

HODGKIN VE HODGKIN DIŞI LENFOMALI BİR GRUP HASTADA ELİSA YÖNTEMİ İLE CMV İgM ANTİKORLARININ VARLIĞI

A. *Tevfik CENGİZ* (*) V. *Akın UYSAL* (**) *Haluk ATAÖĐLU* (***)
Mehmet KIYAN (****)

Anahtar Terimler: Sitomegalovirus, Hodgkin Lenfoma

Key Words: Cytomegalovirus, Hodgkin Lymphoma

ÖZET

Bu çalışmada, Hodgkin hastalığı ve non-hodgkin lenfoma ile lösemili bir grup hastada Elisa yöntemiyle CMV-IgM antikorları araştırılmış ve immüosuprese olan bu hastalarda cytomegalovirus (CMV) infeksiyonlarının etkinliği gözden geçirilmiştir. Hodgkin hastalığı olan 21 olgu, non-hodgkin lenfomalı 14 olgu, lösemili 24 olgu çalışmaya alınmışve aplastik anemili bir olguda CMV-IgM araştırılmıştır. Çalışma grubumuzda 15/60 (%25) oranında CMV IgM pozitifliği tespit edilmiş ve bu antikorların cinsiyet ve yaş grubu dağılımlarında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir.

SUMMARY

Presence of CMV IgM Antibodies by Elisa in Hodgkin and non-Hodgkin Patients Groups.

In this study, we looked for CMV IgM antibodies by Elisa in with Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma and leukemia patients and importance of CMV infections in this immunosuppressed patients was discussed. CMV IgM antibodies were positive in 15 of 60 patients (21 in Hodgkin, 14 in non-Hodgkin, 24 in leukemia and 1 in aplastic anemia). The Presence of these antibodies have no significant correlation with age and sex groups.

GİRİŞ

Dünyanın her yöresinde görülen CMV infeksiyonları ekonomik ve hijyenik koşulları yetersiz toplumlarda, daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (1,2). Isı, düşük pH ve etere dayanıksız olan, yappı ve büyüklük bakımından Herpes Simplex virüsüne benzeyen CMV, tükürük bezlerine ilgisi ile Herpes simplex ve Varicella zoster vi-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD, Prof.Dr.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD, Yrd.Doç.Dr.

**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD, Uz.Dr.

ruslarından ayrıcalık göstermektedir. (3,4,5,6,7). Bu DNA virus enfeksiyonuna immün sistemi bozukluğu olanlarda, Hodgkin, lösemi ve lenfoma gibi neoplastik hastalıklarda, immüno-supresif tedavi görenlerde ve kan transfüzyonu yapılan olgularda daha çok rastlanmaktadır. (8,9,10,11,12,13, 14). İmmün sistem defekli olanlarda kronik tipte latent veya subklinik gidişli olan CMV enfeksiyonu, değişik nedenlerle yeniden aktive olabilmektedir. (15,16, 17). Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, lösemiler ve diğer neoplastik hastalarda immün sistemin ve genel vücut direncinin azalması veya bu hastalarda ve organ transplantasyonu yapılanlarda uygulanan immün sistemi baskılayıcı ilaç tedavisi, gizli CMV enfeksiyonunu belirli bir süre sonra aktive edebilmektedir. (18,19,16,20).

Bu enfeksiyonlar CMV özgül IgM antikorları veya idrar-boğaz çalkantı suyunda virus izolasyonu ile gösterilmektedir. Bizim bu çalışmamızda enzimelinked immunosorbent assay (Elisa) yöntemi ile lenfomalı bir grup hastada CMV IgM antikorları araştırılmış ve bulgularımız değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamızda, A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yatarak tedavi gören veya ayaktan kontrol için başvuran Hodgkin hastalığı, non-hodgkin lenfoma, lösemi veya aplastik anemi tanısı ile incelenen hastalarda Elisa yöntemi ile CMV IgM antikorları aranmıştır. Bu hastalarımız 10-60 ve üstü yaş grubunda, kadın-erkek 60 olgudan oluşmaktadır. Hodgkinli 21, non-hodgkin lenfomalı 14, akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve kronik lenfositik lösemili (KLL) 13, akut myelositik lösemi (AML) ve kronik myelositik lösemili (KML) 11 ve aplastik anemili 1 olgudan oluşmaktadır.

Elisa Yöntemi: Bu yöntem uygulaması için hastalardan 8-10 cc. venöz kan alınmış ve steril şartlarda, serumlar ayrılarak, -20 C'de dipfrizde çalışma anına kadar saklanmıştır. Anabilim dalımızda bulunan EL 9 microplate reader ve model EL 402 automated microplate washer'den oluşan Elisa cihazında CMV IgM antikorları aranmıştır. Bunun için Virgo cytomegalovirus Elisa test kitleri kullanılarak, test kitindeki önerilere göre, deneyler yapılmıştır. Bu yöntemin değerlendirimi microplate okuyucuda 490 nm. dalga boyunda yapılmış ve Immun Status Ratio (ISR) değerlerine göre $1.10 < R$ ise pozitif, $3.5 < R$ ise yüksek pozitif olarak sonuçlar not edilmiştir. (21,22,23,24,25).

BULGULAR:

Çalışmamızda hasta gruplarının klinik tanıya göre dağılımı ve yaş-cinsiyet ile ilgili veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo i. Çalışma grubundaki olguların hastalık, yaş ve cinsiyete göre dağılımı

YAŞ	CİNS.	H A S T A L I K							TOPLAM
		Hodgkin Lenfoma	Non-hodgkin Lenfoma	A.L.L.	K.L.L.	A.M.L.	K.M.L.	Aplastik Anemi	
0-9	K	-	-	-	-	-	-	-	-
	E	-	-	-	-	-	-	-	
10-19	K	1	-	-	-	-	-	-	4
	E	-	-	3	-	-	-	-	
20-29	K	1	-	-	-	3	-	-	10
	E	2	-	3	-	1	-	-	
30-39	K	1	2	-	-	1	2	1	17
	E	1	4	2	1	-	2	-	
40-49	K	2	-	1	-	-	1	-	18
	E	9	3	1	1	-	-	-	
50-59	K	1	1	-	-	-	-	-	5
	E	1	1	-	-	1	-	-	
60-	K	1	1	-	-	-	-	-	6
	E	1	2	-	1	-	-	-	
TOPLAM		21	14	10	3	6	5	1	60

Çalışma grubunda 20 kız-kadın ve 40 erkek olgu incelenmiş ve 20 kız-kadından 5'inde (%25) CMV IgM pozitif ve 15'inde (%75) CMV IgM negatif bulunmuştur. Erkek grubunda ise 10 olguda (%25) pozitif, 30 olguda (%75) negatif sonuç vermiştir. Yaş grubu dağılımı ise 40-49 arası 18, 30-39 arası 17 ve 20-29 arası 10 olgu ile ilk sıraları almış ve bu yaş gruplarında CMV IgM pozitifliği 20-29 yaş grubunda 2/7, 30-39 yaş grubunda 2/7, 40-49 yaş grubunda 6/14, 50-59 yaş grubunda 2/4, 60 ve üstünde 3/8 oranlarında bulunmuştur.

Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfoma ile, lösemili ve aplastik anemili olguların serum CMV IgM değerleri için, Tablo 2 düzenlenmiştir.

Tablo II. Çalışma grubumuzda CMV IgM bulguları.

HASTALIK	CMV Pozitif	IgM Negatif	TOPLAM
Hodgkin Lenfoma	6	15	21
Hodgkin dışı Lenfoma	5	9	14
Akut Lenfoblastik Lösemi	1	9	10
Kronik Lenfoblastik Lösemi	1	2	3
Akut Myeloblastik Lösemi	1	5	6
Kronik Myeloblastik Lösemi	-	5	5
Aplastik Anemi	1	-	1
T O P L A M	15	45	60

CMV IgM, Hodgkinli olgularda 6/21, Hodgkin dışı lenfomalarda 5/24, akut lenfoblastik lösemilerde 1/10, akut myeloblastik lösemilerde 1/6, kronik lenfoblastik lösemilerde 1/3 ve aplastik anemide 1 olmak üzere 15/60 (%25) oranında pozitif bulunmuştur.

TARTIŞMA:

Kortikostedoid, radyasyon veya kemoterapi gibi uygulamalarla immünosupresyon içinde bulunan olgularda CMV enfeksiyonunun varlığı araştırılmıştır. Bir çalışmada, kalp ve böbrek transplantasyonu yapılmış 9, lenfomalı 4, lösemili 2, solid tümörlü 1 olmak üzere öksürük, dispne, 38.5 C ve üstünde beden ısısı bulguları bulunan, immünosupresyonlu 16 olgudan 11'inde akciğer aspirasyon biopsisi ve 5'inde postmortem akciğer biopsisi ile CMV izolasyonuna gidilmiştir. Bu olgulardan radyolojik incelemeler sonucu 13/16 hastada diffüz interstitial veya alveolar infiltrasyon ve 3/16'sında nodül veya kavite bulguları alınmıştır. Bu çalışma grubunda 4/16 (%25) granülositopeni (1500'ün altında mm³/lökosit), 1/16'sında hepatitis tespit edilmiştir. Hastaların 7/12 sinde CMV antikoru 1/16 titrede pozitif bulunmuş ve burun-boğaz kültüründen 1, idrar kültüründen 2, kan kültüründen 2 CMV izolasyonu yapılmıştır (26). Virus kültürü ve serolojik incelemelerle bu çalışmada gösterildiği üzere lösemik hastalarda ve doku transplantasyonu yapılanlar CMV enfeksiyon insidansı %80-90 oranlarına ulaşmaktadır. CMV enfeksiyonlarının postmortem bulgularını değerlendirimde %50 oranında akciğerlerle ilgili patolojiler belirlenmiştir (26,6). CMV enfeksiyonuna diğer enfeksiyonlarında eşlik ettiği gözlenmiş ve Abdallah ve arkadaşlarının (26) çalışmasında, 6 olguda pneumocystic carinii, 2 olguda gram negatif bakteriler, 1 olguda Mycobacterium tuberculosis, 1 olguda Herpes zoster tanısına gidilmiştir. CMV enfeksiyonları, malign süreçlerde, immünosupresif tedavi gören veya genel durumu bozan kronik hastalıkları olanlarda sekonder bir fenomen olarak gelişmekte ve sıklıkla hepatit, pnömoni ve hastalığın genelleşmesi tabloları ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda virus kaynağı olarak daha önce varolan latent enfeksiyon sorumlu tutulmaktadır. CMV seronegatiflerde bu tür enfeksiyon görülme oranı %30 olmasına karşılık, seropozitiflerde %83 oranlarına kadar yükselmektedir. (27,28,29). Hasçelik ve Günalp (30), lenfomalı 100 olgudan bakteriyel enfeksiyon görülen 50 olgu içinde, Hodgkin hastalığında %28.9 ve Hodgkin dışı lenfomada %48.5 bakteriyel enfeksiyon oranlarını vermişlerdir. Bütün olgularda ise bakteriyel enfeksiyon oranı %41.6 olarak açıklanmıştır. Hodgkin hastalığında sepsis (%21.4), pnömoni (%35.7), üriner sistem enfeksiyonu (535.7) klinik bulguları alınmış ve nonhodgkin lenfomada bu oranlar %17.9, %12.8 ve %38.5 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada kemoterapi radyoterapi, splenektomi ve nötropeni ile bakteriyel enfeksiyon ilişkisi üzerinde de durulmuştur. Bu faktörlerin enfeksiyon riskini artırıcı özellikleri bulunmaktadır. Bu olgularda posttransfüzyon CMV enfeksiyonu yönünde transfüzyon faktörünün ve CMV seronegatif kan kullanımının önemi de vurgulanmıştır (31).

CMV IgM seropozitif donörlerin CMV enfeksiyon yönünden incelenmesinde CMV spesifik IgM ölçümleri değerli bilgileri verebilmektedir (32,33,34,35,36). Çünkü pri-

mer ve sekonder CMV infeksiyonlarında ortalaya çıkan viremi durumlarında CMV IgM antikor pozitifliğine de rastlanmaktadır (37). Virus izolasyonu ve IFA ve diğer serolojik yöntemlerle CMV infeksiyonlarında tanıya ulaşabilmektedir (38). CMV infeksiyonlarının akut dönemi humoral yanıtında, IgM tipi antikorlar ortaya çıkmaktadır. CMV IgM, bebeklerde, küçük çocuklarda, konjetinal CMV infeksiyonlarında, özellikle klinik bulguları belirgin olgularda yükselmektedir. Yeni doğan kordon kanında CMV IgM varlığı, intrauterin infeksiyona işaret etmektedir (39,40,24,41). CMV primer infeksiyonlu hastalarda ilk önce IgM genellikle 16 hafta süreyle tespit edilebilmekte, primer infeksiyonu, re-infeksiyonu veya latent infeksiyonun reaktivasyonunu göstermektedir (42,43,21).

Bizim bu çalışmamızda Hodgkin, non-hodgkin lenfoma ve lösemili olgularla, aplastik anemide 15/60 (%25) oranında CMV IgM pozitifliği gösterilmiştir. Bu olgumuz CMV primer infeksiyonuna veya immünosupresyon altındaki olgularımızın latent CMV infeksiyonlarının, aktivasyonuna işaret etmektedir. CMV IgM, kadınlarda 5/20 (%25) pozitif, 15/20 (%75) negatif bulunmuştur. Erkek grupta ise 10/40 (%25) pozitiflik, 30/40 (%75) negatiflik göstermiş ve kadın-erkek arasında CMV infeksiyonu için, anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. CMV IgM antikorlarının yaş grubu dağılımında da önemli bir farklılık görülmemiş, 20-39 yaş grubunda 4/7, 40-49 yaş grubunda 6/14 oranlarında CMV IgM pozitifliği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Stern N., Tuçker SN.:Prospektive study of cytomegalovirus infection in pregnancy, Brit.J.Med., 2:268, 1973.
- 2- Wenzel RP.,Mc.Cornick DP., Davies JA., Berling C., Beca WE.:Cytomegalovirus infection: A seroepidemiologic study of a rectut population., Am.J.Epidemiol., 94:410, 1973.
- 3- Gönczöl E., Anderson DK.:Studies of human cytomegalovirus strain variations by membrane-fluorescence, Archiv für die gesante virus forschung 44:148-149, 1974.
- 4- Jordan MC.,Roussoan HC., Stewart JA., Noble CR., Chin DY.:Spontonous cytomegalovirus mononucleosis., Ann.Int.Med., 79:153-160, 1973.
- 5- Melnick HB., Vonke V., et al:Human cytomegalovuris: Properties of the complement-fixing antigen., J.Immunol., 96:261-267, 1966.
- 6- Rowe HP., Hardley JW., Waterman S., Turner HC., Huebner RJ.:Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids., Proc.Soc.Exp.Biol., 92:418-424, 1956.
- 7- Strerr JG., Colefiore D., Cosey HL.:Experience with a human cytomegalovirus CF antigen., Am.J.Epidemiol., 86:507-512, 1967.
- 8- Deher LP., et al:Cytomegalovirus endometritis., Obst.Gyn., 45:211-214, 1975.
- 9- Diosi D., Maldovan E., Tomescu N.:Latent cytomegalovirus infection in blood donors., Br.J.Med., 4:660, 1969.
- 10- Hayvard AR., Herberger WJ., et al:Specific immunity after congenital or neonatal infection with cytomegalovirus or Herpes simplex virus., J.Immunol., 133:2469, 1984.
- 11- Jordan MC., Shanley JC., Stevens JG.:Immunosuppression reactivites and disseminates latent marine cytomegalovirus., Infect Immun., 21:275-280, 1978.
- 12- Langenhuisen MMAC.:Antibodies againts gamma-globulin after blood transfusion and cyto-

- galovirus Infection. *Clin.Exp.Immunol.*, 9:393-398, 1971.
- 13- St.Jear S., Weisser A.:Persistence of cytomegalovirus in human lymphoblast and peripheral leukocyte culture., *Infect Immun.*, 15:402-409, 1977.
 - 14- Sullivan MP., Hanshaw JR., Congir A., Butler JJ.:Cytomegalovirus copmlement-fixing antibody levels of leukemia children, *JAMA* 206:569-574, 1967.
 - 15- Arnfred J., Nielsen CM., Spencer ES., Andersen HK.:A prospektive study on infection with cytomegalovirus in renal allograft recipients immunosupressed with cyclosporine a and lour dose prednisone., *Scand.J.infect.Dis.*, 19:297-302, 1097.
 - 16- Fiala M., Payne JE., Berne TV., Moore TC., Henle W., Montgomerie JZ., Catterjee SN., Guze LB.:Epidemiology of cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression., *J.Infect.Dis.*, 132:421-433, 1974.
 - 17- Numazaki Y., Yano N., Ishida N.:Primary isolation with human cytomegalovirus:Virus isolation from healthy infants and pregnant women., *Am.J. Epidemiol.*, 91:410-417, 1970.
 - 18- Cangir A., Sullivan M.:The occurence of cytomegalovirus infections in childhood leukemia., *JAMA* 195:616-622, 1966.
 - 19- Casazza AR., Duvall CP., Carbone PP.:Infection in lymphoma., *JAMA* 197: 710-716, 1966.
 - 20- Simmons RL., Lopez C., et al:Cytomegalovirus:Clinical, virological co-relation in renal transplant recipients., *Ann.Surg.*, 180:623-634, 1974.
 - 21- Kangro HO., Booth JC., et al:Detection of IgM antibodies againts cytomegalovirus:Comparison of two radioimmunoassays, enzyme-linked immunosorbent assay and immunofluorescent antibody test., *J.Med.Virol.*, 14: 73-80, 1984.
 - 22- Nielsen SL., Ronholm E., Sorenson I., Jeager P., Anderson HK.:Improvement of serological diagnosis of neonatal cytomegalovirus infection by simultaneously testing for specific immunoglobulins E and M by antibody- capture enzyme-linked immunosorbent assay., *J.Clin.Microbiol.*, 25:1406-1410, 1987.
 - 23- Schaefer L., Cessario A., Demmler C., et al:Evluation of abbot CMV enzymba immunoassay for detection of cytomegalovirus immunoglobulin M antibody., *J.Clin.Microbiol.*, 26:2041-2043, 1988.
 - 24- Stagno S., et al:Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborn infants., *Clin.Microbiol.* 21:930-935, 1985.
 - 25- Taswell HF., Reisner RK., Rabe DE., Shelley CD., Smith TF.:Comparison of three methods for detecting antibody to cytomegalovirus.
 - 26- Abdallah PS., Mark JBD., Merigan TC.:Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in compromised hosts., *Am.J.Med.*, 61:326, 1976.
 - 27- Sertter F.:Klinik Viroloji-Cytomegalovirus. 361-366, Bornova, Ege Ü.Matbaası, 1980.
 - 28- Stern H.:Isolation of cytomegalovirus and clinical menifestations of infection at different ages., *Brit.J.Med.*, 1:665-669, 1968.
 - 29- Taghill PJ., Baily NE., Williams R., Zeeger E., Rown R.:Cytomegalovirus hepatitis in the adult., *Lancet* 1:1351, 1967.
 - 30- Haşçelik G., Günalp A.:Lenfomalı hastalarda görülen bakteriyal infeksiyonlar. *T.K1.Tıp Bil.Araşt.Dergisi* 1:1-5, 1983.
 - 31- Tegtmeier GE.:The use of cytomegalovirus screened blood in neonates., *Transfusion* 26:285-289, 1986.
 - 32- Adler SP., Baggetti J., Mc Voy M.:Transfusion-associated cytomegalovirus infection in seropositive cardiac surgery patients. *Lançet*, 2:743-747, 1985.
 - 33- Alaçam R.:Toplumumuzda Herpes simplex virus ve cytomegalovirus antikor dağılımının araştırılması., *Doçentlik Tezi*, Ankara, 1978.

- 34- Beneke JS., Tegmeier GE., Alten 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.*, 150:883-888, 1984.
- 35- Demmler GJ., Brady MT., Bijon H., et al:Posttransfusion cytomegalovirus infection in neonates:Role of saline-washed red cells., *J.Pediatr.*, 108: 762-765, 1986.
- 36- Lamberson H., Mc Millan J., Weiner L., et al:Nurse acquired CMV infection (Abstract)., *Transfusion.*, 23:418, 1983.
- 37- Avans TJ., Collum PK., Valdimarsson H.:Congenital cytomegalovirus infection after maternal renal transplantation., *Lancet* 1:1359-1360, 1975.
- 38- Degirolami PC., Dakos J., Eichelberger K., Mills LS., Deluca AM.:Rapid detection of cytomegalovirus in clinical specimens by immunofluorescent staining of shell vial cultures., *A.J.C.P.*, 89:528-532, 1988.
- 39- Halbert SP., Kiefer DJ., et al:Antibody levels to cytomegalovirus, Herpes simplex virus and Rubella in patients acquired immune deficiency syndrome., *J.Clin.Microbiol.*, 23:318-321, 1986.
- 40- Henson D.:Cytomegalic inclusion disease following multiple blood transfusion., *JAMA* 199:278-289, 1967.
- 41- Sutherland S., Briggs JD.:The detection of antibodies to cytomegalovirus in the sera of renal transplant patients by an IgM antibody capture assay., *J.Med.Virol.*, 11:147-159, 1983.
- 42- Beresford CN., Fzimit GS., Faed Bmedcs JM., Milligan Fzimit LM.: Cytomegalovirus infection and blood transfusion., *Nz.Med.J.*, 101:2-4, 1988.
- 43- Elder BL., Haith TE.:Evaluation of cytomegalovirus immunoglobulin M assay and comparison with indirect fluorescent antibody testing of QAE sephadex A-50 treated sera., *Am.J.Pathol.*, 87:230-235, 1986.

SUMMARY:

The Evaluation of Atracurium and Pancuronium in Intubation

Our study has been done in 24 patients. Two different doses of atracurium and pancuronium have been applied to 24 patients. One dose pancuronium 0.1 mg/kg and atracurium 0.1 mg/kg. The effects of these drugs in neuromuscular junction were recorded by EMG method. The effects of drugs in cardiovascular system were examined by making the measurements of blood pressure and diastolic pressure and electrocardiography. The intubation conditions and in adult patients have been determined. It was observed that the beginning of the effect of the atracurium was shorter than the pancuronium. The intubation in which the patient who was applied atracurium was realized in a shorter time. It was observed that the fall drug did not have an effect on cardiovascular system.

Özgeçmiş:

Anestezi induksiyon dönemi en kritik dönemdir. Bu dönemde

1. GİRİŞ
2. GÖZLEM
3. SONUÇ
4. TARTIŞMA
5. KAYNAKLAR