immune Modulation and Cytomegalovirus Reactivation in Sepsis-induced Immunosuppression: A Pilot Study. *Indian J Crit care Med* peer-reviewed, Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2022 Jan;26(1):53–61.
79. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, Davies EA, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2003 Jul;31(7):1923–9.
80. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008 Jul;300(4):413–22.

81. Chiche L, Forel J-M, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):1850–7.
82. Coisel Y, Bousbia S, Forel J-M, Hraiech S, Lascola B, Roch A, 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.
83. von Müller L, Klemm A, Weiss M, Schneider M, Suger-Wiedeck H, Durmus N, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1517–22.
84. Osman NM, Sayed NM, Abdel-Rahman SM, Hamza SA, Abd al aziz AA. The impact of cytomegalovirus infection on mechanically ventilated patients in the respiratory and geriatric intensive care units. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2014;63(1):239–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763813002148>
85. Frantzeskaki FG, Karampi E-S, Kottaridi C, Alepaki M, Routsis C, Tzanela M, 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 Apr;30(2):276–81.
86. Osawa R, Wagener M, Singh N. Cytomegalovirus infection in patients with sepsis due to bloodstream infections: lower risk and better outcomes in new versus already hospitalised intensive care unit admissions. *Anaesth Intensive Care*. 2016 Sep;44(5):571–80.

87. Schildermans J, De Vlieger G. Cytomegalovirus: A Troll in the ICU? Overview of the Literature and Perspectives for the Future. *Front Med.* 2020;7:188.
88. Balthesen M, Messerle M, Reddehase MJ. Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J Virol.* 1993 Sep;67(9):5360–6.
89. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, Ferguson RM. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):842–9.
90. Chilet M, Aguilar G, Benet I, Belda J, Tormo N, Carbonell JA, 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 Aug;82(8):1384–91.
91. Silva TF, Concato VM, Tomiotto-Pellissier F, Gonçalves MD, Bortoleti BT da S, Tavares ER, et al. Reactivation of Cytomegalovirus Increases Nitric Oxide and IL-10 Levels in Sepsis and is Associated with Changes in Renal Parameters and Worse Clinical Outcome. *Sci Rep.* 2019 Jun;9(1):9016.
92. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998 May;26(5):1076–82.
93. Domart Y, Trouillet JL, Fagon JY, Chastre J, Brun-Vezinet F, Gibert C. Incidence and morbidity of cytomegaloviral infection in patients with mediastinitis following cardiac surgery. *Chest.* 1990 Jan;97(1):18–22.

94. Chiche L, Forel J-M, Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Apr;24(2):152–6.
95. Li X, Huang Y, Xu Z, Zhang R, Liu X, Li Y, et al. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2018 Jun;18(1):289.

