

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Sitomegalovirüs Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Melike İnan¹, Elif Mukime Sarıcaoęlu¹,

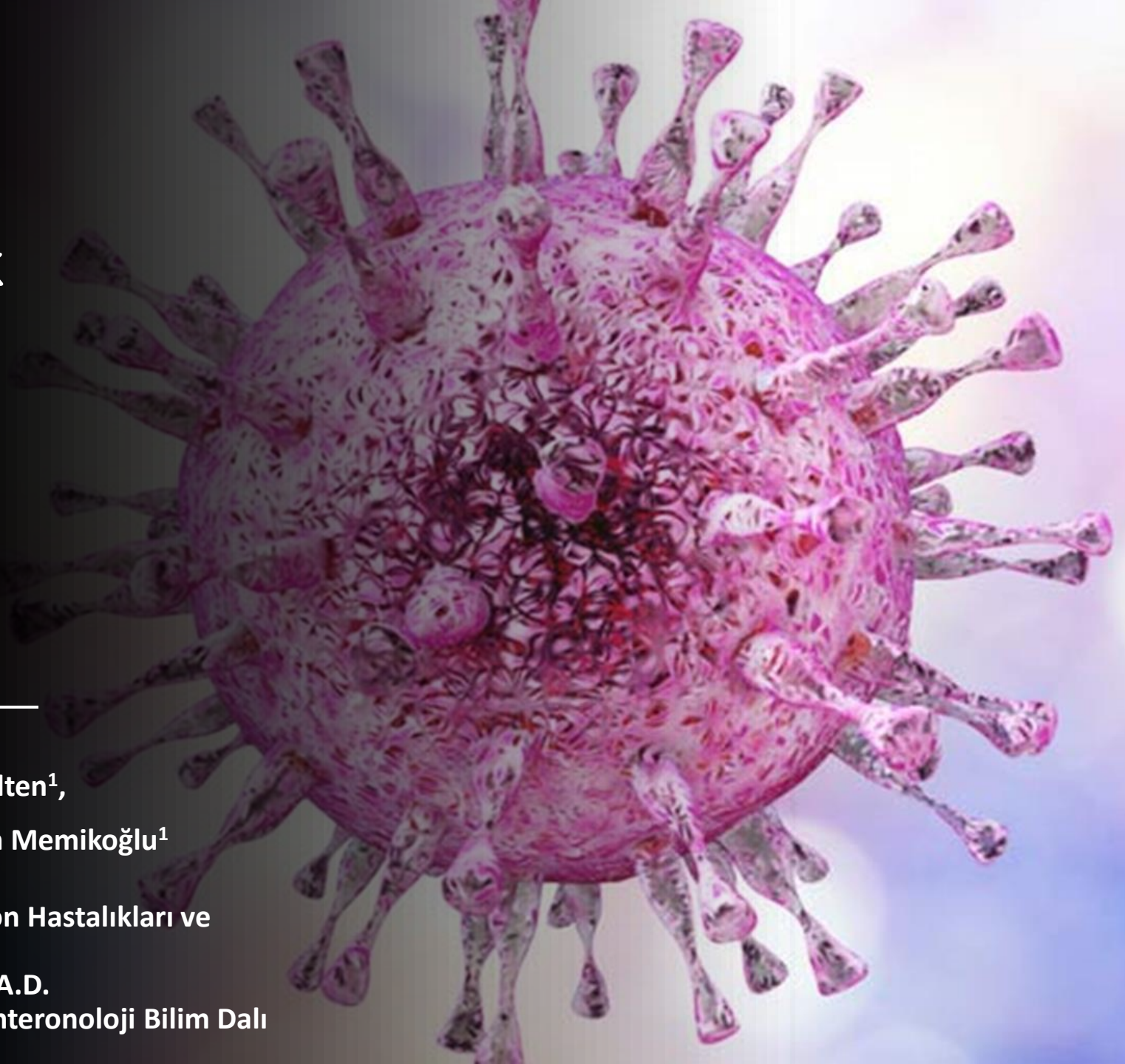
Güle Çınar¹, İrem Akdemir Kalkan¹, Ezgi Gülten¹,

Arzu Ensari², Murat Törüner³, Kemal Osman Memikoęlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji A.D.

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D.

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteronoloji Bilim Dalı



- **Sitomegalovirüs (CMV)** ,Primer enfeksiyonun ardından vücutta hayat boyu latent olarak kalabilen ve özellikle immunsupresyon durumunda reaktif olarak viral saçılma yol açabilen Herpesviridae ailesinden çift zincirli DNA virüsüdür. (1)
- Ülkemizde Sitomegalovirüs (CMV) seroprevalansı, çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda **%85-100** arasında bildirilmiştir. (2) (3) (4)
- İnflammatuar Bağırsak Hastalığı (İBH)'da görülen immün fonksiyon bozukluğu ve uygulanan immünsupresif tedaviler CMV reaktivasyonunu kolaylaştırır. (5)
- İBH alevlenmesinde tedaviye dirençli hastalarda eşlik edebilecek CMV reaktivasyonun dışlanması oldukça önemlidir. (6) (7) (8) (9)



CMV enfeksiyonunun İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBH) hastalarında kötü prognostik faktör olduğu; (10) (11)

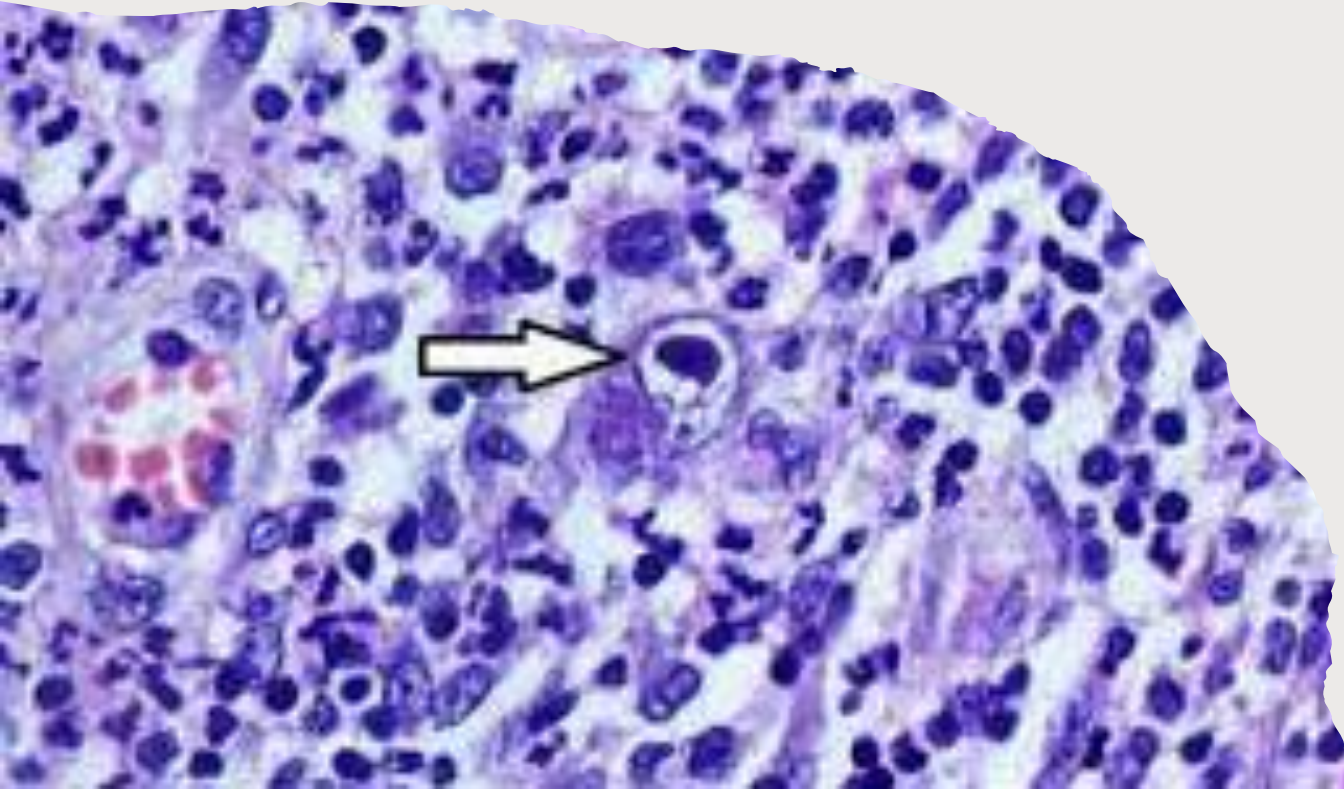
Antiviral tedavinin, medikal tedaviye yanıtızsızlık nedeni ile kolektomiye gidişini azalttığını gösteren çalışmalar olmakla beraber ; (12)

Hastalık seyrinin antiviral tedaviden bağımsız ilerlediğini gösteren çalışmalar da mevcut (13)

1961 yılında , Ulseratif kolitli bir hastanın kolonunda CMV inkluzyon cisminin raporlandığı ilk vakadan günümüze CMV reaktivasyonunun IBH hastalarındaki klinik önemi belirsizliğini korumakta (14)

CMV KOLİTİ CMV ENFEKSİYONU

- Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) 2014 konsensusunda klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonunu saptamak için optimal yöntem belirlenememiştir. (15)
- CMV kolitinin subklinik CMV enfeksiyonundan ayırt edilmesi gerekir.
- Yapılan çalışmalarda CMV koliti test etmek üzere çeşitli klinik parametreleri de baz alarak kan CMV PCR ve Histolojik H&E boyama CMV ile farklı klinik yaklaşımlar ortaya koydular. (15) (16)



TEDAVİ

- Çoğu otorite CMV pozitif ve steroide dirençli IBH atağındaki hastalarda antiviral tedaviyi önermekte (17) (18) (19) (20) (21) (22)

ANCAK ;

- Tedavi sırasında CMV subklinik reaktivasyonunun yaygın olduğunu ama tedavi esnasında bile çoğunlukla kendi kendini sınırladığını gösteren
- Dolayısıyla ciddi viral enfeksiyonlar dışında, CMV reaktivasyonu sırasında immünomodülatör tedaviye devam edebileceğini gösteren çalışmalar da literatürde yer almakta (23) (24) (25)

AMAÇ

Bu çalışmada, İBH alevlenmesi ile başvuran hastalarda ;

- CMV enfeksiyonu ve CMV kolit olgularının karşılaştırılması, tanı ve tedavi açısından değerlendirilmesi
- CMV viremisinin kolit gelişimi açısından öneminin araştırılması

amaçlanmıştır.

YÖNTEM

- Ocak 2016- Aralık 2021 tarihleri arasında
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İBH tanısı ile takip edilen, klinik açıdan CMV enfeksiyonu ve koliti şüphesi ile tetkik edilen hastalar retrospektif olarak taranmıştır.

Dahil edilme kriterleri;

- İBH tanısı ile izlenmekte olmak
- CMV viremisi/kolit tanısı olan hastalar
- Serum CMV DNA-PCR 1000 kopya/ml üstünde veya 500 kopya/ml üstünde olup progresif artış gösteren CMV viremili hastalar
- Patolojik olarak CMV koliti tanısı alan
- 18 yaş üstü hastalar
- Verilerine ulaşılabilen

Dışlama kriterleri;

- CMV DNA düzeyi dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar
- Verilerine ulaşılamayan hastalar



YÖNTEM

- Ocak 2016- Aralık 2021 tarihleri arasında
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İBH tanısı ile takip edilen, klinik açıdan CMV enfeksiyonu ve koliti şüphesi ile tetkik edilen hastalar retrospektif olarak taranmıştır.

Dahil edilme kriterleri;

- İBH tanısı ile izlenmekte olmak
- CMV viremisi/kolit tanısı olan hastalar
- Serum CMV DNA-PCR 1000 kopya/ml üstünde veya 500 kopya/ml üstünde olup progresif artış gösteren CMV viremili hastalar
- Patolojik olarak CMV koliti tanısı alan
- 18 yaş üstü hastalar
- Verilerine ulaşılabilen

Dışlama kriterleri;

- CMV DNA düzeyi dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar
- Verilerine ulaşılamayan hastalar



Çalışma için etik kurul onayı alındı.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

İBH tanılı CMV koliti şüphesi ile başvuran 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların 19'u (%38'si) kadın

Yaş ortancası 49.5 (20 –75)

44'si ülseratif kolit, 6 'sı Crohn hastalığı tanısı ile takipli

İBH tanı süresi ortalama 4 yıl

% 80 'i immunsupresif tedavi altında;%63'ü **steroide yanıtız hastalar**

18'inde eşlik eden en az bir ek hastalık bulunmaktaydı.

En sık görülen semptomlar kanlı ishal (%69) ,karın ağrısı (%37) ,ateş (%30)

6 hastada geçirilmiş CMV enfeksiyonu öyküsü mevcut

50 hastadan toplam 42 hastaya kolonoskopi yapılmıştır.

26 hastada dokuda Immun Histokimya ile CMV varlığı gösterilmiştir.

TEDAVİ

- Hastaların % 83 ü hospitalize edilmiştir
- 29 hastaya antiviral tedavi başlanmıştır(28 hastada gansiklovir ,1 hastada valgansiklovir)
- Ortalama tedavi süresi 23 gündü.
- 9(%18) hastada yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir
- Hastaların %90 'unda immunmodulator tedavi değişikliğine gidilmiştir



TABLO 1:DEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Sadece Viremisi Olan Hastalar (n:24)	Organ Tutulumu Olan Hastalar (n:26)	P değeri
Yaş	51 (28-63)	45(29-66)	0,382
Kadın cinsiyet	9 (% 37,5)	10 (%38.4)	0,944
DM	1 (%4,16)	2 (%7,69)	0,600
HT	4 (%16,6)	2 (%7,69)	0,589
ASKH	3 (%12,5)	4 (%15,38)	0,769
Solid Organ Tumoru	2 (%8,33)	3 (%12,13)	0,706
Otoimmün Hastalık	3 (%12,5)	4 (%15,38)	0,769

TABLO 1:DEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

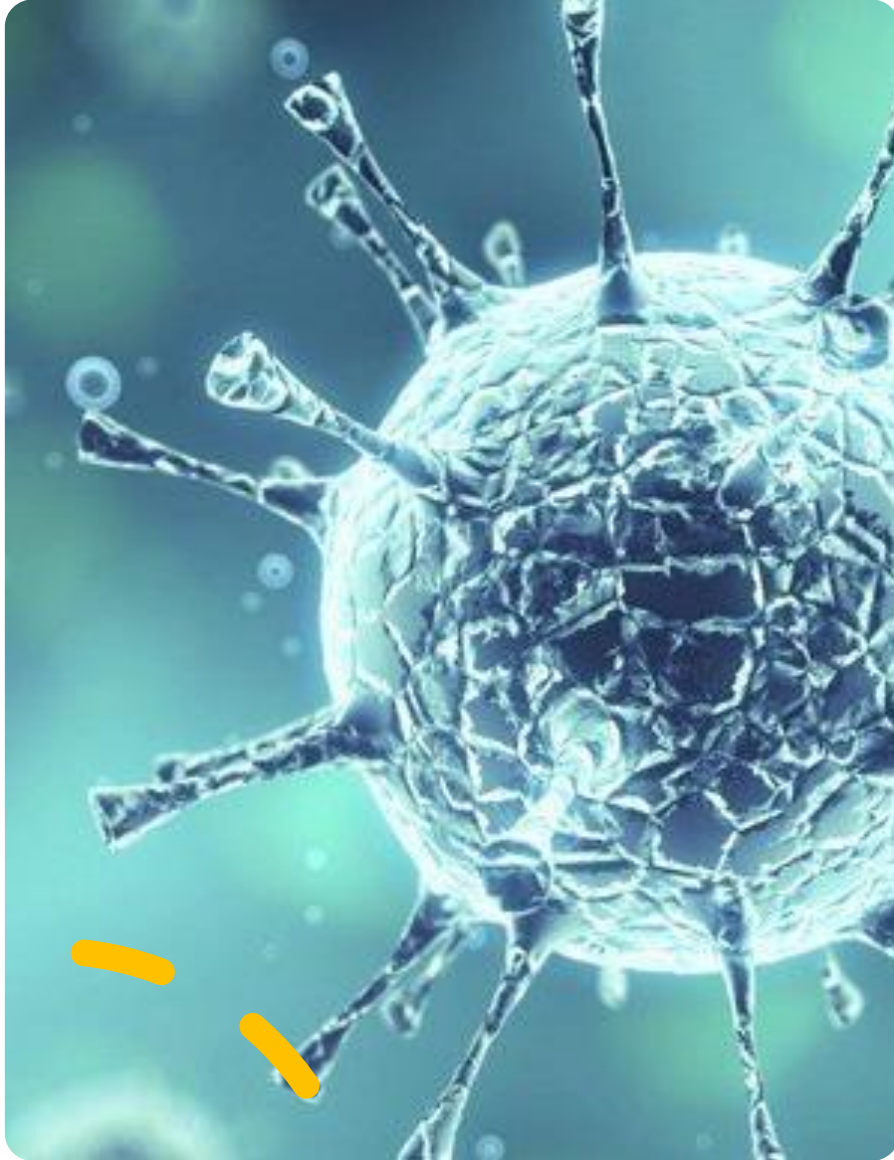
	Sadece Viremisi Olan Hastalar (n:24)	Organ Tutulumu Olan Hastalar (n:26)	P değeri
Ülseratif Kolit	23(%95,8)	21(%80,7)	0,101
Chron Hastalığı	1 (%4,2)	5 (%19,3)	
IBH yılı	1,5(0-14)	2(0-20)	0,273
5-Aminosalisilik Asit	20 (%83,3)	18 (%69,2)	0,659
Kortikosteroid	17 (%70,8)	13(%50)	0,307
Azatioprin	8(%3,33)	7(%26,9)	0,831
İnfliksimab	0	1(%3,84)	0,302
Adalimumab	2 (%8,33)	0	0,157
Vedolizumab	0	1(%3,84)	0,302

TABLO 2: LABORATUAR PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Sadece Viremisi Olan Hastalar (n:24)	Organ Tutulumu Olan Hastalar (n:26)	P değeri
Kreatinin (mg/dL)	0,59(0,19-1,1)	0,79(0,44-1,05)	0,857
Albumin (g/L)	2,34(2,3-3,3)	2,94(2-3,8)	0,267
ALT (U/L)	24(4-372)	19(9-147)	0,008
Lökosit (10 ⁶ /L)	6850(3410-15550)	8670(3440-17500)	0,263
Nötrofil (10 ⁶ /L)	3635(2320-12930)	6120(2650-16150)	0,406
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1515(650-2650)	1530(390-2100)	0,424
Hemoglobin (g/dL)	9,95(7,3-11,0)	9,0(7,8-11,4)	0,307
Platelet (10⁶/L)	337500(79000-396000)	282000(181000-492000)	0,03
CRP (mg/L)	76(5-98)	67(5-198)	0,803
Prokalsitonin (ng/ml)	0,19(0,1-2,4)	0,12(0-9,4)	0,769
Sedimentasyon (mm/saat)	38(16-98)	24(5-110)	0,469

TABLO 3:CMV ENFEKSİYONLARININ KLİNİK,TEDAVİ VE SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

	Sadece Viremisi Olan Hastalar (n:24)	Organ Tutulumu Olan Hastalar (n:26)	P değeri
Ateş	9(%37,5)	5(%19,3)	0,277
Karın Ağrısı	12(%50)	5(%19,3)	0,056
Kanlı İshal	18(%75)	14(%53,8)	0,403
Kilo Kaybı	4(%16,6)	9(%34,6)	0,068
Geçirilmiş CMV hikayesi	3(%12,5)	3(%12,13)	1,00
CMV Tedavisi	15(%62,5)	14 (%53,8)	0,644
IBH Tedavi Değişikliği	19(%79,1)	19 (%73,07)	1,00
Hospitalizasyon	19(%79,1)	20 (%76,9)	0,563
Yoğun Bakım Yatışı	4(%16,6)	5(%19,3)	0,970
Remisyon	18(%75)	20 (%76,9)	0,675
Kolektomi	3(%12,5)	6(%23,07)	0,299
Rekürrens	2 (%8,33)	0	0,149



KAN CMV (KOPYA/ml)

Sadece Viremisi Olan Hastalar (n:24)

- **MEDYAN:** 1159,50
- **MİNİMUM:** 501
- **MAKSİMUM:** 11341602

Organ Tutulumu Olan Hastalar (n:26)

- **MEDYAN:** 303,00
- **MİNİMUM:** 48
- **MAKSİMUM:** 18945480

P DEĞERİ 0,003 !!!!

ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI

- MULTİDİSPLİNER YAKLAŞIM İLE ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE ARAŞTIRILMIŞ OLMASI
- BENZER ÇALIŞMALAR İLE KIYASLANDIĞINDA PATOLOJİK OLARAK CMV KOLİTİ TANISI ALAN HASTALAR SAYICA FAZLA İDİ.

ÇALIŞMANIN ZAYIF YANLARI

- RETROSPEKTİF OLMASI
- KOTROL GRUBUNUNUN OLMAMASI
- KISA TAKİP SÜRESİ
- KISITLI SAYIDA HASTA POPULASYONU

SONUÇ OLARAK ;

Inflammatuar Bağırsak Hastalığı Tanılı hastalarda CMV kolit olgularına CMV viremisi eşlik etmeyebilir.

Serum CMV DNA düzeyi , CMV kolitini dışlamada yeterli değildir.

CMV Koliti klinik şüphesi halinde hastalara kolonoskopi yapılmalı, immünohistokimyasal boyama ile dokuda CMV varlığı gösterilmelidir.

Teşekkürler

10. Türkiye EKMUD Bilimsel Kongresi, 25-29 Mayıs 2022 , Antalya

FRONTLINE
HEROES

I 
BLACK ROG

MELNURNEMURALS.COM.AU

KAYNAKÇA

1. Crumpacker CS. Cytomegalovirüs (CMV). Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis Content Repository Only!; 2015; 1738-53.e4.
2. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int.* 1999 Oct;41(5):506-9. doi: 10.1046/j.1442-200x.1999.01118.x. PMID: 10530062.
3. Ataman S, Colak D, Günseren F, Senol Y, Colak T, Aktekin MR, Gültekin M. Antalya'da sitomegalovirus seroepidemiolojisinin toplum kaynakli kesitsel bir çalışma ile araştırılması ve Türkiye verilerinin derlenmesi [Investigation of cytomegalovirus seroepide.
4. Parlak M, Çim N, Nalça Erdin B, Güven A, Bayram Y, Yıldızhan R. Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(2):79-82. doi:10.4274/tjod.35902.
5. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2021 May;36(3):751. doi: 10.3904/kjim.2017.087.e1. Epub 2021 Apr 30. Erratum for: *Korean J Intern Med.* 2017 May;32(3):383-392. PMID.
6. Ormeci AC, Akyuz F, Baran B, Soyer OM, Gokturk S, Onel M, Onel D, Agacfidan A, Demirci M, Yegen G, Gulluoglu M, Karaca C, Demir K, Besisik F, Kaymakoglu S. Steroid-refractory inflammatory bowel disease is a risk factor for CMV infection. *Eur Rev Med Pharm.*
7. Kochan K, Keskin EB, Seven G, Bas S, Kiremitci S, Gecer M, Senturk H. Effects of tissue cytomegalovirus quantitative polymerase chain reaction in the management of ulcerative colitis flare-ups: Should we wave aside? *Arab J Gastroenterol.* 2021 Dec;22(4):29.
8. Jentzer A, Veyrard P, Roblin X, et al. Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Diseases (IBD) with a Special Focus on the Link with Ulcerative Colitis (UC). *Microorganisms.* 2020;8(7):1078. Published 2020 Jul 20. doi:10.3390/microorganisms8071078.
9. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(8):725-33. doi: 10.1111/apt.13124. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25684400.
10. Eugeni Domènech, MD, PhD, Roser Vega, MD, Isabel Ojanguren, MD, PhD, Àgueda Hernández, PhD, Esther Garcia-Planella, MD, Isabel Bernal, MD, Mercè Rosinach, MD, Jaume Boix, MD, Eduard Cabré, MD, PhD, Miquel A. Gassull, MD, PhD, Cytomegalovirus infection in .
11. J.F. Rahier, F. Magro, C. Abreu, A. Armuzzi, S. Ben-Horin, Y. Chowers, M. Cottone, L. de Ridder, Doherty G., R. Ehehalt, M. Esteve, K. Katsanos, C.W. Lees, E. MacMahon, T. Moreels, W. Reinisch, H. Tilg, L. Tremblay, G. Veereman-Wauters, N. Viget, Y. Yazda.
12. Tushar Shukla, MD, Siddharth Singh, MD, Edward V. Loftus, Jr, MD, David H. Bruining, MD, Jeffrey D. McCurdy, MD, PhD, Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis, Inflammatory Bowel .

13. Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. *Gut*. 1986 Dec;27(12):1419-25. doi: 10.1136/gut.27.12.1419. PMID: 3026932; PMCID: PMC1433966.
14. POWELL RD, WARNER NE, LEVINE RS, KIRSNER JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult. *Am J Med*. 1961 Feb;30:334-40. doi: 10.1016/0002-9343(61)90105-x. PMID: 13737621.
15. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viçet N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colo.
16. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, Garraud O, Peyrin-Biroulet L, Pozzetto B. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative col. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sep;16(9):1620-7. doi: 10.1002/ibd.21275. PMID: 20232408.
17. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sep;16(9):1620-7. doi: 10.1002/ibd.21275. PMID: 20232408.
18. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Boix J, Cabré E, Gassull MA. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*.
19. Garrido E, Carrera E, Manzano R, Lopez-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 7;19(1):17-25. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.17. PMID: 23326158; PMCID: PMC3545225.
20. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, Orlando A, Rosselli M, Rizzo A, Pagliaro L. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):773-5. doi: 10.1111.
21. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, Matsuura M, Ohmori K, Sakurai T, Nagayama S, Hasegawa S, Sakai Y, Chiba T. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative c.
22. Maconi G, Colombo E, Zerbi P, Sampietro GM, Fociani P, Bosani M, Cassinotti A, Casini V, Russo A, Ardizzone S, Porta M, Bianchi Porro G. Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic r.
23. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, Okamoto S, Morohoshi Y, Izumiya M, Ichikawa H, Sato T, Inoue N, Ogata H, Hibi T. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patient.
24. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sostegni R, Costa C, Leto R, Crocellà L, Molinaro G, Rocca R, Cavallo R, Pera A. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Jul;13(7):896-902. doi: 10.1002/ib.
25. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005 Feb 27;79(4):381-6. doi: 10.1097/01.tp.0000148239.00384.f0. PMID.