

Kalp Operasyonu Geçiren Hastalarda Kan Transfüzyonuna Bağlı Sitomegalovirus İnfeksiyonu Riski

Nuray Oltan Şahan¹, Güler Yaylı¹, Fevzi Toraman¹, Volkan Dündar¹, Sevim Canik²

Özet: Bu çalışmada, kalp operasyonu sırasında kan transfüzyonu yapılan, ancak başka immün baskılanma nedeni olmayan 36 olguda sitomegalovirus (CMV) infeksiyonu gelişme riski araştırılmıştır. Olgulardan operasyon öncesi ve operasyondan üç ay sonra alınan serumlar -20 °C'da saklanmıştır. Total anti-CMV antikorları, mikro-ELISA yöntemi (Organon Teknika) ile saptanmıştır. Çalışma grubundaki hastalara operasyon sırasında 3-4 (ortalama 3.25) ünite taze kan verilmiştir. Operasyon öncesinde seronegatif olan tek olguda serokonversiyon, buna karşılık seropozitif olan 35 olgunun altı (% 17)'sında dört kat veya daha fazla anti-CMV titre artışı geliştiği saptanmıştır. Olguların hiçbirinde CMV infeksiyonunu düşündürecek klinik belirti saptanmamıştır. Kalp operasyonu geçiren ve immün sistemi başka nedenlerle baskılanmamış olan hastalara anti-CMV-pozitif 3-4 ünite kan verilmesinin klinik olarak bir risk oluşturmadığı kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kan transfüzyonu, kalp operasyonu, sitomegalovirus.

Summary: The cytomegalovirus infection risk due to blood transfusion during cardiac operations. In this study, we examined the risk of cytomegalovirus (CMV) infection in 36 patients without any immunosuppressive condition who had blood transfusion during cardiac operation. The sera taken from the patients before the operation and after three months, were kept at -20 °C. The anti-CMV total antibodies were examined through the micro-ELISA method (Organon Teknika). The patients under study received 3-4 (an average of 3.25) units of fresh blood during the operation. The only seronegative patient showed seroconversion, while six (17%), among 35 seropositive, developed four times or more anti-CMV titer. No evidence was forthcoming to suggest any clinical signs of CMV infection. We infer from our results that there is not any hazard associated with 2-4 units of anti-CMV-positive blood transfusion to patients without any other immunosuppressive condition before undergoing a cardiac operation.

Key Words: Blood transfusion, cardiac operation, cytomegalovirus.

Giriş

Kan transfüzyonu sonucu ortaya çıkan sitomegalovirus (CMV) infeksiyonları, seronegatif hamilelerde ve bunlardan doğan çocuklarda, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda, organ ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda, AIDS hastalarında, immünosüpresif tedavi uygulanan hastalarda önemli oranda morbidite ve mortalite nedenidir (1-4). Yukarıda belirtilen risk gruplarında CMV infeksiyonları; retinit, interstisyel pnömoni, hepatit, santral sinir sistemi lezyonları, kolit ve özofajit gibi ciddi organ tutulumu ile seyrederek (2,3,5-7). Bu nedenle birçok gelişmiş ülkenin donör kanları CMV antikorları açısından da taranmakta ve riskli gruplarda bulunan hastalarda seronegatif kanlar kullanılmaktadır (1,8).

İlk kez Kaariainen ve arkadaşları (9) 1966 yılında çok sayıda taze kan transfüze edilen kalp ameliyatı geçiren hastalarda transfüzyona bağlı CMV infeksiyonu riskinin varlığını ortaya koymuşlardır. Ancak sonraki daha detaylı çalışmalarda risk grubuna girmeyen kalp ameliyatı geçiren hastalarda transfüzyon sonrası anti-CMV serokonversiyonu veya dört kat titre artışı (seropozitif yanıt) saptanmasına rağmen CMV infeksiyonuna bağlanabilecek hiçbir klinik bulgu saptanmamıştır (10).

Bu çalışmada özellikle CMV taşıyıcılığının yüksek olduğu ülkemizde (11,12) kalp operasyonu geçiren hastalarda 3-4 ünite kadar taze kan transfüzyonu uygulanmasının transfüzyona bağlı CMV infeksiyonuna yol açıp açmadığı incelenmiştir.

Yöntemler

Haydarpaşa Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi'nde transplantasyon dışı kalp operasyonu geçiren ve o güne kadar

CMV infeksiyonuna ait öykü vermeyen, yaşları 15-73 arasında 10 kadın ve 26 erkek hasta çalışmaya alınmıştır. Bu olgularda hangi tip kalp operasyonu uygulandığı dikkate alınmamıştır.

Ameliyat öncesi ve üç aylık takip sırasında klinik değerlendirmeleri yapılan hastaların hiçbirinde immünosüpresif tedavi uygulanmamıştır.

Olgulara ameliyat esnasında 3-4 (ortalama 3.25) ünite taze kan uygulanmış olup bu kanlar anti-CMV açısından kontrol edilmiştir.

Her olgudan operasyondan bir gün önce ve üç ay sonra olmak üzere iki kez serum örneği alınarak -20°C'de deney gününe kadar saklanmıştır.

Total anti-CMV antikorları mikro-ELISA yöntemi ile Vironostica Anti-CMV (Organon Teknika, Hollanda) ticari kiti kullanılarak test edilmiştir. Test, ticari kitin uygulama kılavuzuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Anti-CMV titrasyon değerleri, Organon Teknika Micro-ELISA bilgisayar programı ile saptanmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede Fisher'in kesin χ^2 testi uygulanmıştır (13).

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 36 olgunun yaş ve cins dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu olguların 35 (% 97)'inde operasyon öncesi anti-CMV saptanmış, bir (% 3) olguda ise saptanmamıştır. Operasyon öncesi anti-CMV negatif olan tek olguda daha sonra serokonversiyon (primer infeksiyon) saptanmıştır. Operasyon öncesi anti-CMV titresini 1/800'den düşük olan 14 olgunun üç (% 21)'ünde, 1/800 ve daha yüksek olan 21 olgunun üç (% 14)'ünde dört kat titre artışı (seropozitif yanıt) saptanmıştır. Operasyon öncesi anti-CMV yüksekliğinin seropozitif yanıt üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır (P=0.30) (Tablo 2).

Bu verilere göre 36 olgunun bir (% 3)'ünde serokonversiyon, altı (% 17)'sında ise dört kat titre artışı saptanarak, toplam seropozitif yanıt gösteren olgu sayısı yedi (% 19) olarak bulunmuştur.

(1) Haydarpaşa Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

(2) Haydarpaşa Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi, Haydarpaşa-İstanbul
6. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-17 Eylül 1992 Trabzon)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Olguların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Cins		Toplam
	Kadın	Erkek	
15-24	3	3	6
25-34	1	1	2
35-44	3	5	8
45-54	2	11	13
55-64	3	1	4
65-74	-	3	3
Toplam	12	24	11

Seropozitif yanıt gelişen olguların hiçbirinde CMV enfeksiyonuna bağlanabilecek klinik bulgu saptanmamıştır.

İrdeleme

CMV seroprevalansı ülkeden ülkeye, sosyoekonomik ve hijyenik koşullara bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde CMV seroprevalansının % 100'e yakın değerlere ulaştığı gösterilmiştir. CMV komplemanı fikse eden (CF) antikor prevalansı; Fransa'da % 40, Almanya'da % 42, Amerika Birleşik Devletleri'nde % 45-79, Brezilya'da % 81, Çin'de % 94 ve Uganda'da % 100 olarak bildirilmiştir (3).

Ülkemizde yapılan araştırmalarda CMV CF antikor prevalansını Günhan ve arkadaşları (14) Ege bölgesinde % 89, Alaçam ve arkadaşları (15) Ankara yöresinde % 91, Yeğenoğlu ve arkadaşları (12) İstanbul'da % 100 olarak saptamıştı. Çalışmamızda 36 olgunun 35 (% 97)'inde operasyon öncesi serum örneklerinde seropozitiflik saptanmıştır. Bu bulgu diğer araştırmacıların bulgularıyla uyumlu olup toplumumuzda CMV prevalansının yüksek olduğunu vurgulamaktadır.

Olgu başına ortalama 3.25 ünite taze kan kullanılan bu çalışmada transfüzyondan üç ay sonra gelişen serolojik yanıt incelendiğinde araştırmamızın tek seronegatif olgusunda serokonversiyon, geriye kalan 35 olgunun altı (% 17)'sında dört kat veya daha fazla titre artışı elde edilmiştir.

Adler ve arkadaşları (10) ortalama üç ünite kan kullandıkları 48 seropozitif olgunun yedi (% 15)'sinde seropozitif yanıt saptamışlardır. Çalışmamızda saptadığımız seropozitif yanıt oranı benzer miktarda kan transfüzyonu yapılan bu çalışmayla uyumludur. Beneke ve arkadaşları (16) daha çok miktarda (ortalama 12.9 ünite) kan transfüzyonu yapılan kalp operasyonu geçirmiş hastalarda 14 seronegatif hastanın tamamında, 37 seropozitif hastanın da 14 (% 38)'ünde transfüzyon sonrası seropozitif yanıt bildirmişlerdir. Böylece daha fazla kan transfüzyonu yapılan bu çalışmada çalışmamızda saptadığımızdan daha yüksek oranda seropozitif yanıt saptamışlardır.

Çalışmamızda üç ünite kan verilen 27 hastanın altı (% 22)'sında, dört ünite kan verilen dokuz hastanın bir (% 11)'inde seropozitif yanıt saptanmıştır. Ancak hem verilen kan miktarındaki farkın azlığı, hem de olgu sayısının azlığı nedeniyle çalışmamızda verilen kan miktarının seropozitif yanıtı etkisini değerlendirememizdir.

Tablo 2. Operasyon Öncesi Anti-CMV Düzeyi ile Seropozitif Yanıt Arasındaki İlişki

Operasyon Öncesi Anti-CMV Titresi	Seropozitif Yanıt		Toplam
	Var	Yok (%)	
<1/800*	4	(27) 11 (73)	15
≥1/800	3	(14) 18 (86)	21
Toplam	7	(19) 29 (81)	36

*: Operasyon öncesi seronegatif tek olgu bu gruba alınmıştır.

direrek olanaksızdır.

Adler ve arkadaşları (10) sadece seronegatif kan verdikleri 46 seropozitif hastanın beş (% 11)'inde, en az bir ünitesi seropozitif kan verdikleri 48 seropozitif hastanın yedi (% 15)'sinde seropozitif yanıt saptamışlardır. İki grup arasında seropozitif yanıt açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Bulgularını seropozitif yanıtın endojen süşun reaktivasyonunun daha çok sorumlu olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamız bu konuda yorum yapılmasını sağlayacak veriler içermemektedir.

Çalışmamızda kan transfüzyonu öncesi anti-CMV titresi 1/800'den düşük 14 olgunun üç (% 21)'inde, 1/800 ve daha yüksek olan 21 olgunun üç (% 14)'ünde dört kat veya daha fazla titre artışı saptanmıştır. Transfüzyon öncesi yüksek titrede antikor bulunmasını seropozitif yanıt sıklığını azaltıcı etkisi anlamlı düzeyde bulunmamıştır (P= 0.30). Prince ve arkadaşları (17) da benzer şekilde transfüzyon öncesi var olan antikor seviyesinin seropozitif yanıt üzerinde etkisi olmadığını saptamışlardır. Operasyon sonrası üç ay süren klinik takipte olguların hiçbirinde CMV enfeksiyonuna bağlanabilecek klinik bulgu saptanmamıştır. Bazı araştırmacılar benzer şekilde kalp ameliyatı nedeniyle kan transfüzyonu yapılan hastalarda hiçbir klinik bulguya rastlanmadığını bildirmektedirler (10,18,19).

Diğer bazı araştırmacılar ise serokonversiyon gösteren veya dört kat titre artışı saptanan olgularının % 4-33'ünde enfeksiyöz mononükleoza benzeyen çok hafif seyirli CMV enfeksiyonuna bağlı klinik tablonun ortaya çıktığını bildirmişlerdir (16,20,21). Bu bulgular kalp ameliyatı geçiren ve 3-4 ünite kan transfüzyonu yapılan olgularda CMV enfeksiyonuna bağlı klinik bulgu insidansının çok düşük veya semptomların çok hafif olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve diğer çalışmalarda saptanan benzer sonuçlar, kalp operasyonu geçiren ve immün sistemi normal olan kişilerde anti-CMV-pozitif kan verilmesinin bazı olgularda seropozitif yanıtı yol açsa da önemli bir morbidite veya mortalite nedeni olmadığını göstermektedir (10,16,18-21).

Sonuç olarak kalp operasyonu geçiren ve immün sistemi başka nedenlerle baskılanmamış olan hastalarda anti-CMV-pozitif kan verilmesinin klinik olarak bir risk oluşturmadığı ve bu nedenle bu gibi hastalara anti-CMV-negatif kan arama çabasına girişilmesinin gerekli olmadığını kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

- Adler SP. Transfusion-associated cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 977-93
- Ho M, Dowling JN. Cytomegalovirus infection in transplant and cancer patients. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Vol 1. New York: McGraw-Hill, 1980: 45-67
- Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 7): 701-10
- Yeager AS, Grumet FC, Haffleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr* 1981; 98: 281-7
- Mansur H, Lane HC. The acquired immunodeficiency syndrome. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Vol 6. New York: McGraw-Hill, 1985: 1-39
- Merigan TC, Resta S. Cytomegalovirus: where have we been and where are we going? *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 7): 693-700
- Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 7): 754-66
- Bowden RA, Sayers M, Cleaves CA, Banaji M, Newton B, Meyers JD. Cytomegalovirus-seronegative blood components for the prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation; considerations for blood banks. *Transfusion* 1987; 27: 478-81
- Kaariainen L, Klemola E, Paloheimo J. Rise of cytomegalovirus antibodies in an infectious-mononucleosis-like syndrome after transfusion. *Br Med J* 1966; 2: 1270-2

10. Adler SP, Baggett J, McVoy M. Transfusion-associated cytomegalovirus infections in seropositive cardiac surgery patients. *Lancet* 1985; 2: 743-6
11. Cengiz AT, Ataoğlu H, Anter U. Sitomegalovirus IgG antikorlarının ELISA ile kan donörleri serumunda gösterilmesi. *İnfeksi Derg* 1990; 4: 609-15
12. Yeğenoğlu Y, Özarmağan G, Çiloğlu A, Saylan T. CMV antikorları prevalansı. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1990; 20: 79-82
13. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik*. Ankara: Çağ Matbaası, 1987: 131
14. Günhan C. Ege Bölgesi'nde sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun epidemiyolojik durumu. *Ege Üniv Tıp Fak Mecm* 1971; 10: 425-8
15. Alaçam R. *Toplumumuzda Herpes Simplex Virus ve Cytomegalovirus Antikor Dağılımının Araştırılması*. Doçentlik Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1987
16. Beneke JS, Tegtmeier GL, Alter HJ, Luetkemeyer RB, Solomon R, Bayer WL. Relation of titers of antibodies to CMV in blood donors to the transmission of cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1984; 150: 883-8
17. Prince AM, Szmunes W, Millian SJ, David DS. A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. *N Engl J Med* 1971; 284: 1125-31
18. Henle W, Henle G, Scriba M, et al. Antibody responses to the Epstein-Barr virus and cytomegaloviruses after open-heart and other surgery. *N Engl J Med* 1970; 282: 1068-74
19. Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M. The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression. *J Infect Dis* 1988; 157: 523-9
20. Caul EO, Clarke SKR, Mott MG, Perham TGM, Wilson RSE. Cytomegalovirus infections after open heart surgery. A prospective study. *Lancet* 1971; 1: 777-81
21. Paloheimo JA, von Essen R, Klemola E, Kaariainen L, Siltanen P. Subclinical cytomegalovirus infections and cytomegalovirus mononucleosis after open heart surgery. *Am J Cardiol* 1968; 22: 624-30