

HEMATOLOJİK VE SOLİD ORGAN MALİGNENSİLİ HASTALARDA HSV TİP-2, CMV VE ADENOVİRUSLARA KARŞI OLUŞMUŞ ANTİKORLARIN (IgG) ARAŞTIRILMASI

*Ramazan ULUHAN**, *Akgün YAMAN***, *Macit İLKİT****, *Fatih KÖKSAL*****, *Erol AKAN******

Anahtar Kelimeler: *Malignensi, HSV-2, CMV, Adenovirus*

Key Words: *Malignancy, HSV-2, CMV, Adenovirus*

ÖZET

Hematolojik ve solid organ malignensili toplam 144 hasta serumunda Herpes simpleks virus tip-2 (HSV-2), Cytomegalovirus (CMV) ve Adenovirus'lara karşı oluşan IgG antikorları araştırılmıştır.

HSV tip-2 antikorları EIA metodu ile araştırılmış ve 34 (% 48.5)'ü hematolojik, 56 (% 75.6)'sı solid organ malignensili toplam 90(% 62.5) örnekte bu antikorlar tespit edilmiştir.

Aynı serum örnekleri anti-CMV IgG türü antikorların gösterilmesi için kompleman birleşmesi deneyine (CF) tabi tutulmuştur. 43(% 6) hematolojik, 39(% 52.7)'u solid organ malignensili toplam 82(% 56.9) serum örneğinde anti-CMV IgG antikorlarının varlığı gösterilmiştir.

Adenovirus antikorlarının araştırılmasında CF deneyi kullanılmış ve 51(% 72.8)'i hematolojik, 33(% 44.5)'ü solid organ malignensili toplam 84(% 58.3) serum örneğinde rezidüel antikorlar tespit edilmiştir.

SUMMARY

Detection of HSV Type-2, CMV and Adenovirus IgG Antibodies in Patients with Hematologic and Solid Organ Malignancies

The presence of Herpes Simplex Virus-type 2 (HSV type 2), Cytomegalovirus(CMV) and Adenovirus IgG antibodies was determined in sera from a total of 144 patients with hematologic and solid organ malignancies. HSV type-2 antibodies were detected using the EIA method and antibody levels were detected in 34(48.5 %) of the hematologic and in 56(75.6 %) of the solid organ malignancies with a total of 90 (62.5 %).

Anti-CMV IgG antibodies were detected in the same serum samples using the complement fixation test. Residual anti-CMV antibody levels were detected in 43(61.4) of hematologic and 39 (52.7 %) of solid organ malignancies with a total of 82 (56.9 %) serum samples.

* Çukurova Üniv.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD.Uz.Dr.

** Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Yrd.Doç.Dr.

*** Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Doktora Öğr.

**** Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Prof.Dr.

Adenovirus antibodies were detected using the complement fixation test. Residual antibodies were found in 51(72.8 %) of hematologic and in 33(44.5 %) of solid organ malignancies cut of a total of 84(58.3 %).

GİRİŞ

Kanserli hastalar, malignensinin yanısıra antikanser ilaçlarla tedavi sonucu ortaya çıkan nötropeni ve temel savunma mekanizmalarının eksikliği veya fonksiyon bozukluğu gibi sebeplerle enfeksiyon riskinin arttığı hastalardır(1-7).

Viral enfeksiyonların gelişmesinde sellüler ve hümorale bağışıklıkta görülen fonksiyon bozukluğu son derece önemlidir. Bu tip bir fonksiyon bozukluğu malignensili hastalarda sık olmakla beraber uygulanan tedaviye bağlı(özellikle immunosupresif tedavi) olarak da karşımıza çıkabilmektedir(5,6,8).

Sellüler immünitinin defektif olması, özellikle viral olmak üzere fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı predispozisyonu arttırmaktadır(3,4,7). Bunlara ilave olarak bu tip hastalarda sık karşılaşılan iştahsızlık ve malnütrisyon gibi durumlarda, GİS lenfomalarında görülen malabsorpsiyon gibi durumlar sekonder olarak sellüler immünitinin inhibisyonuna yol açmaktadır.

Hümorale immüniteadaki defekt ise özellikle kapsüllü bakterilerle oluşan enfeksiyonlara karşı organizmanın direncini baskılamaktadır. Ayrıca, çeşitli viral enfeksiyonlarda özellikle akut viremik safhada hümorale immünite önemli rol oynamaktadır. Sellüler immünite olduğu gibi hümorale immünite de malnütrisyon yapımını baskı altına almak suretiyle defektlere yol açabilmektedir(6,7).

Bunların dışında nötropeni veya agranülositoz, deri veya mukozadaki bazı lezyonlar, tümörün oluşturduğu bir obstrüksiyon, ayrıca, MSS disfonksiyonu sekonder enfeksiyonlara sebep olmaktadır(3,4,6,7,9).

Bu durumlarda HSV, CMV, Epstein-Barr virus (EBV), Adenovirus ve Varicella-zoster virus enfeksiyonları başta gelmektedir. CMV ile enfekte kişilerde bakteriyel süperenfeksiyon insidansı daha yüksek bulunmakta, özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrasında CMV fatal bir problem olabilmektedir(10-13).

GEREÇ VE YÖNTEM

70'I hematolojik ve 74'ü solid organ malignensili 144 hastadan alınan serum örneklerinden HSV tip 2 ve CMV ile Adenovirusların grup spesifik antijenlerine karşı oluşan antikorlar araştırılmıştır.

HSV tip-2, enfeksiyonunun serolojik tanısında ELISA, CMV enfeksiyonu ile Adenovirus enfeksiyonlarının serolojik tanısında ise OF deneyinden faydalanılmıştır. Bu testler için gerekli antijen ve konjugatlar HSV tip-2 Eurogenetics(Herpes 2 IgG-ELISA), CMV antijeni Behring (OREA 04/05),Adenovirus antijeni Behring (OSGH 04/05) firmalarından sağlanmıştır.

BULGULAR

Laboratuvar şartlarımızda virus izolasyonu mümkün olmadığından geçirilmiş bir viral enfeksiyona delil teşkil etmek üzere hasta serumlarında antiviral antikor seviyeleri araştırılmıştır. Bu maksatla 70'i hematolojik (AML, ALL, KML, KMML, Hodgkin, NHL, M.myelom), 74'ü solid(Meme Ca, Akciğer Ca, Mide Ca, Metastatik Ca, Farinks-Nazofarinks Ca, Sarkoma, Kolon Ca, Prostat Ca, Rektum Ca, Over Ca, Beyin tümörü, Testis tümörü, Malign melanom, mezotelyoma) organ malignensili toplam 144 hastaya ait serum örneği değerlendirmeye alınmıştır. HSV tip-2 antikorları EIA metodu ile araştırılmış ve 34(% 48.5)'ü hematolojik 56(% 75.6)'sı solid organ malignensili 90 (% 62.5) örnekte antikor(IgG yüzdesi) tespit edilmiştir. Ayrıca, asemptomatik kan donörlerine ait 89 serum örneği de kontrol amacıyla HSV tip-2 antikorları yönünden EIA metodu ile değerlendirildi. Bu örneklerin ise 27(% 30.3)'inde antikor (IgG) tespit edildi. ($X^2=22.76$). Yapılan istatistiki değerlendirmede geçmişte HSV tip-2 enfeksiyonu geçirenlerde kansere yakalanma riski 3.83 kat daha fazla olarak bulundu) $P<0.0005$).

HSV tip-2'ye karşı oluşan antikor yüzdesi solid organ malignensili erkek hastalarda kadınlara göre çok yüksek bulunmasına karşılık hematolojik malignensili hastalarda ise birbirine çok yakın bulunmuştur.(Tablo-1)

Tablo 1:HSV-2'ye karşı seropozitiflik insidansının çalışma gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı

Örneklerin Dağılımı	Hemato Tümörler			Solid Tümörler			TOPLAM		
	Sayı	+	%	Sayı	+	%	Sayı	+	%
Kadın	21	10	47.6	38	22	57.8	59	32	54.2
Erkek	49	24	48.9	36	34	94.4	85	58	68.2
Toplam	70	34	48.5	74	56	75.6	144	90	62.5

Aynı serum örnekleri anti-CMV IgG türü antikorların gösterilebilmeleri için CF deneyine tabi tutulmuş, antikor seviyesi 1/6 ve üzerinde bulunan serumlar seropozitif kabul edilmiştir. 43(% 61.4)'ü hematolojik, 39(% 52.7)'u solid organ malignensili toplam 82 (% 56.9) serum örneğinde anti-CMV rezidüel antikor seviyeleri tespit edilmiştir. Rezidüel antikor insidansının hematolojik malignensili kadınlarda oldukça yüksek olduğu (% 76.1) görülmüştür (Tablo-2).

Adenovirus antikorları yönünden CF metodu ile değerlendirilen serum örneklerinin 84 (% 58.3)'ünde rezidüel antikorlar tespit edilmiştir. Hematolojik malignensili hastaların 51 (% 72.8)'inde antikor tespit edilirken, bu gruptaki erkek hastalarda seropozitiflik oranı (% 75.5) olarak bulunmuştur(Tablo-3).

Tablo 2:CMV'ye karşı seropozitiflik insidansının çalışma gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.

Örneklerin Dağılımı	Hemato Tümörler			Solid Tümörler			TOPLAM		
	Sayı	+	%	Sayı	+	%	Sayı	+	%
Kadın	21	16	76.1	38	18	47.3	59	34	57.6
Erkek	49	27	55.1	36	21	58	85	48	56.4
Toplam	70	43	61.4	74	39	52.7	144	82	56.9

Tablo 3:Adenoviruslara karşı seropozitiflik insidansının çalışma gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.

Örneklerin Dağılımı	Hemato Tümörler			Solid Tümörler			TOPLAM		
	Sayı	+	%	Sayı	+	%	Sayı	+	%
Kadın	21	14	66.6	38	11	28.9	59	25	42.3
Erkek	49	37	75.5	36	212	61.1	85	59	69.4
Toplam	70	51	72.8	74	33	44.5	144	84	58.3

Serum örneği değerlendirilen toplam 144 vakanın 113(% 78.47)'ünde en az bir virusa karşı antikor varlığı gösterilmiştir. Seropozitif olgulardan 14(12.38)'ü hematolojik, 15(% 13.27)'i solid organ malignensili toplam 29(% 25.66) vakada tek bir virusa karşı antikor tespit edildiği 15(% 13.27)'i hematolojik, 10(% 8.84)'u solid organ malignensili toplam 25(% 22.12) vakada 2 farklı virusa karşı, 28(% 24.78)'i hematolojik, 31 (% 27.43) i solid organ malignensili olmak üzere 59(% 52.21) vakada ise 3 virusa karşı rezidüel antikor seviyelerinin olduğu gözlenmiştir. Hematolojik malignensilerde tek bir virusa karşı en yüksek antikor 9 (% 15.79) vaka ile adenovirus'a karşı tespit edilmiş, 10 vakada ise adenovirus ve CMV'ye karşı antikor seviyeleri gösterilmiştir. Solid organ malignensilerde ise tek bir virusa karşı en yüksek antikor 15(% 13.27) vaka ile HSV tip-2'ye karşı bulunmuş, 8 vakada ise HSV tip 2+CMV'ye karşı antikor seviyeleri tespit edilmiştir(Tablo-4).

Tablo 4:CMV, HSV ve Adenovirus'un birlikte görülme insidansı ve yüzdeleri.

	Hematolojik		Solid		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
CMV	4	3.55	-	-	4	3.55
HSV tip-2	1	0.88	15	13.27	16	14.15
Adenovirus	9	7.96	-	-	9	7.96
Adenovirus+CMV	10	8.84	-	-	10	8.84
HSV+CMV	1	0.88	8	7.08	9	7.96
HSV+Adenovirus	4	3.55	2	1.78	6	5.33
HSV+CMV+ Adenovirus	28	24.78	31	27.43	59	52.21
TOPLAM	57	50,44	56	49.56	113	100

TARTIŞMA

Virusların normal laboratuvar şartlarında üretilebilmeleri ve gösterilmesi oldukça güç olduğundan enfeksiyonun gösterilmesinde daha çok serolojik yöntemler yardımcı olmaktadır. Malignensili hastalarda genellikle Herpes simplex tip 1 ve 2, Adenovirus, CMV, Varicella-zoster virusları gibi bir takım virusların sebep olduğu enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır (14-16).

CMV'nin prevalansı ile sosyo-ekonomik durumun yakın bir ilişkisi vardır(2). Wong, sosyo-ekonomik durumu yüksek olanlarda % 30-50, düşük olanlarda % 80-100 arasında antikor seviyeleri tespit etmiş ve hematolojik malignensilerle solid malignensileri karşılaştırdığımızda bu oranın hematolojik malignensilerde daha yüksek oranda olduğunu tespit etmiştir(15).

Whitley genel popülasyonda Adenovirus antikor oranının % 38 civarında olduğunu bulmuştur(17).

Biz çalışmamızda toplam 144 hastanın serum örneğinde HSV tip-2, CMV ve Adenovirus'lara karşı rezidüel antikor seviyelerini araştırdık. HSV tip-2'ye karşı oluşan antikor düzeyini EIA metoduyla % 62.5, CMV'ye karşı oluşan antikor düzeyini CF deneyi ile % 56.9, Adenoviruslara karşı oluşan antikor düzeyini gene CF deneyi ile % 58.3 olarak bulduk.

Diğer bir ifade ile 144 hastanın 113 (% 78.47)'ünün en az bir virusa karşı antikorlara sahip olduğunu tespit ettik. Bunların 90 (% 62.5)'inin serumunda HSV tip-2'ye, 84 (% 58.3)'ünün serumunda Adenovirus'a, 82(56.9)'sinin serumunda CMV'ye karşı antikor tespit edilmiştir. Seropozitif hastaların 29(% 25.66)'unda yalnız bir virusa, 25 (% 22.13)'inde farklı iki virusa, 59(% 52.21)'unda ise her üç virusa karşı da antikor varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca, hematolojik malignensili Adenoviruslara karşı seropozitiflik oranının yüksek olmasına karşılık bu oran solid organ malignensilerde HSV tip-2'ye karşı daha yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Akan E:Genel ve Özel Viroloji, Türkiye Klinikleri Yayınevi, 2.Baskı. Ankara, 1989.
2. Awidi AS:Infections in adults with cancer in a developing country, a three year prospective study. Eur J Cancer 27:4, 423-426, 1991.
3. Feld R:The Compromised host. Eur J Cancer Clin Oncol 25:1-7, 1989.
4. Pizzo PA:Evaluation of fever in the patient with cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 25:9-16, 1989.
5. Pizzo PA, Young RC:Infections in the cancer patient. Devita VI, Helman S, Rosenberg SA:Cancer. Principles and Practice of Oncology.(2 nd ed.) 1985, p:1964-1968.
6. Schimpff SC:Infections in the compromised host.In:Mandell GS, Douglas RG, Jr Bennett JE:Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, John Wiley and Sons, 1990, p:2258-2266.
7. Moossa AR, Robson MC, Schimpff SC:Infections in patients with cancer. in:Comprehensive Textbook of Oncology. 1986, p:367-377.

8. Pizzo PA, Commers J, Cotton D, et al: Approaching the Controversies in Antibacterial Management of Cancer Patients. *Am J Med* 76:436-437, 1984.
9. Jones PG, Rolston KVI, Fainstein V, et al: Aztreonam Therapy in Neutropenic Patients with Cancer. *Am Med* 81:243-248, 1986.
10. Hersman J, Meyers JD, Thomas ED: The effect of granulocyte transfusions on the incidence of cytomegalovirus infections after allogeneic marrow transplantation. *Ann Intern Med* 96:149-152, 1982.
11. Joshi JH, Schimpff SC, Tenney JH, et al: Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 76:450, 1984.
12. Meyers JD, McGuffin RW, Neiman PE, et al: Toxicity and efficacy of human leukocyte interferon for treatment of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplantation. *J Infect Dis* 141:555-562, 1980.
13. Pechere JC: Emergence of resistance in gram-negative bacilli during β -lactam therapy: a challenge for the future. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:17-23, 1989.
14. Klastersky J: Infections in Compromised Hosts: Considerations on Prevention. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:53-61, 1989.
15. Wong KK, Hirsch MS: Herpes virus infections in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 76:464-478, 1984.
16. Zahradnik JM, Spencer MJ, Porter DD: Adenovirus infections in the immunocompromised patient. *Am J Med* 68:725-732, 1980.
17. Whitley RE, Whelchel J, Diethelm AG, et al: Infections caused by Herpes simplex virus in the immunocompromised host. *J Infect Dis* 150:3, 1984.