



Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu

Nisan 2020



UzlaşI raporu hazırlanmasına neden ihtiyaç duyuldu;

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu doğrudan klinik hastalık tablosu oluşturabildiği gibi çoğu zaman latent enfeksiyon olarak kalmaktadır. Genellikle immun sistemin henüz gelişmemiş olduğu fetüste yeni enfeksiyon veya immunsistemin zarar gördüğu hastalıklar ya da ilaç tedavileri sırasında reaktive olarak hastalık tablosu oluşturmakta ya da mevcut klinik tabloyu kötüleştirebilmektedir.

Toplumda çok yaygın bir enfeksiyon olması ve latent enfeksiyon oluşturmaları nedeni ile, CMV enfeksiyonu tanısı ve atfedilen hastalık tablosu arasındaki ilişki çok karmaşıktır. İmmun sistemin baskılanmasına yol açan hastalıklar ve immun sistemi baskılayıcı ilaçların kullanılmasındaki artışa bağlı olarak CMV'ye atfedilen klinik tablo da artmaktadır. Enfeksiyon ve hastalık arasındaki ayırımın yapılmasında ve immun baskılanma ortadan kaldırılamadığında tedavisinde büyük güçlükler yaşanabilmektedir.

Bu konularda sahada klinisyenlere yardımcı olmasını umduğumuz bu uzlaşI raporu Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği'nin girişimleri ve koordinasyonu ile Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Maternal-Fetal Tıp ve Perinataloji Derneği, Türk Gastroenteroloji Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, Türk Nefroloji Derneği, Türk Neonataloji Derneği, Türk Oftalmoloji Derneği, Patoloji Dernekleri Federasyonu, Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği, işbirliği ile hazırlanmıştır.

**Dernek isimleri alfabetik sıraya göre dizilmiştir.*

UzlaşI raporu hazırlanması süreci;

UzlaşI raporu hazırlanma sürecinde ilgili dernekler ile istişareler sonucunda derneklerin kendi alanlarında belirledikleri konuyla ilgili akademisyenler ile yüz yüze ve elektronik ortamda toplantılar yapılmıştır. Klinik pratikte hasta takibi yapan ve konsültasyon hizmeti veren branşlar için, farklı klinik durumlar için tek çerçevede, pratik uygulamaya katkı veren, farklı branşlar için ortak yaklaşımı oluşturan (Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıbbi Mikrobiyoloji, Kadın Doğum, Yenidoğan, Hematoloji, Transplantasyon cerrahı, Gastroenteroloji vs.) gerektiğinde ülkemizde Sağlık Bakanlığı, Sosyal Güvenlik Kurumu gibi otoritelerin de düzenlemelerinde dayanak olabilecek bir uzlaşI raporu hazırlamak amaçlanmıştır.

Görüşmeler sonucunda format, içerik başlıklar, içerik hazırlama grupları, çalışma usulü ve çalışma takvimi belirlenmiştir. Bu süreçte ihtiyaç duyulan bazı alanlarda ilgili uzmanlardan da destek alınmıştır. 23 Kasım 2018 ve 9 Şubat 2019 tarihlerinde iki kez Ankara'da toplantı yapılmış, sonuçta oluşturulan metinler ortak taslak haline getirilmiş ve iş birliği yapılan derneklerin kurumsal görüşleri ve önerileri alınmak üzere dernek yönetimlerine iletilmiştir. İş birliği yapılan derneklerin görüşleri değerlendirildikten sonra konuyla ilgilenen akademisyenlerin görüşleri için elektronik ortamda 1 Nisan 2020 tarihine kadar askıya çıkarılmış olup geri bildirimlere göre gerekli düzenlemeler yapılarak nihai hali oluşturulmuştur.

UzlaşI raporunun hazırlanmasında katkı veren akademisyenlerimize, ilgili uzmanlık derneklerimize çok teşekkür ederiz. Bu uzlaşI raporunun konu ile ilgili çalışan tüm hekimlerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Canan AGALAR
EKMUD Yönetim Kurulu Başkanı

Editörler

İrfan ŞENCAN¹

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN²

Yasemin ÇAĞ³

Yazarlar *. Soyadı alfabetik sırasına göre sıralanmıştır.

Hale AKPINAR⁴, Filiz AKYÜZ⁵, Hande ARSLAN⁶, Cumhur ARTUK⁷, Dilek ERTÖY BAYDAR⁸, Sinem CİVRİZ BOZDAĞ⁹, Hasan Fatih ÇAY¹⁰, Şevki ÇELEN¹¹, Dilek ÇOLAK¹², Hilal ECESÖY¹³, Behice KURTARAN¹⁴, Hüsnü PULLUKÇU², Pınar ÇAKAR ÖZDAL¹⁵, Rabin SABA¹⁶, Anıl TAPISIZ¹⁷, Yeşim TAŞOVA¹⁴, Elif Betül TÜRKÖĞLU¹⁸, Canan TÜRKYILMAZ¹⁹, Meltem Arzu YETKİN²⁰, Alattin YILDIZ²¹, Soner YILMAZ²², Ayşegül ZENCİROĞLU²³, Ayşin ZEYTİNOĞLU²⁴

1)SBÜ, Hamidiye Tıp Fakültesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

2)Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

3)İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

4)DEÜ, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji

5)İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji

6)Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

7)SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

8)İstanbul Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji

9)Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji

10)SBÜ, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Rehabilitasyon ve Romatoloji Kliniği

11)SBÜ, Hamidiye Tıp Fakültesi, ZTB SUAM Kadın Hastalıkları ve Doğum

12)Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji

13)Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Romatoloji

14)Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

15)SBÜ, Hamidiye Tıp Fakültesi, Ulucanlar SUAM Göz Hastalıkları

16)Antalya Medstar Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

17)Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

18)Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları

19)Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Yenidoğan

20)Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

21)İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nefroloji

22)SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan ve Eğitim Merkezi Müdürlüğü

23)SBÜ, Hamidiye Tıp Fakültesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Yenidoğan

24)Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TERMİNOLOJİ VE TANIMLAR.....	6
EPİDEMİYOLOJİ.....	9
CMV ENFEKSİYONU / HASTALIĞININ MİKROBİYOLOJİK TANISI.....	11
CMV – PATOLOJİSİ.....	17
SOLID ORGAN NAKLİ ALICILARINDA CMV YÖNETİMİ.....	20
ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA CMV ENFEKSİYONU.....	30
HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA CMV YÖNETİMİ.....	35
ROMATOLOJİK HASTALIKLAR VE CMV ENFEKSİYONU.....	41
CMV ENFEKSİYONU ve HIV.....	48
CMV VE GÖZ TUTULUMU.....	54
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI VE CMV ENFEKSİYONU.....	57
GEBELİK DÖNEMİNDE CMV ENFEKSİYONU.....	65
PERİNATAL VE NEONATAL CMV ENFEKSİYONLARI.....	69
ÇOCUKLARDA CMV ENFEKSİYONLARI.....	78
KAN TRANSFÜZYONU ve CMV.....	83
KAYNAKLAR.....	91

SİTOMEGALOVİRÜS (CMV)

TANI, TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

TERMİNOLOJİ VE TANIMLAR

TERMİNOLOJİ

CMV Viremi: Hastanın kanından virüs izolasyonu

CMV Antijenemi: Hastanın periferik kanındaki lökositlerde CMV pp65 antijeninin saptanması

CMV DNAemi: Tam kan/plazmada CMV DNA'nın saptanması

CMV RNAemi: Tam kan/plazmada CMV RNA'nın saptanması

CMV'ye özgü IgG: Daha önce CMV'ye maruz kalmanın bir işareti (pozitif seroloji "aktif enfeksiyonu" tanımlamaz) (1,2).

TANIMLAR

CMV enfeksiyonu: CMV'ye atfedilen semptom veya bulgular olmaksızın CMV replikasyonunun kanıtının olması; herhangi bir vücut sıvısında [plazma, serum, tam kan, periferik kan lökositleri, beyin omurilik sıvısı (BOS), bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, idrar] veya doku örneğinde virüs izolasyonu veya viral proteinlerin (antijenler) veya nükleik asidin tespiti (2).

CMV replikasyonu: Viral çoğalmayı ifade eder, bazen CMV enfeksiyonu yerine de kullanılabilir.

Latent enfeksiyon: CMV ile daha önce karşılaşmış bireyde virüsün tam replikasyon döngüsünün meydana gelmediği durum (3).

Aktif enfeksiyon: Virüsün tam bir replikasyon döngüsü geçirdiğinin ve yeni enfeksiyöz virionlar üretildiğinin kanıtının olduğu durumu tanımlar. CMV enfeksiyonu (aktif replikasyon), asemptomatik enfeksiyon ve CMV hastalığı tablolarını kapsar (3).

CMV hastalığı: CMV'ye atfedilebilir semptom ve bulguların varlığında CMV enfeksiyonunun kanıtının olması. CMV hastalığı viral sendrom (CMV sendromu) ve hedef organ hastalığı olarak sınıflandırılabilir (1).

CMV sendromu: Halsizlik, ateş, atipik lenfositoz, lökopeni veya nötropeni, trombositopeni ve KCFT yükselmesi bulguları ile beraber kanda CMV'nin saptanması.

CMV hedef organ hastalığı: CMV hastalığı olan organla uyumlu semptomlar ve tutulumu olan dokuda virüsün gösterilmesidir. Pnömoni, gastrointestinal (Gİ) tutulum (kolit vb), hepatit, ensefalit, ventrikülit, nefrit, sistit, miyokardit ve pankreatit gibi tablolar görülür.

- **Kanıtlanmış CMV hedef organ hastalığı:** Uygun klinik semptomların ve/veya belirtilerin yanında ilgili organ dokusundan CMV'nin histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyonu ile belgelenmesi.
- **Olası CMV hedef organ hastalığı:** İlgili organa ait dokularda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi kantitatif NAT ile tespit edilen yüksek viral DNA seviyelerinin, muhtemelen CMV hastalığını temsil ettiği kabul edilir (özellikle eş zamanlı alınan kanda CMV DNA saptanmadıysa). Ancak viral yük sınır değerleri henüz tanımlanmamıştır. CMV retinitinde ise istisnai bir durum söz konusudur (2). Solid Organ Transplant alıcılarına özgü CMV enfeksiyon ve hastalık tanımları **Tablo 1**'de görülmektedir.

Primer CMV enfeksiyonu: Daha önce CMV ile karşılaşmamış bir kişide CMV IgM ve CMV IgG serokonversiyonunun saptanması (4). İmmünsüprese hastada antikor yanıtında sorun olabileceği için CMV replikasyonunun vücut sıvılarından birinde veya dokuda saptanması (virüs izolasyonu, viral proteinler ve nükleik asit).

Sekonder CMV enfeksiyonu (Rekürren CMV enfeksiyonu): Daha önce CMV ile karşılaşmış bireyde (seropozitif) yeniden CMV enfeksiyonunun saptanmasıdır. Rekürren enfeksiyon latent enfeksiyonun reaktivasyonu veya reenfeksiyon sonucu olabilir (2,4)

- **CMV reenfeksiyonu:** İlk enfeksiyona sebep olan CMV suşundan farklı bir suşun saptanması (ekzojen yeni virüs suşu).
- **CMV reaktivasyonu:** İki viral suşun (önceki ve güncel etken) viral genomun spesifik bölgelerinin sekanslanması ile veya polimorfik genleri inceleyen çeşitli moleküler teknikler kullanılarak ayırt edilemez olduğu gösterilirse reaktivasyon (latent endojen virüs) olarak kabul edilir.

Tablo 1: Solid Organ Transplant alıcılarına özgü CMV enfeksiyon ve hastalık tanımları (Kaynak 5'dan alınmıştır)

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olasılı
CMV sendrom	Tanımlanmamış	Kandaki CMV'nin virüs izolasyonu, hızlı kültür, antijenemi veya kantitatif NAT ile tespiti ve aşağıda sayılan bulgulardan 2 veya daha fazlasının mevcudiyeti <ul style="list-style-type: none"> - En az 2 gün boyunca $\geq 38^{\circ}C$ üzerinde ateş - Yeni ortaya çıkan veya artmış halsizlik veya yorgunluk - Lökopeni veya nötropeni (2 ayrı ölçümde) - % 5 atipik lenfosit - Trombositopeni - Aminotransferazlarda 2 kez normal seviye üstü artış (Karaciğer dışı nakil alıcıları hariç)
Gastrointestinal CMV hastalığı	Alt ve/veya üst gastrointestinal semptomların varlığı ve makroskopik mukozal lezyonların varlığı ile birlikte CMV'nin dokuda histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyonu ile belgelenmesi.	Alt ve/veya üst gastrointestinal semptomların varlığı durumunda, makroskopik mukozal lezyonlar olmaksızın, CMV'nin dokuda belgelenmesi. CMV'nin kanda NAT veya antijenemi ile tespiti tek başına CMV gastrointestinal hastalığının teşhisi için yeterli değildir.
CMV pnömonisi	Pnömoni semptom ve bulguları (görüntülemeye yeni infiltratlar, hipoksi, takipne ve/veya dispne) ile birlikte akciğer dokusunda CMV'nin histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, histopatoloji, immünohistokimya veya DNA hibridizasyon teknikleri ile belgelenmesi.	Pnömoni semptom ve bulguları (görüntülemeye yeni infiltratlar, hipoksi, takipne ve/veya dispne) ile birlikte BAL'da CMV'nin virüs izolasyonu ve hızlı kültür ile tespiti veya CMV DNA'nın KNAT ile tespiti.
CMV hepatiti	Anormal karaciğer fonksiyon testlerine ilave olarak CMV'nin karaciğer dokusunda histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyon teknikleri ile belgelenmesi ve diğer hepatit nedenlerinin dışlanması.	Tanımlanmamış
CMV retinitisi	CMV retinitisi tanısında deneyimli bir oftalmolog tarafından karakteristik oftalmolojik bulguların görülmesi. Atipik prezentasyon veya deneyimli oftalmolog olmadığı durumlarda, tanı CMV'nin vitreus sıvısında NAT ile belgelenmesi ile desteklenmelidir.	Tanımlanmamış
CMV ensefaliti	SSS semptomlarına ilaveten CMV'nin SSS doku biyopsisinde histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya, insitu hibridizasyon veya KNAT ile belgelenmesi	SSS semptomlarına ilaveten CMV'nin BOS'da gösterilmesi (görünür kan bulaşı olmadan) ve anormal görüntüleme bulgularının olması.
Refrakter CMV enfeksiyonu	CMV DNA'emi veya antijeneminin en az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra artması (örneğin; kandaki CMV DNA seviyelerinde ilk hafta zirve viral yük ile 2 hafta veya üzeri süre arasında viral yük seviyelerinde $> 1 \log_{10}$ artış)	En az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra viral yükün kalıcı olması (1 hafta içinde zirve viral yük ile aynı seviyede veya daha yüksek, ancak CMV DNA seviyelerinde $< 1 \log_{10}$ artış)
Refrakter CMV hastalığı	En az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra belirli ve semptomlarda kötüleşme veya hedef organ hastalığına ilerleme	En az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra klinik belirti ve semptomlarda düzelme olmaması
Dirençli CMV	Bir veya daha fazla antiviral ilaca karşı azalmış duyarlılığa neden olan viral genetik değişikliğin varlığı	

BAL, bronkoalveoler sıvı; CMV, cytomegalovirus; SSS, santral sinir sistemi; NAT, nucleik acid amplifikasyon testi ; KNAT, kantitatif NAT;

EPİDEMİYOLOJİ

CMV, *Herpesviridae* ailesinin üyelerinden bir DNA virüsüdür; tükürük bezlerine olan tropizmi, hücre kültüründe geç üremesi ve sınırlı tür spesifitesinden dolayı beta herpes alt ailesinde yer almaktadır. Bilinen tek enfeksiyon kaynağı insandır. Tüm dünyada ve tüm yaş gruplarında görülmektedir. CMV; tükürük, semen, idrar, gözyaşı, dışkı, servikovajinal sekresyonlar, anne sütü, kan gibi pek çok vücut sıvısında bulunduğu için; cinsel ilişki, kan transfüzyonu, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu, emzirme ve virüsü saçan kişilerle yakın temas gibi çok çeşitli yollarla horizontal bulaş olabilmektedir. Enfeksiyon gebelik döneminde geçirildiğinde ise vertikal yolla bulaş söz konusudur ve fetus transplasental olarak enfekte olur. Enkübasyon süresi 4-12 haftadır. Primer enfeksiyonun ardından CMV vücutta hayat boyu latent olarak kalır ve reaktive olarak viral saçılıma yol açabilir. Reenfeksiyon da söz konusudur. Bulaşma yollarının yaygınlığı nedeniyle; CMV seropozitivite oranları tüm toplumlarda yaşla birlikte artmaktadır. Seroprevalans çalışmalarına bakıldığında; enfeksiyonun erken çocukluk döneminde ve cinsel aktivitenin artmasına paralel olarak reproduktif dönemde pik yaptığı görülmektedir. Kalabalık toplumlarda ve düşük sosyoekonomik koşullarda enfeksiyon oranı yüksektir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitivite oranı %50-60, gelişmekte olan toplumlarda ise %90-100'dür (6).

Ülkemizde CMV seroprevalansı gebeler başta olmak üzere çeşitli hasta gruplarında araştırılmış ve %85-100 arasında seropozitiflik bildirilmiştir (7-11). Ülkemizde 0-6 yaş grubunda %68-82, 6-14 yaş grubunda %79,5-92 ve 15 yaş üstünde %90,2-97,8 olarak bildiren çalışmalar vardır (7,8). Ataman ve arkadaşları yedi yaşından önce %82,1 olan seroprevalansın, yedi yaş ve üstünde %96,8'e çıktığını; buna göre ≥ 7 yaşında olmanın, istatistiksel olarak CMV seropozitifliği ile anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (8).

Primer CMV enfeksiyonu; immünitesi tam konakta genellikle asemptomatik seyreder, nadir olarak mononükleoz benzeri semptomlar olabilir. Ancak transplant alıcıları, kazanılmış immünyetmezlik sendromu (AIDS) gibi immünyetmezliği olan hastalarda ve immün sistemi henüz gelişmemiş fetusta çok ciddi hasarlara yol açabilmektedir. CMV solid organ transplant alıcılarında hastalık ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Herhangi bir koruma tedavisi yapılmadığında CMV hastalığı tipik olarak transplantasyon sonrası ilk üç ayda görülmekte, profilaksi yapılan hastalarda bu durum profilaksi bitiminde karşımıza çıkmakta ve geç başlangıçlı CMV hastalığı olarak tanımlanmaktadır. CMV, büyük olasılıkla allogrefti istila etme eğilimindedir. Ayrıca bağışıklık sistemini modüle ederek birçok dolaylı etkiye yol

açmaktadır. CMV, bakteriyemi, invaziv mantar hastalığı ve *Epstein-Barr* virüsü ile ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık gibi diğer enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. CMV enfeksiyonunun, böbrek alıcılarında kronik allogreft nefropatisi, akciğer alıcılarında bronşiolitis obliterans ve kalp alıcılarında koroner vaskülopati oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Geç başlangıçlı CMV hastalığında da allogreft tutulumu ve mortalite riski bulunmaktadır. Solid organ nakli (SON)'da vericinin CMV seropozitif, alıcının CMV seronegatif olması serolojik açıdan en önemli risk faktörüdür. Kök hücre transplantasyonu (KHT) alıcıları için ise CMV seropozitif olmak serolojik açıdan risk oluşturmaktadır. CMV, KHT alıcılarında transplantasyon sonrası ilk 100 günde önemli hastalık ve mortalite nedenidir (12-14).

Intrauterin enfeksiyon riski primer maternal enfeksiyon sırasında yüksek olmakla birlikte, reaktivasyon veya reenfeksiyon şeklindeki primer olmayan maternal enfeksiyon sırasında da bulaş söz konusudur. Konjenital CMV enfeksiyonu görülme sıklığı toplumun epidemiyolojik özellikleri ile ilişkilidir. Yüksek seroprevalanslı toplumlarda konjenital CMV enfeksiyonu oranları daha yüksektir. CMV seroimmün gebelerde fetusa intrauterin CMV bulaşı olduğu kanıtlanmıştır ve semptomatik konjenital CMV enfeksiyonunun şiddeti ve prognozu açısından, primer ve primer olmayan maternal CMV enfeksiyonları arasında fark bulunmamıştır. Konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı maternal seroprevalansın düşük olduğu endüstriyelmiş ülkelerde %0,6-0,7, maternal seroprevalansın yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise %1-5 dolaylarındadır (15-16). Ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %0,2-1,19 arasında bildirilmiştir (17-19).

CMV ENFEKSİYONU/HASTALIĞININ MİKROBİYOLOJİK TANISI

CMV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan mikrobiyolojik testlerin hasta gruplarına özel avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. İmmünitesi tam konaklarda, immünyetmezliği olanlarda ve yenidoğanlar gibi farklı hasta gruplarında tanıya yönelik ilk test seçimleri farklılık göstermektedir. İmmünyetmezliği olan hastalarda uygun test seçimi CMV enfeksiyonu ya da hastalığının sadece tanısında değil, yönetiminde de önemli olmaktadır.

Günümüzde CMV enfeksiyonlarının tanısında seroloji, moleküler testler (kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu), pp65 antijenemi testi, viral kültür ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Serolojik testler: Hasta serumu ya da plazmasında CMV spesifik IgM ve IgG antikörlerinin saptanması için kullanılan testlerdir ve çoğunluğu enzim immün assay (EIA) prensibine göre çalışır.

CMV IgG pozitifliği; kişinin hayatının herhangi bir döneminde CMV ile karşılaştığının göstergesidir. Bu test bir yaşından küçük çocuklara uygulandığında maternal antikörlerin varlığından etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. CMV IgG negatif olan kişide 1-3 ay sonra CMV IgG'nin pozitifleşmesi serokonversiyon göstergesidir.

CMV IgM pozitifliğinde halen var olan CMV enfeksiyonu akla gelmelidir. Ancak tek başına primer CMV enfeksiyonu tanısında kullanılmamalıdır, çünkü sekonder CMV enfeksiyonu sırasında da pozitifleşebilir. EBV gibi virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar sırasında da poliklonal aktivasyona bağlı olarak kanda saptanabilmektedir. Primer enfeksiyon sırasında CMV IgM pozitifliği ile birlikte 2-4 hafta ara ile alınan serum örneklerinde CMV IgG titresinde en az 4 kat artış saptanması da tanıya yardımcıdır. CMV IgM ile birlikte düşük aviditeli CMV IgG antikörlerinin varlığı primer enfeksiyon tanısını desteklemektedir.

CMV IgG avidite testi; CMV IgG antikörleri ile CMV'nin bağlanma gücünü ölçerek primer enfeksiyonla geçirilmiş enfeksiyonun ayırt edilmesine yardımcı olan bir testtir. Primer enfeksiyon sırasında bağlanma gücü azdır ve düşük aviditeli CMV IgG antikörleri bulunmaktadır. Enfeksiyonun ileri dönemlerinde, primer enfeksiyondan genellikle 3-6 ay sonra bağlanma gücü olgunlaşarak artar ve yüksek aviditeli CMV IgG antikörleri oluşur.

Ticari kullanıma sunulmuş olan CMV IgG avidite testlerinin farklı sonuçlar verebildiği, testler arasında henüz standardizasyonun sağlanmamış olduğu akılda tutulmalıdır.

CMV enfeksiyonlarının tanısında CMV IgM ve CMV IgG saptayan testlerin kullanımı immünkompetan kişiler ve transplantasyon alıcı ve vericilerinin transplantasyon öncesi serolojik durumlarının belirlenmesi ile sınırlıdır. Konjenital CMV enfeksiyonu tanısında CMV IgM antikoru yenidoğan kanında negatif olabilir (20). Serolojik testlerin negatif olması kişinin CMV enfeksiyonuna duyarlı olduğunun göstergesidir.

pp65 antijenemi testi: Periferik kanda polimorfonükleer lökositler (PMNL) içerisinde virüsün alt matriks proteini olan pp65'i floresanla işaretli monoklonal antikolar kullanarak saptamaya yönelik bir immünfloresan testidir. Hastanın periferik kanındaki PMNL'ler sitosantrifüj yardımı ile tek tabaka halinde yayılarak lam üzerinde sitospin preparatı hazırlanır ve immün boyama yapılır. PMNL çekirdeklerinin elma yeşili renginde floresanla boyanması pozitif sonuçtur ve sitospindeki toplam hücre sayısına (genellikle 200 000) pozitif hücrelerin oranı şeklinde rapor edilir (Beş pozitif hücre varsa 5/200 000 PMNL). Bu yöntem hücre kültürü ile kanda CMV saptanmasından daha duyarlıdır ve pozitif sonuç aktif CMV enfeksiyonu ile uyumludur. Hasta sayısı az olan küçük laboratuvarlar için uygundur. Uygulanabilmesi için sitosantrifüj, immünfloresan mikroskobu ve deneyimli personel gerekmektedir. Bu yöntemde hasta örnekleri saklanıp daha sonra çalışılmaz, alındıktan sonra en geç 6 saat içinde çalışılması gereklidir. Lökopenisi olan hastalarda da yetersiz kalmaktadır.

Moleküler testler: CMV hastalığı gelişme riski olan hastaların takibinde, aktif CMV hastalığının tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde en çok kullanılan moleküler test kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (kPZR) testleridir. Kalitatif PZR testlerinde viral yük artışı belirlenemez ve ayrıca latent virüsle aktif replike olan virüs ayırt edilemeyebilir. Laboratuvarlarda kullanılan farklı kPZR testlerinin sonuçlarının karşılaştırılabilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 yılında bir CMV Uluslararası Standardı (CMV US) geliştirmiştir. Ticari testler bu standarda göre kalibre edilmektedirler, ancak ne yazık ki henüz beklenen standardizasyon sağlanamamıştır, bu nedenle aynı örnekte farklı kPZR kitleri ile saptanan CMV DNA miktarı farklı olabilmektedir.

Kantitatif CMV DNA testinde dikkat edilmesi gerekenler (5,21);

- Test Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan CMV Uluslararası Standardı ile kalibre edilmiş olmalı ve sonuçlar IU/mL olarak raporlanmalıdır. Sonuçlar IU/mL olarak rapor edilse dahi farklı CMV DNA testlerinde saptanan viral yük değerleri aynı olmayabilir, çünkü testler arasında standardizasyon henüz sağlanabilmiş değildir, bu nedenle hastalar

hep aynı örnek ve aynı testle takip edilmelidir. Transplantasyon merkezleri kendi kullandıkları testle kendi eşik değerlerini belirlemelidirler (Merkeze ve teste spesifik eşik değer).

- Testlerde elde edilen kantitatif sonuçlar testin valide edildiği örnekler için geçerlidir. Test validasyonunun yapılmadığı örneklerde elde edilen kantitatif sonuçlar “pozitif” şeklinde kantitatif olarak raporlanmalıdır, bu örneklerde elde edilen negatif sonuçlar örnekte virüs varlığını dışlayamaz.
- CMV DNA tam kan ve plazma içinde oda ısısında 3, +4°C’de maksimum 5 gün stabildir. Plazmanın en kısa sürede ayrılması DNA degradasyonunu önlemek açısından önemlidir.
- Tam kanda virüs (DNA) yükü plazmaya göre yaklaşık 1-2 log₁₀ daha yüksektir.
- Viral yük değişiminde iki ölçüm arasındaki farkın 0.5 log₁₀’dan büyük olması biyolojik olarak anlamlı viral replikasyon göstergesidir.
- Testin alt saptama sınırı, kantitasyon alt sınırından düşükse; kantitasyon alt sınırından düşük çıkan değerler “düşük pozitif” veya kantitasyon alt sınırının altında pozitif olarak raporlanmalıdır.
- Viral yük tedavinin ilk iki haftasında özellikle primer enfeksiyonda antiviral direnç sözkonusu olmaksızın yükselebilir. Bu durum tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Bu durum tedavi öncesi sentezlenen virüslerle ilişkili bulunmuştur.
- CMV DNA miktarının tedavi yokken 2 katına çıkma süresi seronegatif ve seropozitif bireylerde sırası ile ortalama 1.54 ve 2.67 gündür; preemtif izlemde ilk kPZR pozitifliğinin ardından testin haftada iki defa uygulanması önerilmektedir. Tedavi izlemi haftalık yapılmalıdır çünkü plazmada virüsün yarılanma ömrü 3-8 gündür.

Konjenital CMV enfeksiyonunun tanısında referans yöntem hayatın ilk üç haftası içinde idrarda CMV’nin saptanmasıdır. Bu amaçla günümüzde en çok PZR yöntemi kullanılmaktadır. Tükürükte CMV DNA pozitifliğinin idrarla doğrulanması gerekmektedir ve idrarda elde edilen tek bir negatif sonuç konjenital CMV enfeksiyonunu dışlamak için yeterlidir.

CMV enfeksiyonu/hastalığının mikrobiyolojik tanısında kullanılan yöntemlerin bazı özellikleri **Tablo 2**’de verilmiştir. Hasta popülasyonlarına göre CMV tanısındaki farklılıklar ve bilgiler alt başlıkların altında detaylandırılmıştır (1,22,23).

Tablo 2: CMV Enfeksiyonu/Hastalığının Mikrobiyolojik Tanısı

Tanı yöntemi	Klinik durum	Yöntemle ilgili	Özellikler
Seroloji (İmmunoassay)	<ul style="list-style-type: none">İmmunkompetan hastada- primer enfeksiyonda*Organ naklinde alıcı ve verici taraması	IgM	<ul style="list-style-type: none">İlk haftada pozitifleşir1-2 ay pozitif kalırSekonder karşılaşmada da düşük düzey pozitifleşebilirYalancı pozitiflikleri vardır**Konjenital CMV enfeksiyonu %30 yalancı negatif
		IgG	<ul style="list-style-type: none">Bir yaş sonrası anlamlı (maternal IgG nedeni ile)Primer enfeksiyonda serokonversiyonİlk haftada pozitifleşir, 1-2 ayda pik yapar ve yıllarca pozitif kalır
		IgG avidite indeksi	<ul style="list-style-type: none">IgM ve IgG pozitifliğinde bakılırİmmunkompetan hastada yakın dönemde (< 3ay) geçirilmiş CMV enfeksiyonunda indeks düşüktür ve eskiden geçirilmiş (> 6ay) yüksektir.
Antijen saptama	<p>Kanda (pp65-antijenemi)</p> <ul style="list-style-type: none">Aktif viral replikasyon, immunsuprese hasta	<ul style="list-style-type: none">Semikantitatifİndirekt immunfloresan yöntemi (IFA)Alt matriks fosfoprotein (UL 83)Periferik kan mononükleer hücrelerinde	<ul style="list-style-type: none">Az sayıda örnek gelen laboratuvarlar için uygunDeneyimli personel gerekliLökopenisi olan immunsuprese hastada sorunlu

	Dokuda	İmmunohistokimya	CMV hastalığında organ ve doku tutulumunda kesin tanı için (kolit, pnömoni tanısında altın standart)
Kantitatif DNA	Kanda	Real-time PZR	Transplantasyonda preemtif tedavi ve hastalık tanısında eşik değerler teste ve merkeze göre değişir
	İmmünsüprese hastada		
	Doku ve sıvıda***	Real-time PZR	İmmünsüprese hastada CMV hastalığında organ ve doku tutulumunda olası tanı ve konjenital enfeksiyonda tanı için
Rutin tanıda kontaminasyon riski nedeni ile nested PZR önerilmez			

* Enfeksiyöz mononükleoz olgularının %21'inin etkeni CMV'dir.

** CMV IgM yalancı pozitiflik nedenleri (22);

- Akut EBV enfeksiyonu
- Akut HAV enfeksiyonu
- HBcIgM pozitifliği
- *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu
- IgM antikorları
- Romatoid faktör pozitifliği

*** amniyon sıvısı, idrar vb

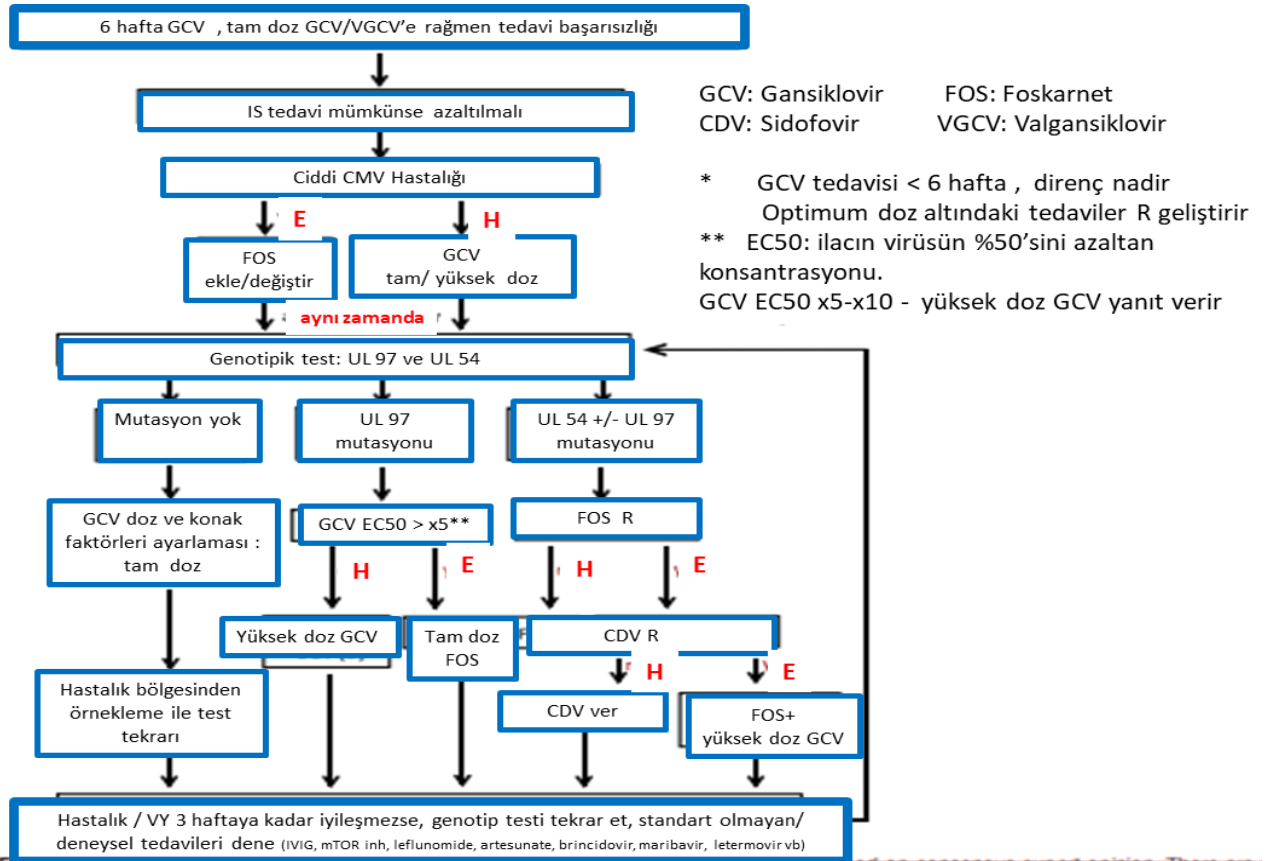
Antiviral Direnç Testleri

Uzun süreli antiviral kullanımı veya subklinik CMV viral yük pozitifliği nedeni ile direnç gelişimi izlenir. Tedavi izleminde en az 2 hafta yeterli doz verilmesine rağmen viral yük izleminde yükselen/düşmeyen değerlerde direnç testlerine başvurulmalıdır. Gansiklovir (GCV) tedavisi 6 haftadan kısa süreli ise, direnç nadir gelişir. Tedavi optimum doz altında sürdürülürse direnç gelişim riski artar. Rutinde sık kullanılan genotipik testlerde CMV UL97 ve UL54 bölgesindeki mutasyonlara sekans analizi ile bakılır (**Tablo 3**). Genotipik testler ile saptanan, dirençle ilişkisi saptanmış mutasyonlar dışındaki mutasyonlar direnç ile ilişkili olmayabilir. Bu durumun fenotipik yöntemler ile ya da daha ileri testler ile araştırılması gereklidir. Antiviral direnç düşünüldüğünde önerilen algoritma **Şekil 1**'de görülmektedir.

Tablo 3: UL 97 genotipleri ile ilişkili GCV direnci düzeyleri (1 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

Görülme sıklığı	GCV EC50'de değişim düzeyleri		
	İlımlı direnç X 5-15	Düşük düzey direnç X 2-5	Belirgin olmayan direnç < x2
En sık	M460V/I, H520Q, A594V, L595S, C603W	C592G	
460, 590-607 kodonlarında daha az	M460T, A594G, 595del ^a , L595F/W, E596Y, 597del2 ^a , 599del, K599T, 600del, 601del, 601del2, C603R, C607Y, del(≥3) ^b	A591V, A594E/T, E596G, C603S, 596del ^a , 600del2, C607F	E596D, N597D, K599E/R, L600I, T601M, D605E ^c
Atipik noktalar	F342S ^d , K355M ^d , V356G ^d , V466G ^d , C480R ^d , C518Y, P521L ^d	L405P, I610T, A613V	M615V, Y617H, A619V, L634Q, E655K, A674T

^a kodonda çerçeve içi delesyonu ^b I590-607'de ≥3 kodonda çerçeve içi delesyonlar, ılımlı GCV direncine neden olur. Üç kodondan az olan delesyonlar ise X 4-10 düzeylerde GCV direncine neden olur. ^c D605E Doğu Asya'da sık rastlanan ve ilaç direnci ile ilişkisi olmayan bir bazal sekans polimorfizmidir. ^d Maribavir ile çapraz direnci gösterilmiştir. F342S dışında belirgin çoğalma inhibisyonuna neden olurlar.



Şekil 1: Antiviral direnç düşünüldüğünde önerilen algoritma (1 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

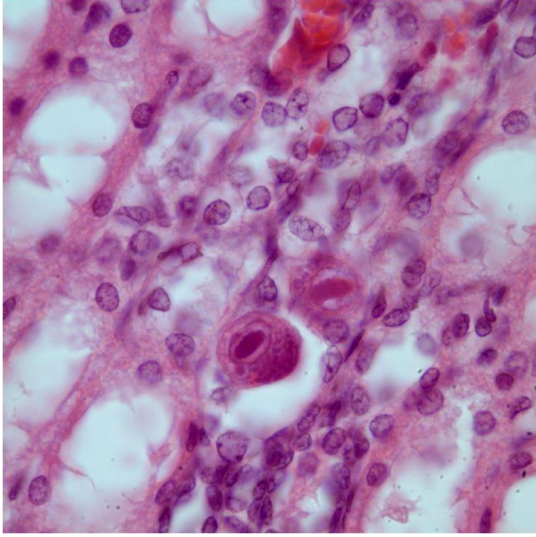
CMV - PATOLOJİSİ

CMV enfeksiyonunun patolojik olarak karakteristik bulgusu, viral inklüzyon cisimciklerine sahip irileşmiş (sitomegalik) (25-35 µm) hücrelerdir. Bu hücreler baykuş gözüne benzetilir (**Resim 1**):

- Camsı görünümde bazofilik iri nükleer inklüzyonlar (15-25 µm çapta) içerirler.
- Nükleer inklüzyonların çevresinde halo izlenir.
- Sitoplazmada da viral inklüzyonlar bulunabilir. Bunlar kümeler halinde küçük granüllerdir, bazofilik veya eozinofilik olabilirler.

Inklüzyonların bulunduğu hücreler:

- Küçük damar endotelileri
- Fibrositler
- Makrofajlar
- Epitel hücreleridir.



Resim 1: Renal tübül epitelinde karakteristik CMV inklüzyonu

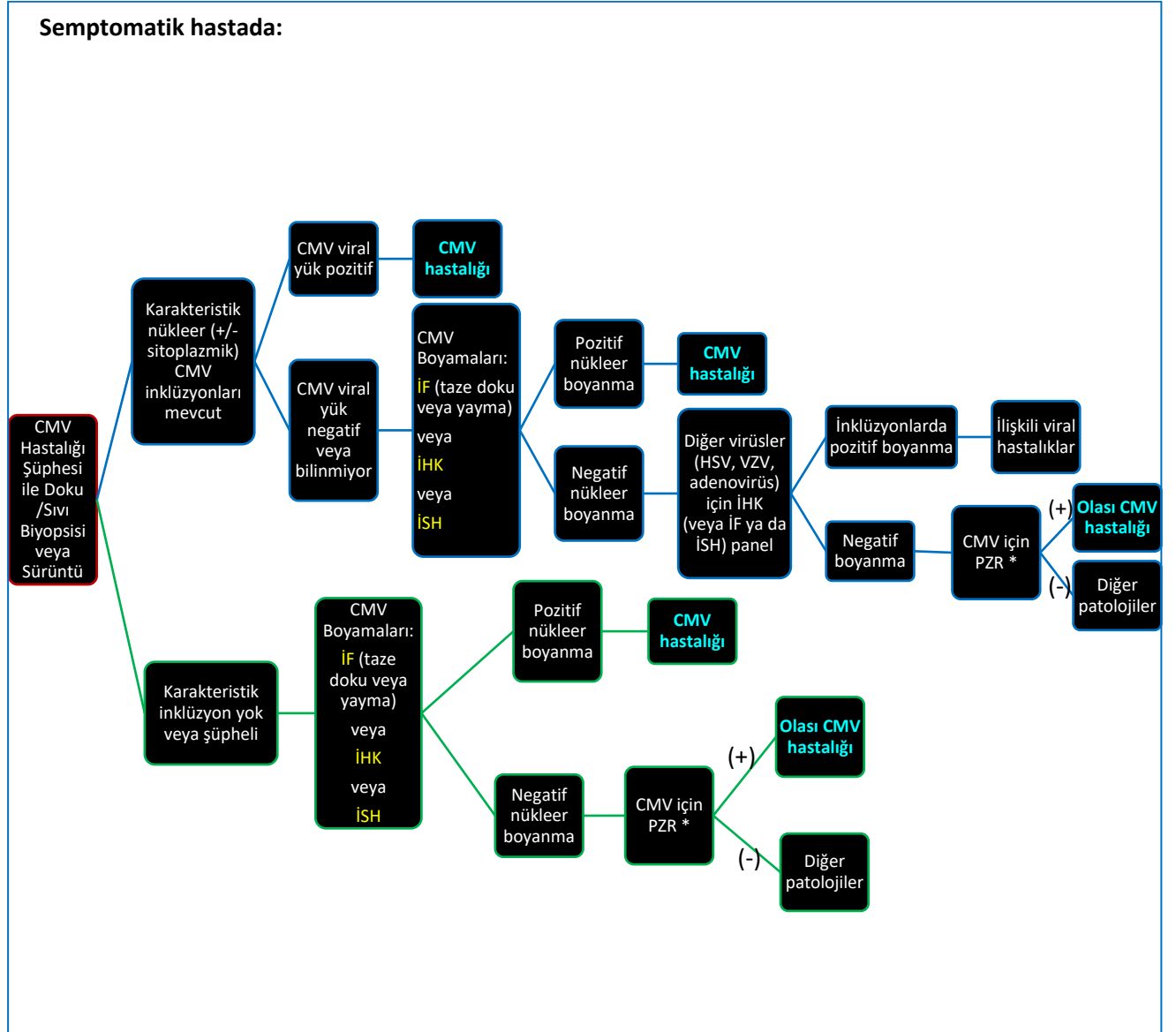
Patolojik inceleme dokuda (rezeksiyon, eksizyon ve biyopsilerde) olduğu gibi imprint, sitospin veya hücre bloğu tekniklerini kullanarak sitolojik materyallerde de (tükürük, süt, semen, BAL, trakeal, servikal salgılar) yapılabilir.

İnklüzyon içeren hücreleri görmede kullanılacak boyamalar: Doku ve hücre bloğu kesitlerinde hematoksilin-eozin, yayma preparatlarda hematoksilin-eozin, Papanicolaou, Giemsa ve Wright metodlarıdır.

CMV enfeksiyonunun doku, sıvı ve yayma preparatta konfirmasyonu için aşağıdaki yöntemler kullanılabilir:

- Direk boyama: İmmünofloresan mikroskopi
- İndirek boyama: İmmünohistokimya
- In-situ hibridizasyon
- PZR

- Elektron mikroskopi (EM): Çapı 150-200 nm olan ikozahedral kapside sahip viral partiküller, enfekte olmuş hücrelerin hem çekirdeğinde hem de sitoplazmasında görülür. Bunların merkezi yoğundur ve kalın kapsülleri vardır. Çekirdekten sitoplazmaya geçerken taşıdıkları nükleer membran nedeniyle, karakteristik olarak ek bir membrana daha sahiptirler. Konjenital CMV enfeksiyonunda bebeğin idrarındaki virüsler EM ile %80 vakada saptanabilir. Semptomatik hastada tanı algoritması **Şekil 2**'de görülmektedir



İHK: immünohistokimya; İF: immünofloresan teknik (taze dokuda veya sıvıda); İSH: in-situ hibridizasyon; PZR*: Doku (taze veya formalin fikse - parafine gömülü) ya da sıvı materyalde polimeraz zincir reaksiyonu; HSV: Herpes simpleks virüs; VZV: Varisella zoster virüs

Şekil 2: Semptomatik hastada patoloji tanı algoritması

SOLID ORGAN NAKLİ ALICILARINDA CMV YÖNETİMİ

Organ nakli, son dönem organ yetmezliği olan birçok hasta için günümüzde sık kullanılan ve hayat kurtaran bir tedavi yöntemidir. Ancak bu hasta grubunda nakledilen organın konakta çalışabilmesi ve reddinin önlenmesi için hayat boyu immünsüpresyon sağlanması gerekmektedir.

Maalesef hali hazırda kullanılan immünsüpresif ajanlar tamamen organa yönelik (selektif) olamamaktadır. Bu nedenle immünsistemin etkisi azalınca enfeksiyonlar ve maligniteler organ alıcılarında önemli bir sorun oluşturmaktadır.

CMV gibi latent virüs enfeksiyonları bu hasta grubu için ayrıca önem taşımaktadır. CMV enfeksiyonları solid organ nakil (SON) alıcılarında ya primer hastalık tablosu (genellikle ülkemizde çocuk alıcılarda görülür) ya da latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde karşımıza çıkmakta ve invazif hastalık yaparak veya konak bağışıklık sistemi üzerine olan immünmodülatör etkisi nedeniyle ciddi bir morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.

Bu nedenle ülkemizde erişkin prevalansı %90'ların üzerinde olan bu latent virüs enfeksiyonunun transplantasyonu takiben gelişebilen aktivasyonunun önlenmesi nakil olan hastanın ve nakledilen organın sağlığını açısından çok önemlidir (5,8,24).

Tanımlar (1,5,25)

Organ alıcılarında CMV enfeksiyonu iki şekilde alıcının hayatını etkilemektedir

1.Doğrudan etkileri: (yukarıda tanımlanmış CMV hastalığı klinik tabloları)

- CMV sendromu
- Organ tutulumlu hastalık

2. Dolaylı etkileri

- Diğer enfeksiyon insidanslarında artma (bakteremi, fırsatçı mantar enfeksiyonları, EBV ilişkili PTLD)
- Akut rejeksiyon
- Kronik allograft hasarı
Kronik allograft nefropatisi (böbrek)
Bronşiolitis obliterans (akciğer alıcılarında)
Koroner vaskülopati (kalp alıcılarında) gibi.

Risk faktörleri ve Risk Değerlendirmesi:

1. İmmünyetmezlik: En önemli risk faktörü özgül olmayan veya CMV'ye özgül immünsistemin yetmezliğidir. Bu yetmezlik niteliksel (kalitatif) veya niceliksel (kantitatif) olabilir. Nakil alıcı adaylarında immünsüpresyonu belirleyen bir çok faktör olmakla birlikte asıl belirleyici immünsüpresif tedavilerdir. Bu tedavilerin de CMV ilişkili immünsistem üzerine etkileri farklılık göstermektedir. Örneğin T hücre'leri azaltan/ tüketen veya fonksiyonlarını bozan tedaviler (Anti-timosit globulinler veya alemtuzumab gb) CMV enfeksiyonu riskini yükseltmektedir. Buna karşın M-tor inhibitörleri (sirolimus, everolimus) kullanımında CMV enfeksiyon riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (5).

2. Nakil öncesi Alıcı (recipient: R) ve vericinin (Donor: D) CMV serolojisi: Enfeksiyonun gelişme riskini ve şiddetini belirlemede çok önemlidir. Nakil öncesi serolojik duruma mutlaka CMV IgG testi ile bakılmalıdır.

CMV enfeksiyonu gelişimi için risk değerlendirilmesi:

- **D-/R- hasta;** düşük riskli
- **D-/R+ hasta;** orta riskli
- **D+/R+ hasta;** orta riskli
- **D+/R- hasta;** yüksek riskli

Hastaya nakil sonrası uygulanacak CMV yönetim stratejisi bu test sonuçlarına göre planlanmaktadır. Ülkemizde nakil alıcıları genel serolojik durumu itibarıyla orta riskli gruba girmektedir.

3. Transplantasyon tipi: Akciğer , kompozit doku incebarsak transplantasyonu sonrası CMV gelişme riski diğerlerinden yüksektir (5).

TANI:

CMV tanısı ve takibinde kullanılan testler;

1. Seroloji
2. Virus Kültürü
3. Histopatoloji
4. Antijenemi (pp65 antijenemi)
5. Kantitatif Nükleik Asit Tespiti (KNAT) (genellikle PZR yöntemi kullanılmaktadır)
6. Hücreyel İmmün Assay'ler

Bugün için ülkemizde ve dünyada rutin olarak kullanılan testler; nakil öncesi dönemde ELİSA yöntemi ile Anti CMV Ig G takibi ve transplantasyon sonrasında KNAT testi ve histopatolojidir. Takip ve risk değerlendirmede hücreyel immünitenin takibi de gittikçe önem kazanmaktadır bu nedenle burada bu dört başlık irdelenecektir.

Seroloji

Nakil öncesi dönem:

Nakil öncesi ELİSA yöntemi ile hem alıcıda (R) hem de vericide (D), CMV antikor Ig G bakılması ve serolojik durumun (D+/R+ veya D+/R- veya D-/R+ veya D-/R- olarak) belirlenmesi gerekir. CMV IgM ve Total CMV antikor testleri özgüllükleri düşük olduğundan kullanılmaz (22,23,26,27).

Alıcı veya vericiden birinin anti CMV Ig G negatifliği saptanırsa ve nakil bir aydan daha uzun sürede gerçekleşecek ise test nakilden hemen önce tekrar edilmelidir (1). IVIG ve kan ürünü transfüzyonu sırasında antikor transferi olabileceğinden serolojik durumu belirlemede kullanılacak testler mümkünse bu ürünlerin kullanımından önce yapılmalıdır (28).

Transplantasyon sonrası dönem:

Transplantasyon sonrası dönemde serolojik testlerin (ELİSA) alıcının CMV enfeksiyonunun veya hastalığının tanı ve/veya takibinde yeri yoktur (1,25).

KNAT testi

Transplantasyon sonrası dönem:

Kanda KNAT testi CMV enfeksiyonu veya hastalığı tanı ve/veya takibinde en geçerli testtir.

- Enfeksiyon tanısında
- Preemptif tedavi strateji takibinde
- Tedavi yanıtı takibinde kullanılmaktadır (1,25).

Hastaların takibi aynı merkezde, aynı yöntemle ve hep aynı örnek türü (plazma veya tam kan) ile yapılmalıdır (29-37).

Preemptif tedavi için bugün için kabul edilmiş evrensel bir CMV DNAemi eşik değeri yoktur. Preemptif tedavi kullanmayı planlayan merkezler mutlaka tüm testleri; aynı teknik, aynı örnek tipi, aynı prosedürle çalışmalı; deneyimleri ve kullandıkları KNAT test özelliklerini dikkate alarak kendi eşik değerlerini belirlemelidir (1,5,25).

Önceki çalışmalar viral yükün yüksek olması ile hastalık gelişimi arasında ilişki saptamıştır. Ancak alıcı ve vericinin (D/R) serolojik durumu, ATG gibi antilenfosit antikor kullanımı gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalık tanısını predikte etmek içinde takip sırasında klinik belirgin viral yük artışı mutlak viral yük miktarından daha önemlidir (1).

Yapılan çalışmalarda özellikle kompartmanize dokularda gelişen hastalıklarda (CMV retiniti ve bazı gastrointestinal CMV tabloları gibi) kanda KNAT PZR ile CMV tayinini mümkün olmadığını göstermiştir. Preemptif takip ve tedavi takibinde testler haftada bir çalışılmalıdır.

Diğer vücut sıvıları

Rehber önerisi: Kumar ve arkadaşlarının bu yıl yayımladığı rehberde bronkoalveolar lavaj ve BOS'daki kantitatif PZR değerlerin tanıda yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (5). Kotton ve arkadaşlarının yayımladığı 3. konsensus'da ise vücut sıvılarından yalnızca idrar ve oral sekresyonlar için atıfta bulunulmuş ve bu sekresyonlarda KNAT testinin tanıya katkısı olmadığı vurgulanmıştır (1).

Histopatoloji

Son organ CMV hastalığının kesin tanısında (CMV retiniti hariç) halihazırda altın standarttır.

İnvazif bir yöntem olması nedeniyle KNAT gibi testler tanıda yardımcı olmakla birlikte,

- kolay örnek alınabilen dokular için
 - konkomittan patolojilerin tabloya eşlik ettiği durumlarda (örneğin; akut rejeksiyon)
- CMV tedavi yanıtızlığında
 - CMV enfeksiyonu düşünüldüğü durumda KNAT PZR negatif ise kuvvetle önerilmektedir (5).

Hücrel immünite Testleri

CMV enfeksiyonu gelişiminde risk faktörlerini belirlemede spesifik veya nonspesifik T hücre cevabı ölçümü gittikçe artan oranda önem kazanmaktadır.

Mutlak lenfosit sayısı, CD4 T hücre sayısı, nonspesifik (mitojen) T hücre immünyanıtı CMV hastalığı ile korole edilmiştir. Bunun dışında CMV spesifik T hücre testleri (İGRA, ELİSPOT, İCS, MHC multimer tabanlı testler) ile yapılan çalışmalarda CMV risk değerlendirmesini yapmakta bu testlerin yerinin olduğunu göstermektedir (5).

CMV ENFEKSİYONU GELİŞİMİNİ ÖNLEME

Başlangıçta da belirtildiği gibi CMV enfeksiyonu, organ nakli sonrasında sık aktivasyon gösteren ve hasta ve/veya graft sağkalımını etkileyecek düzeyde sorunlara neden olabilen latent bir viral enfeksiyondur.

Bu nedenlerle nakil sonrası alıcıda CMV enfeksiyonu gelişmesini önlemek alıcı ve graft sağkalımı için çok önemlidir. Günümüzde CMV enfeksiyon gelişimini önlemek için kullanılan üç strateji vardır.

- Antiviral profilaksi
- Preemptif tedavi
- Hibrid yaklaşım

Antiviral Profilaksi

Nakil alıcılarında immünsüpresyonun en yoğun olduğu dönemde risk altındaki tüm hastalara transplantasyon sonrasında tanımlanmış bir süre için (3-6 ay) antiviral ilaç uygulamasıdır (1,5).

Preemptif Tedavi

Transplantasyon alıcısının kanında düzenli aralıklarla CMV DNAemi varlığını takip ederek viral replikasyonun mümkünse semptomlar başlamadan saptanması ve bu dönemden itibaren DNAemi kaybolana kadar belli bir süre antiviral tedavi uygulamasıdır (1,5,25).

Bu iki korunma stratejisi böbrek alıcılarında karşılaştırıldığında ikisinin de kendine göre artıları ve eksileri gösterilmiştir. **Tablo 4'**de bu farklılıklar özetlenmiştir.

Tablo 4: Böbrek alıcılarında profilaksi/preemptif tedavi karşılaştırılması

Etki	Profilaksi	Preemptif
Klinik etkinlik	Evet	Evet
Kolay koordinasyon	Evet	Hayır
Geç CMV enfeksiyonu	Sık	Nadir
Maliyet	İlaç maliyeti	Lab. maliyeti
Toksisite	Daha fazla	Daha az
Dolaylı CMV etkileri	Pozitif etki	Sınırlı veri
Direnç	Evet	Evet

Özetle bu iki alıcı grubunda hem preemptif yaklaşım hem de profilaksi uygulanabilir yöntemlerdir. Bu karar;

- Alıcı vericinin serolojik durumu

- Transplantasyonun tipi
- Hastaların kullanılacak yöntem uyumu
- Hastaların immünsüpresif durumları göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Ülkemizden araştırmacıların yaptığı bir çalışmada CMV pozitif böbrek alıcılarında yapılan profilaksi ve preemptif tedavinin ileri dönem etkileri karşılaştırılmış, literatürle uyumlu olarak preemptif grupta daha fazla enfeksiyon saptanırken, profilaksi grubunda geç dönem enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (38).

Yine ülkemizden yayımlanan bir metaanalizde preemptif tedavinin profilaksiye bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır. Ne yazık ki bu metaanalizde yararlanılan çalışmalar ülkemiz verilerini içermemektedir (39). Burada akılda tutulması gereken preemptif yaklaşımda haftalık düzenli ve hep aynı merkezde DNAemi takibinin yapılması gerekliliğidir.

Tablo 5'de alıcının nakil edilen organ türü, serodurumu değerlendirilerek uygulanması önerilen korunma yöntemi ve detayları irdelenmiştir.

Tablo 5: Erişkin organ alıcılarında önerilen CMV önleme yaklaşımları (1,5)

Organ	Serodurum	Öneri
Tüm	D-/R-*	Diğer herpes enfeksiyonları için antiviral profilaksi (Asiklovir ile)
Böbrek	D+/R-	6 ay profilaksi veya preemptif tedavi
	R+	3 ay profilaksi veya preemptif tedavi
Karaciğer	D+/R-	3-6 ay profilaksi veya preemptif tedavi
	R+	3 ay profilaksi veya preemptif tedavi
Kalp	D+/R-	3-6 ay profilaksi (CMV IgG ekleyen otörler var)
	R+	3 ay profilaksi veya preemptif tedavi
Akciğer	D+/R-	6-12 ay profilaksi (CMV IgG ekleyen otörler var)
	R+	6-12 ay profilaksi
Bağırsak	D+/R-	6 ay profilaksi
	R+	3 ay profilaksi
Komposit doku	D+/R-	6 ay profilaksi
	R+	3 ay profilaksi

*D-/R- hastalar için lökositlerden arındırılmış kan ürünü veya CMV seronegatif kan ürünü önerilir.

PROFLAKSİ

Nakil alıcılarında CMV enfeksiyonu için en riskli dönem nakilden sonra immünsüpresyonun en yoğun olduğu dönemdir ki bu genellikle ilk 3 ay olarak kabul edilir. Evrensel proflaksi tüm hastalara veya risk altındaki hastalara transplantasyonun 10. gününden itibaren, tanımlanmış bir süre için (3-6 ay) antiviral ilaç uygulamasıdır (1).

Proflakside kullanılacak antiviral ilaç

Bugün için proflakside kullanılan antiviral ajanlar valgansiklovir ve IV gansiklovirdir (1,25). Ciddi lökopeni gelişen böbrek alıcılarında alternatif olarak yüksek doz oral valasiklovir kullanılabilir (40,41). Yeni bir ajan olan letermovirle ilgili başarılı ilk sonuçlar mevcutsa da henüz rehber önerisi aşamasında değildir (5).

Proflaksi süresi

Seropozitif alıcılarına genellikle daha kısa proflaksi (3 ay) önerilirken, seronegatif alıcılar ve seropozitif olduğu halde immünsüpresyon artışına gidilen (rejeksiyon tedavisi gibi) alıcılarda veya farklı organ tiplerinde (akciğer, kompozit doku nakli gibi) için bu süre daha uzundur (6-12 ay). Bu konu daha detaylı bir şekilde tabloda irdelenmiştir.

Proflaksi dozu

Tüm antiviral ajanların böbrek fonksiyon testlerine göre doz ayarlaması gerektirdiği unutulmamalıdır (1,25). Normal böbrek fonksiyonları olan alıcılar için valgansiklovir proflaksi dozu 1x900 mg / gündür. Oral valasiklovir için 4 x 2 gr ve IV gansiklovir için 5 mg/kg/gün önerilir (25).

Düşük doz valgansiklovir proflaksisi önerisi

Düşük doz valgansiklovir uygulaması ile ilgili yeterli sayıda ve güçlü randomize çalışma yoktur. Yapılan diğer çalışmalarda düşük doz valgansiklovir proflaksi rejimlerinin D+/R+ böbrek alıcılarında yüksek dozla benzer aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (42,43). Bununla birlikte breakthrough viremi ve direnç gelişimi ile ilgili yetersiz veri nedeniyle bugün için konuyla ilgili enfeksiyon hastalıkları rehberlerinde düşük doz uygulama önerisi yoktur (1,5,25).

Rejeksiyon tedavisi sonrası proflaksi

Organ nakli süresinden bağımsız olarak ATG gibi lenfosit deplese edici ajan kullanan veya desensitizasyon veya ABO uyumsuz protokolü (rituximab, bortezomib, eculizimab, plazmaferez veya immünoadsorbsiyon içeren tedaviler) kullanan hastalarda (R+veya R-) 1-3 ay arası ek proflaksi verilmesi önerilir (1,5,25).

PROFLAKSİ SONRASI GELİŞEN GEÇ DÖNEM CMV HASTALIĞI

Bazı hastalarda antiviral profilaksi bitimini takiben gelişen CMV hastalığı hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir. Bunun nedeni bu dönemde devam eden immünsüpresyon sürecinde CMV spesifik hücresel bağışıklığın gelişmemiş olmasıdır.

Geç dönem CMV hastalığı için risk faktörleri

D+/R- serodurum, immünsüpresyonun yüksek doz uygulanması, akciğer transplantasyonu, allograft rejeksiyonu sayılabilir.

HİBRİD YAKLAŞIM

Profilaksi sonrasında gelişen geç dönem CMV hastalığı riski yüksek olan alıcılarda, (yukarıdaki risk faktörleri olan alıcılar), profilaksi tamamlandıktan sonra, 8-12 hafta süreyle haftada bir kez CMV DNA-emi takibi yapılabilir (1).

Bu hibrit yaklaşım evrensel ve preemtif stratejilere alternatif bir üçüncü strateji olarak da adlandırılmaktadır. Ayrıca yakın dönemdeki çalışmalarda profilaksi sonrası CMV spesifik hücresel immün yanıt değerlendirilerek, immün yanıt varlığında profilaksinin kesilmesi, immün yanıt yokluğunda profilaksinin uzatılması veya hastanın CMV açısından daha yakın izlenmesi önerilmektedir (5).

PREEMPTİF TEDAVİ

Amaç transplantasyon alıcısının kanında düzenli aralıklarla (haftada bir kez) CMV DNAemi varlığını takip etmek ve viral replikasyonu mümkünse semptomlar başlamadan saptamaktır (1,25). Burada örnekte saptanan virus DNA miktarının replikasyonu gösterip göstermemesi önemlidir. Preemtif tedavide testle ilgili daha önce belirtilen standardizasyon zorlukları nedeniyle evrensel bir eşik değer yoktur. Her merkez kendi eşik değerini çalıştığı test yöntemine ve kendi deneyimlerine göre ayarlamak durumundadır. Bu da takip süresince hep aynı merkezde aynı yöntemle çalışma zorunluluğunu getirmektedir ve bu nedenle preemtif takip lojistik anlamda zordur. Düzensiz takipler (bir haftadan daha uzun aralar veya rastgele örnek alımı ile yapılan) preemtif tedavi kapsamına girmemektedir. Preemtif tedavinin en önemli handikaplarından birisi de yüksek riskli alıcılarda virus yükünün çok hızlı katlanması ve bu dönemde hastalık tedavisine geç kalınmasıdır.

Eşik değer hastadaki CMV enfeksiyonu gelişme riskine göre belirlenmelidir. En yüksek riskli grup olan D+/R- hastalar veya T hücre deplese edici tedavi kullanan alıcılar için eşik değer oldukça düşük tutulabilir (1). Bir öneri derleminde bu hasta grubu için herhangi bir virus varlığının tespitinin tedavi başlangıcı için yeterli olacağı görüşü vurgulanmıştır (25).

Buna karşın seropozitif karaciğer, böbrek ve kalp alıcılarında yapılan bir çalışmada preemtif tedavi eşik değeri oldukça yüksek tutulabilir (44).

Preemtif tedavi dozu-süresi

Belirlenmiş eşik değerin üzerinde DNA-emi saptandığında antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu tedavi böbrek fonksiyonları normal bir alıcıda önerilen 2x900 mg /gün valgansiklovir veya 5 mg/kg IV gansiklovirdir. Bu tedavi süresi bir hafta arayla yapılmış iki test negatifliği sağlanana kadar devam edilmelidir (1,5,25). Ancak sensitivitesi yüksek testlerle çalışıldığında tek negatif sonuç da yeterlidir.

CMV TEDAVİSİ

Böbrek fonksiyonu normal hastalarda önerilen tedavi:

- Ağır enfeksiyonlarda: Gansiklovir IV (2x 5mg/kg)/gün
- Orta ve hafif enfeksiyonlarda: Valgansiklovir (2x900 mg)/gün (45).

Gastrointestinal tutulum varlığında valgansiklovir biyoyararlanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır (24). Bu nedenle GİS tutulumlarında hafif ve orta enfeksiyonlarda da IV gansiklovir tercih edilebilir.

Hastalığın tedavisi sırasında mutlaka böbrek fonksiyonları takip edilmeli; buna göre doz ayarlanmalıdır. Tedavi süresince optimal gansiklovir ve valgansiklovir dozunun kullanılması; etkin yanıt alınması, direnç ve yan etki gelişiminin önlenmesi için çok önemlidir (1).

Asiklovir, valasklovir, CMV immünglobülini SON hastalarında CMV hastalığı tedavisinde önerilmez (25).

Eş zamanlı rejeksiyon sürecindeki hastalar dışında;

- Ağır CMV hastalığı varlığında
- Yetersiz klinik yanıt varlığında
- Yüksek viral yük varlığında
- Sitopeni varlığında immünsüpresif doz veya sayısının azaltılması önerilir (1).

Tedavi sırasında düzenli aralıklarla kan sayımı yapılmalıdır. Lökopeni geliştiği durumlarda tedavide değişiklik, kesme veya doz ayarlamasına gidilmez, öncelikle granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) başlanarak yanıt beklenir. CMV hastalığı tedavisinde alternatif tedavi ajanı Foskarnettir.

Optimal tedavi süresi

Optimum tedavi süresi hastanın tedavi yanıtı ve vireminin düzelmesi ile kişisel bazda yapılır. En kısa tedavi süresi iki haftadır.

Tedavi süresince haftalık viremi takibi yapılmalıdır, bir veya ardışık iki negatif sonuç bulununca tedavi sonlandırılabilir (1,25).

Tedavi sırasında özellikle başlangıçta viral yük azalmayabilir hatta artabilir, bu durum tedavi değişikliği gerektirmez. Tedaviye IV gansiklovirle başlanan durumlarda klinik yanıt alındığında tedavinin devamı valgansiklovirle yapılabilir.

CMV Tedavi Direnci

İlaç direnci bir veya daha fazla antiviral ajana duyarlılığı azaltan bir viral genetik değişiklik olarak tanımlanır. En az 2 hafta yeterli doz gansiklovir kullanılmasına rağmen viral yükün değişmemesi veya artışı durumunda tedavi direnci söz konusudur. Gansiklovir direnci için risk faktörleri yüksek doz immunosupresyon, uzamış düşük doz oral profilaksi , CMV D+/R- seroloji ve akciğer transplantasyonu sayılmaktadır (1,46-48).

CMV direncinde önerilen yaklaşım, hastaya en az iki hafta tam doz gansiklovir tedavi sonrası artan veya değişmeyen viral yük durumunda immunosupresyonun azaltılması ve genetik direnç testinin gönderilmesidir. Sonraki tedavi genotipik direnç testi ve klinik yanıt ile düzenlenir (49,50). Ağır olmayan CMV hastalığında gansiklovir dozu arttırılır (10mg/kg, günde iki kez) veya tam doz foskarnet tedavisine geçilir. Ağır CMV hastalığının varlığında ise direkt tam doz foskarnet tedavisine geçilir veya eklenir. Foskarnet dirençli olgularda sidofovir kullanılabilir (1). Üç hafta bu tedavilere rağmen viral yük düzelmezse standart olmayan veya deneysel tedaviler düşünülmelidir. Sitomegalovirus Ig (veya IVIG) veya CMV-spesifik T hücrelerinin infüzyonları konakçının antiviral yanıtını düzeltebilir (51,52). Sınırlı sayıda böbrek ve akciğer transplantasyonlu olgularda otolog veya üçüncü kişilerden alınan periferik mononükleer hücrelerin CMV antijenleri ile uyarılması ile elde edilen CMV spesifik T hücreleri infüzyonu ile dirençli CMV olgularında başarı bildirilmiştir (51-53).

Leflunomid veya mTOR inhibitörleri (Sirolimus ve Everolimus) gibi invitro anti-CMV etkinliği olan birçok ilaç ek tedaviler olarak kullanılabilir (54,55). Yeni geliştirilmekte olan maribavir ve letermovir gibi deneysel antiviral ajanlarda dirençli olgularda kurtarıcı tedavi olarak kullanılabilir (56,57).

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA CMV ENFEKSİYONU

Türkiye CMV enfeksiyon seroprevalansı %90 üzerinde olan ülkeler arasında yer almaktadır. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKN) sonrası CMV reaktivasyonu CMV seropozitif hastalarda %30-60, seronegatif hastalarda ise %0-12 oranında gözlenmektedir (58,59). Otolog hematopoietik kök hücre nakli sonrasında CMV reaktivasyon görülme sıklığı ise AHKN'ne göre 2-5 kat daha az görülmektedir; çeşitli serilerde bu oran %0-33 oranında bildirilmiştir (60).

Avrupa ve Amerika kemik iliği nakli derneklerinin verilerine bakıldığında AHKN sonrası CMV reaktivasyonu tüm hematolojik malignansiler için artan nonrelaps mortalite ve azalan genel sağkalım oranları ile ilişkili bulunmuştur (61,62). AHKN sonrası CMV reaktivasyonunun hematolojik malignansilerin relaps oranları üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Akut myeloblastik lösemi (AML) ve kronik myeloid lösemi (KML)'de CMV enfeksiyonunun relaps riskini azalttığına dair daha kuvvetli sonuçlar bulunsa da bu ilişki akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom ve non Hodgkin lenfomada netleşmemiştir (62-64).

CMV reaktivasyonu sıklıkla nakil sonrası erken dönemde, ilk 100 gün içinde gözlenmektedir. Ancak preemtif tedavinin birçok merkezde uygulanması sebebiyle geç dönem CMV reaktivasyonu ve hastalığının görülme sıklığı giderek artmaktadır. Rekürrens ağırlıkla kronik GVHH gelişen ve immunsupresyon süresinin uzadığı hastalarda gözlenmektedir. CMV hastalığı CMV rekürrensine göre daha az gözlenmektedir. CMV hastalığı antiviral profilaksinin ve CMV DNA takip sürecinin bittiği dönemde ortaya çıkabilmektedir. Geç dönem CMV hastalığı genellikle ilk 100 günden sonra gözlenmektedir (65,66).

CMV reaktivasyonu kimlerde daha fazla gözlenmektedir?

CMV spesifik antikorlar kan ürünleri veya immunoglobulin verilerek transfer edilebilir. Dolayısıyla AHKN planlanan tüm alıcı ve vericilerin CMV serolojisine bakılması gerekmektedir (2,67).

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli hastalarında CMV reaktivasyonu için risk faktörleri **Tablo 6**'da gösterilmiştir. CMV reaktivasyonu alıcıya ait özellikler (yaş, CMV seroloji durumu), vericiye ait özellikler (CMV seroloji durum uyumu, yaş, akraba/akraba dışı verici olması, HLA uyumu, kullanılan kök hücre kaynağı) ve nakil ilişkili özelliklere (hazırlık rejimi, T

hücre deplesyonu, immun toparlanma, GVHH, immunsupresif tedavi) bağılı olarak değişken oranlarda gözlenebilir (68-72). Bu faktörlere ek olarak yüksek CMV viral yükünün ise CMV hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünölmektedir (73).

Geç dönem CMV reaktivasyonu nakilden 3 ay sonrasında T hücre yapılanması geciken hastalarda gelişebilmektedir. Kronik GVHH gelişen ve geç dönemde halen immunsupresif tedavi alan hastalarda özellikle de profilaksi ve preemptif tedavinin kesildiğı hasta grubunda ortaya çıkmaktadır (74). Geç dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri **Tablo 7**'de yer almaktadır.

Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil öncesi bortezomib içeren ilaçların kullanımının riski artırdığı düşünölmektedir. İkinci otolog kök hücre nakli olan hastalarda riskin artıp artmadığı yönünde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (75,76).

CMV enfeksiyon için monitorizasyon nasıl yapılır?

AKHN sonrası ilk 100 gün en az haftada bir CMV enfeksiyonu açısından monitorizasyon önerilmektedir. Graft versus host hastalığı gelişiminde ve uzamış T hücre supresyonu olduğu durumlarda takibe 6-12 ay devam edilebilir (77). Akut veya kronik GVHH gelişen hastalarda, HLA uyumsuz, akraba dışı, kordon kanı veya haploidentik nakillerde, immünyetmezlik tablosunun uzadığı vakalarda ve erken dönemde CMV reaktivasyonu geçiren hastalarda uzun dönem monitorizasyon yapılabilir (78,79). Otolog kök hücre nakli sonrası ise rutin monitorizasyon önerilmemektedir.

Monitorizasyon PZR metodu ile CMV DNA takibi veya pp65 antijenemi testi ile yapılır. Eldeki veriler ışığında real time PZR testi pp65 antijenemi testinden daha duyarlı bir yöntemdir ve monitorizasyonda ilk seçenek olarak önerilmektedir (78,80,81). Monitorizasyon için kullanılabilir bir diğer yöntem ise kanda IFN gamma üretimi yapan CMV spesifik CD4 ve CD8 T lenfositlerin sayı ve frekansının kantifiye edilmesi prensibine dayanan immunmonitorizasyon yöntemidir (79).

PZR ile saptanan hangi viral yük değerinin tedavi için eşik değer oluşturacağı konusu netleştirilememiştir. Kullanılan yöntemlerin farklılığı standart bir eşik değerin belirlenmesine engel olmaktadır (78). Bu nedenle her merkezin kendi eşik değerini belirlemesi önerilmektedir. Takip eden değerlendirmelerde artışı göstermek şartı ile tedaviye başlanır. Ancak 0.5 log₁₀'dan az artışların gerçek artış lehine yorumlanamayabileceğı akılda tutulmalıdır (82).

Monitorizasyon sürecinde 2 faktörün gözönünde tutulması gereklidir. Bunlardan biri başlangıç viral kopya sayısıdır diğeri ise replikasyon süresidir. Başlangıç viral kopya sayısı

nın yüksekliği CMV hastalık gelişimi ve nonrelaps mortalite için önemlidir(73).Standart CMV replikasyon süresi 1-2 gün olsa da immunsupresyon arttıkça viral yükteki artış da hızlanabilir.

AKHN hastalarında CMV 'ye karşı profilaksi nasıl yapılır?

Profilaksi amacıyla günümüzde antiherpetik etkinliği ön planda olan asiklovir, valasiklovir tedavileri kullanılmaktadır. İki tedavi arasında CMV hastalığı ve sağkalım açısından fark yoktur (83-85). ECIL rehberi tarafından asiklovir valasikloviden daha zayıf etkili bir profilaksi olarak kabul edilmektedir. Ancak her iki ilacın da viremi monitorizasyonu ile kombine kullanımı önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda valgansiklovir ve gansiklovir profilaksisi olası myelosupresyon yan etkileri nedeni ile engrafmanı etkileyebileceği düşünülerek önerilmemektedir (78). Profilaktik olarak letermovir kullanımının CMV reaktivasyon ve mortalite üzerine etkisinin gösterilmesi üzerine FDA tarafından onaylanmıştır (56).

AKHN hastalarında CMV tedavisi nasıl yapılır?

Preemptif tedavi günümüzde kabul görmüş standart tedavi yaklaşımıdır. Tedaviye en az 2 hafta devam edilmelidir ancak viral yüke göre bu süre değişebilir. Tedavi sonunda 2 kez negatif sonuç elde edilmesi hedeflenmelidir (77,86,87). Günümüzde sıklıkla artmakta olan alternatif vericiden yapılan nakillerde (örn; kordon kanı nakli veya haploidentik nakiller) tedavide farklı bir yaklaşım önerilmemektedir (78).

a) Birinci basamak tedavi: Günümüzde CMV enfeksiyonunun birinci basamak tedavisine gansiklovir ile başlanmaktadır (44). Bir gansiklovir esteri olan valgansiklovirin etkinliği de gansiklovir ile aynı bulunmuştur. Oral tedavi kullanabilecek olan ve Gİ emilim şüphesi olmayan hastalarda valgansiklovir kullanılabilir (78). Hem gansiklovir hem de valgansiklovir DNA polimeraz üzerinden etki göstermektedir. Gansiklovir parenteral bir tedavi olup hospitalizasyon gerektirirken valgansiklovir oral bir tedavidir (88). Gansiklovir dozu 5 mg/kg günde 2 kezdir ve tedaviye en az 2 hafta devam edilir. Ardından 5 mg/kg/gün ile idame tedavisi verilebilir. Valgansiklovir tedavi dozu ise günde 2 kez 900 mg'dır. Valgansiklovir idame tedavisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda gansiklovir ve valgansiklovir tedavi etkinliği birbirine benzerdir (88). Hem gansiklovir hem de valgansiklovir ile myelosüpresyon önemli bir yan etkidir ve yaklaşık %30 oranında bulunur. Gansiklovir ilaç düzeyi takip edilebilir. İlaça karşı direnç gelişebilir; UL97 ve UL54 genleri direnç mekanizmalarından sorumludur (78).

DNA polimeraz üzerinden etki eden ve gansiklovir kadar etkin bulunan bir diğer tedavi foskarnettir. Foskarnet 60 mg/kg, günde 2 kez olacak şekilde kullanılan parenteral bir tedavidir. Ancak nefrotoksisite, elektrolit bozuklukları gibi yan etkileri nedeni ile birinci

basamak tedavide yer bulamamıştır (89). Myelotoksisite yan etki olarak görülmemektedir. Gansiklovir ile kombinasyonu ilk basamak tedavide önerilmez. UL54 geni üzerinden direnç gelişebildiği gözlenmiştir (78).

Bir nükleotid analogu olan sidofovirin de hem CMV enfeksiyonu hem de hastalık tedavisinde yeri gösterilmiştir. Dozu 3-5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Nefrotoksisite, okuler ve GI yan etkiler beklenir. Probenecid kullanımı ve hidrasyon ile yan etkiler azaltılabilir. Direnç gelişimi UL54 geni üzerinden olmaktadır (78,90).

b) İkinci basamak tedavi: İkinci basamak tedavide gansiklovir/valgansiklovir veya foskarnet kullanılabilir. Gansiklovir ile foskarnet kombinasyonu 2. ve 3. basamak tedavi olarak verilebilir. Mümkünse immunsupresif tedavinin azaltılmasında yarar vardır. Gelişmekte olan maribavir, letermovir ve brincidofovir ile ilgili öneride yeterli veri olmaması nedeni ile bulunulamamaktadır (78,91). Tedavide CMV spesifik veya nonspesifik immunglobulin önerilmez. Yine dirençli vakalarda adaptif T hücre tedavisi bir seçenek olabilir. Özellikle yüksek steroid tedavisi altındaki hastalarda adaptif T hücre tedavisinin etkinliğinin düşük olması beklenir (92).

Kimlerde CMV antiviral direncinden şüphelenilmelidir?

CMV antiviral tedavisine direnç klinik, genotipik ve fenotipik direnç olarak sınıflandırılabilir. Klinik direnç güvenilir bir değerlendirme olmayabilir genotipik veya fenotipik direnci saptayan laboratuvar yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir (Bknz. Mikrobiyolojik tanı, direnç testleri).

Tedavide en az 3 gün gecikme viral yükte artışa sebep olabilir. Antiviral direnç ile ilgili netleşmiş tanımlar olmasa da; viral yükte 2 hafta tedaviye rağmen 1 log₁₀ artış olması veya en az 3 haftaya rağmen >1 log₁₀ düşme olmaması veya CMV hastalığı gelişen bir hastada 2 hafta tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi durumunda dirençten söz edilebilir (78).

Profilaksi amacıyla günümüzde antiherpetik etkinliği ön planda olan asiklovir, valasiklovir tedavileri kullanılmaktadır. İki tedavi arasında CMV hastalığı ve sağkalım açısından fark yoktur (83-85). Ancak her iki ilacın da viremi monitorizasyonu ile kombine kullanımı önerilmektedir. Profilaktik olarak gansiklovir ve valgansiklovir kullanımı myelosupresyon yan etkisi nedeni ile tercih edilmemektedir. Profilaktik gansiklovir kullanımı ile sağkalım avantajı da gösterilememiştir. Profilaktik olarak letermovir kullanımı çalışmalarda irdelenmiştir. Letermovir terminaz bölgesine bağlanarak CMV replikasyonunu engelleyen oldukça güçlü bir terminaz enzim inhibitörüdür. CMV seropozitif AHKN hastalarında yapılmış olan Faz 3 randomize çalışmada 24.haftada tüm sebeplere bağlı ölüm ve klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyon oranları plaseboya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Myelosupresyon gelişmemesi bu ilacın nötrofil engraftmanı öncesi kullanımını

olası kılmaktadır. Letermovir tedavisi ile asiklovirin (Herpes zoster ve varisella zoster virüslerine karşı etkinliği nedeni ile) kombinasyonu önerilmektedir.

Tablo 6: Erken dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

Alıcı ve verici CMV serodurumu	CMV seropozitif alıcılar–CMV seronegatif alıcılara göre daha risklidir. Reaktivasyon sıklığı; V-/A+>V+/A+>V+/A->V-/A-
HLA uyumsuzluğu	Akraba dışı vericiden nakil > Akraba vericiden nakil Haploidentik nakillerde yüksek risk Kordon kanı nakillerinde yüksek risk
Kök hücre kaynağı	Kordon kanı nakillerinde yüksek risk Kemik iliği/periferik kan kullanımında çelişkili sonuçlar
İn vivo/vitro T hücre depresyonu	GVHH profilaksisi için ATG veya alemtuzumab kullanımı ile yüksek risk
GVHH gelişimi	Akut GVHH gelişimi ile yüksek risk Steroid ve ek immunsupresif ihtiyacı doğması riski artırır.

Tablo 7: Geç dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

- CD4+ T- hücre sayısının nakil sonrası 100. günde 50 hücre/mcL altında olması
- Total lenfosit sayısının nakil sonrası 100. günde 100 hücre/mcL altında olması
- CMV spesifik T hücre yanıtı alınamayan hastalar
- GVHH gelişmiş ve yüksek doz (2mg/kg/gün) steroid ihtiyacı olan hastalar
- Erken dönemde 2'den fazla CMV reaktivasyonu gösteren hastalar

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA CMV YÖNETİMİ

Hematopoietik kök hücre nakli yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda CMV enfeksiyon/reaktivasyonu ile ilgili ne yazık ki az sayıda veri bulunmaktadır. Bu verilerin çoğu retrospektif analiz ve vaka serilerinden oluşmaktadır. Oldukça heterojen olan bu hasta grubunda CMV reaktivasyon /enfeksiyonunun gerçek sıklığının belirlenmesi zordur (93). Çeşitli çalışmalarda %2-67 arasında bildirilen oldukça farklı oranlar mevcuttur ancak genel kabul gören görüş bu oranların kök hücre nakli yapılan hastalardan belirgin olarak düşük olduğunu ortaya koymuştur (93). **Tablo 8'de**, yapılan bir çalışmadaki kanser türlerine göre CMV antijenemi prevalansı özetlenmiştir. Ancak hematolojik malignitelerin tedavisinde immünsüpresif özelliklerin oldukça öne geçtiği yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesi ile birlikte CMV reaktivasyon oranlarında da değişiklik yaratabilir görünmektedir. ECIL 2017 rehberinin önerilerine göre T hücre baskılayıcı tedavi alan hastalar ve CMV seronegatif olup CMV açısından taranmamış kan ürünü alan hastalarda semptomlar varlığında (açıklanamayan ateş, kan sayımında düşme, akciğer infiltrasyonu, gastrointestinal semptomlar) CMV düşünülmelidir.

Tablo 8: Kanser tipine göre CMV antijenemi insidansı (94)

Altta yatan hastalık	CMV antijenemi insidansı / Olgu sayıları (%)	
Lenfoid hematolojik malinite	161/1180	(13,6)
Akut lenfositik lösemi	26/235	(11,1)
Kronik lenfositik lösemi	66/400	(16,5)
Lenfoma	69/545	(12,7)
Multipl myelom	7/77	(9,1)
Myeloid hematolojik malinite	32/829	(3,9)
Akut myeloid lösemi	25/625	(4,0)
Kronik myeloid lösemi	6/120	(5,0)
Myelodisplastik sendrom	1/84	(1,2)
Diğer hematolojik hastalıklar	3/59	(8,5)
Solid tümörler ve diğer non hematolojik hastalıklar	31/366	(8,5)
Total	234/2511	(9,5)

a) Hangi hematolojik malignitelerde CMV reaktivasyon riski diğerlerinden yüksektir?

Daha öncede belirtildiği gibi az sayıda veri ile elde edilen bilgiler doğrultusunda hematolojik malignitelerdeki CMV reaktivasyon risk faktörleri ve reaktivasyon gelişen hastalarda kötü prognozu belirleyen faktörler **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Tablo 9: CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu risk faktörleri ve kötü prognoz faktörleri

Risk Faktörleri	Kötü Prognoz
<ul style="list-style-type: none">• Yüksek doz steroid• Hastalığın ileri evresi• Zayıf performans durumu• Idelalisib, Ibrutinib, Rituximab, Bortezomid, Dasatinib, Bendamustin, Alemtuzumab veya Fludarabin ile önceden tedavi• T hücreli lenfoma• Lenfopeni	<ul style="list-style-type: none">• Yoğun bakımda yatış• Mekanik ventilasyon• Antiviral tedaviye zayıf yanıt

- Yüksek doz steroid kullanılan ve özellikle ALL tedavisi alan çocuk hastalarda gözlenebilen, uzamış lenfopeni sırasında riskin arttığı gözlenmiştir

- Monoklonal antikor tedavileri hematolojik malignitelerin tedavisinde oldukça sıkça yer bulmaya başlamıştır. Lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan anti-CD20 ve anti-CD52 bunlara örnek olarak verilebilir. B lenfositlere karşı geliştirilmiş olan rituksimab (anti-CD20) ile viral enfeksiyon sıklığının arttığı yapılan çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur; CMV enfeksiyonlarında da artış gösterilmiştir. Anti-CD52 alemtuzumab kullanımı ile ise CMV reaktivasyon riskinin ciddi oranda arttığı ortaya konmuştur. Alemtuzumab kullanan hastalarda CMV reaktivasyon takibi ile ilgili olarak ECIL rehberinde belirlenmiştir ve **Tablo-10**'da özetlenmiştir.

Tablo 10: ECIL 2017 ve NCCN 2020 alemtuzumab alan hastaların yönetiminde önerileri (78,95)

Alemtuzumab (ECIL 2017)
<ul style="list-style-type: none">• Alemtuzumabla tedavi edilecek hematolojik kanserlerde CMV yönetim stratejisi belirlenmelidir. (BIII)• Yoğun immünsüpresyonun olduğu dönemde (tedavi sırasında ve tedavi bittikten 2 ay sonrasına kadar) antijenemi veya PZR ile düzenli takip önerilmektedir. (ECIL 2017-BIIu) (NCNN 2020 önerisi)<ul style="list-style-type: none">– CMV viremisi saptanırsa oral valgansiklovir veya İV gansiklovir ile preempitif tedavi (NCNN önerisi)• Asemptomatik hastaların tedavi edilmesi gerekli değildir ancak CMV reaktivasyonu olan hastalar dikkatli izlenmelidir. (BIIu)• Persistan semptomlar olmadıkça alemtuzumabın kesilmesi gerekli değildir. (BIII)

- Hedefe yönelik tedaviler hematolojik malignitelerin tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bunlar arasında multiple miyelom tedavisinde yer alan herpetik enfeksiyon riskinin arttığı bortezomib dikkate alınmalıdır. Yine kronik lenfosittik lösemi tedavisinde yer bulan (ancak aktif olarak ülkemizde satışta olmayan) idelalisib isimli ilaç ile tedavilerin ilk 6 ayında CMV enfeksiyon riskinin arttığı, rituksimab ve bendamustin gibi tedavilerle kombine edildiğinde ise bu riskin çok daha belirginleştiği gösterilmiştir(**Tablo 11**).

b) Hangi hematolojik malignitelerde monitorizasyon ve CMV'ye karşı profilaksi gerekebilir?

ECIL 2017 rehberi önerileri doğrultusunda alemtuzumab ve idelalisib kullanılan hastalar dışında diğer hematolojik malignitelerde rutin izlem ve profilaksi gerekli değildir(**Tablo12**). Alemtuzumab ve idelalisib ile ilgili öneriler **Tablo 10** ve **11**'de özetlenmiştir.

Tablo 11: Idelalisib (ECIL 2017) (78)

-
- Relaps KLL ve refrakter foliküler lenfoma'da kullanılmakta
 - CMV enfeksiyonu 52/2204 hastada (%2.4)
 - KLL'de bendamustin ile verildiğinde, relaps/refrakter NHL'da ritüksimab ile verildiğinde ciddi CMV enfeksiyonları bildirilmiş (genellikle tedavilerin ilk 6 ayında)

ECIL 2017 önerileri:

- Idelalisib kullanılan hastalarda CMV izlem stratejisi belirlenmeli (BIlu)
 - CMV seronegatif hastalara lökositten arındırılmış veya CMV seronegatif kan ürünleri verilmeli (BIII)
 - CMV ile uyumlu semptomlar varlığında CMV araştırılmalı (BIIt)
 - Semptomatik hastalara gansiklovir veya valgansiklovir verilmeli (BIIt)
 - CMV seropozitif hastaların CMV PZR ile takibi yapılabilir (CIII)
 - Preemptif CMV tedavisi yapılabilir (CIII)
 - CMV hastalığı ile uyumlu klinik bulgular varlığında, semptomlar düzelinceye kadar Idelalisib'in kesilmesi düşünülebilir (BIII)
-

CMV reaktivasyonunun monitorizasyonu için hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda olduğu gibi bu hasta grubunda da pp65 antijenemi ve PZR ile CMV-DNA değerlendirmesi kullanılmaktadır. PZR son derece hassas ve spesifiktir. Hızlı kültür (Shell vial) kanda rutin kullanımı yoktur, daha çok BAL örneklerinde kullanılan bir yöntemdir.

CMV profilaksisinde BAL tanı performansı seçilen modaliteye bağlıdır. CMV intrasitoplazmik inklüzyonların sitolojik incelemede gösterilmesi yüksek duyarlılık ve zayıf özgüllüğe sahiptir. CMV pnömonisi için en erken klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda PZR son derece hassastır ve spesifiktir. Solunum semptomları olmayan hastalarda, PZR tabanlı sonuçlar, dokuda invaziv hastalığı olmayan CMV enfeksiyonu olan hastalarda virüsün pulmoner dökülmesinin yaygın olması nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Teoride, yanlış pozitiflikler kantitatif PZR teknikleriyle azaltılabilir, ancak viral bir DNA eşliğinin ne olacağı belli değildir (96,97).

c) CMV enfeksiyonu kliniği farklı mıdır?

CMV enfeksiyonun hemen her klinik tablosu görülebilir. CMV retinit en sık görülen klinik tablodur. Bunu pnömoni, Gastrointestinal CMV takip eder (93,94).

Retinit genelde asemptomatik olup erken tanı ve tedavi ile kalıcı görme kaybı engellenebilir. CMV retinitinin nakil yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda insidansı

%3,6 olarak tahmin edilmektedir (98). ALL'li çocuk hastalarda idame tedavisi sırasında saptanan retinitte erken tanı önemlidir ancak dışardan oküler bir bulgusu yoktur. Çocuklarda tanı daha zor olup her iki gözü tutar ve daha agresif seyirlidir. Düzenli takip önemlidir (98,99).

Hematopoetik kök nakli yapılan veya yapılmayan hematolojik malignite olgularında en sık viral pnömoni etkeni CMV'dir. Hematolojik maligniteli hastalarda, CMV pnömoni insidansı izlem yapılmayan ve preemtif yaklaşım olmayan popülasyonda, %1-5 oranında gözlenir(96). CMV pnömonisinde histopatolojik tutulum > %20 hastada saptanır. Otopsi yapılan hastaların 1/3'ünde yaygın CMV hastalığına eşlik eden pnömoni vardı (100).

CMV pnömonisi mortalitesi en yüksek olan klinik tablodur (96,97,101). CMV pnömonisi olan vakalarda ölüm oranı %57 olarak bildirilmiştir. Olguların dörtte biri hematolojik hastalığı remisyonda olan hastalardır ve ölüm oranı yüksek (%43) bulunmuştur (100). CMV pnömonisinde radyolojik bulgular diğer viral pnömonilerden ayırt edilemez. Genellikle bilateral multifokal parankimal anormallikler, buzlu cam görünümü, konsolidasyonlar gelişebilmektedir (102).

CMV pnömonisi semptomları non-spesifiktir. Non-produktif öksürük, dispne ve hipoksi ile giden süperatif olmayan bir pnömoni şeklinde gelişir. Ateş, olabilir. CMV viremisi ve pnömonisi birlikte olabileceği için ateş, halsizlik, artralji, sitopeni ve karaciğer enzim yüksekliği görülebilmektedir (96,97,101).

Erişkin lösemi olgularında BAL sıvısından CMV izolasyonunun duyarlılık ve özgüllüğü bilinmemektedir (96). Bu olgularda CMV pnömoni tanısı (CMV pnömoni olarak tanımlanan olgular arasında – BAL sıvısında CMV izole edilmesi + klinik ve radyoloji olarak pnömoni tanısı) konan olguların %18'inde tedavisiz gerilemektedir (100). CMV'nin BAL sıvısından izolasyonu zaman zaman invaziv akciğer hastalığından ziyade kolonizasyonu veya orofarengeal kontaminasyonu yansıtabilir (96,97). CMV pnömonisinde hemen tedaviye başlansa bile mortalitesi yüksek klinik durumlardan biridir (97,100). Bu nedenle yakın hasta takibi ön plana çıkmaktadır.

d) CMV enfeksiyonu tedavisi

İntravenöz gansiklovir, bu hastalarda CMV enfeksiyonunun tedavisi için altın standarttır. Oral valgansiklovir ve foskarnet diğer olası seçeneklerdir. Yüksek riskli hastalar hariç (alemtuzumab alan hastalar), geniş kapsamlı profilaksi ve koruyucu tedavi genellikle önerilmez (93).

Tedavi süresi 21-28 gün indüksiyon tedavisini takiben ve 21-28 gün idame tedavisi (5 mg/kg, 24 saatte bir) şeklinde devam eder. Gansiklovir/valgansiklovir alan hastaların %30'unda nötropeni gelişebilir. Nötropeni geliştiğinde foskarnet (90 mg/kg IV her 12 saatte bir veya 60 mg/kg/gün günde üç kez) verilir. Foskarnetin miyelosüpresyon potansiyeli

gansiklovire göre daha düşüktür ancak sıklıkla önemli nefrotoksisiteye yol açmaktadır. Sidofovir 3-5 mg/kg (probenesid ile beraber) haftalık üç doz sonra her iki haftada bir verilir (78).

Tablo 12: Diğer hematoloji hastaları/ ilaçlar (ECIL 2017)

-
- T hücre baskılayıcı tedavi alan hastalar ve CMV seronegatif olup CMV açısından taranmamış kan ürünü alan hastalarda semptomlar varlığında (açıklanamayan ateş, kan sayımında düşme, akciğer infiltrasyonu, gastrointestinal semptomlar) CMV düşünülmelidir.
 - Rutin antiviral profilaksi önerilmez. (DIII)
 - Diğer hematoloji hastaları için rutin izlem ve preemtif tedavi gerekli değildir. (DIII)
-

ROMATOLOJİK HASTALIKLAR VE CMV ENFEKSİYONU

Gelişiminde genetik ve çevresel etmenlerin sorumlu tutulduğu romatizmal hastalıkların etyopatogenezinde immün sistemin etkisinin saptanmasından sonra, immünsupresif ilaçlar tedavide önemli bir yer almaya başlamıştır. İmmün sistemi fonksiyonel veya sayısal olarak zayıflatan fakat kalıcı olarak immün regülasyondaki düzensizliği düzeltemeyen farklı gruplardaki ilaçların hepsi immünsupresif ilaçlar olarak adlandırılır. Bu ilaçlar remisyon indüksiyonunda ve romatolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Ancak ilaçlara bağlı spesifik toksik durumlar olmakla birlikte ne yazık ki immünsupresif tedavinin en önemli riski fırsatçı enfeksiyonlardır.

Temel olarak iki immünsupresyon yöntemi vardır

- Nonspesifik immünsupresyon
- Spesifik immünsupresyon

NONSPESİFİK İMMUNSUPRESYON

İmmün sistemin aktivasyonunu immün sisteme bağlı olmaksızın engeller. Burada immün sistemi her aşamada baskıladığı için alıcıyı duyarlı hale getirir.

SPESİFİK İMMUNSUPRESYON

İmmün sistemin tamamını baskılamazlar, bazı kısımlarını baskılayarak ciddi enfeksiyona, otoimmün hastalıklara ve malignitelere neden olabilirler.

En yaygın olan istenmeyen etki enfeksiyona duyarlılığın artmasıdır

- B hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar ile bakteriyel enfeksiyon riskini
- T hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar ile hücre içi patojenler ile enfeksiyon riskini arttırmaları.

Bu ilaçların olası enfeksiyon komplikasyonları, kullanımlarından önce dikkate alınmalıdır. Bazı patojenlere karşı aşı yapılabilir; hepatit B virüsü (HBV) ve tüberküloz (TB) gibi bağışık baskılanmasından sonra yeniden etkinleştirebilecek diğer patojenler için test yapılması gereklidir.

Enfeksiyon riskini arttıran faktörler ise

- Altta yatan hastalığın durumu, türü (Kök hücre nakli sonrası- romatolojik hastalık)
- Hastanın durumu ve fonksiyonel kapasitesi (Komorbid hastalıkların ciddiyeti, yaş)
- Birlikte verilen diğer immünsupresif ilaçlardır

CMV sağlıklı bireylerde asemptomatik enfeksiyon şeklinde seyrederken immün sistemi baskılanmış bireylerde genellikle hastalığa yol açarlar.

Romatizma hastalarında olduğu gibi immün sistemde düzensizlik varsa, bir de hastalığın etkilerini azaltmak için immünsüpresif ajanlar kullanılıyorsa CMV gibi bu ortamı seven patojenlerle karşılaşılması kaçınılmaz olacaktır. Romatizma hastalarında da çoğunlukla CMV reaktivasyonu görülmektedir.

GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoid (GK) ilaçlar makrofaj ve T lenfosit apoptozuna yol açar ve T lenfosit fonksiyonlarını bozar. Genel kanı B lenfosit fonksiyonlarının fazla etkilenmediğidir. İnterlökin 1 (İL-1), Tümör nekrozis Faktör α (TNF- α), İL-2 ve İL-6 gibi birçok inflamatuvar sitokinin üretimini de baskırlar (103).

İkibinonüçde yayınlanan vaka serisinde 9 yıllık bir periyot boyunca hastaneye Gİ sistem (GİS) şikayetleri ile başvuran ve GİS biyopsisi sonucu histolojik olarak CMV pozitif olan hastalar retrospektif olarak taranmış ve 9 hastada CMV ye bağlı gastrik ülser tanısı konduğu tespit edilmiştir. Hastaların 3'ü romatoid artrit (RA), 3'ü sistemik lupus eritematozus (SLE), 1'i dermatomyozit, 1'i sistemik skleroz ve 1'i de overlap sendromu tanısı alan ve immünsüpresif tedavi kullanan hastalardı. Tüm hastalar değişen dozlarda glukokortikoid (Altısında tedavi başlangıcında pulse steroid) kullanırken SLE hastalarında intravenöz siklofosomid, 2 RA hastasında metotreksat, overlap hastasında siklosporin, bir RA ve DM hastasında siklosporin + metotreksat tedaviye eklenmiştir (104). Bu vakalardan da anlaşılmıştır ki sadece glukokortikoid tedavisi bile CMV enfeksiyonu açısından risk oluşturmaktadır.

METOTREKSAT

Metotreksat (MTX), Romatolojik süreçte rol alan inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarında inhibisyon sağlar. MTX ayrıca adenozin salınımını uyarır. Adenozin nötrofil fonksiyonlarının potent inhibitörüdür. Bununla birlikte adenozin proinflamatuvar sitokinlerin (İL-6, İL-8, TNF- α) yapımını da azaltır böylece antiinflamatuvar etki gösterir. Aktif T hücrelerini apoptoza teşvik eder. Liteartürde MTX alan hastalarda CMV enfeksiyonu gelişen olgu sunumları mevcuttur (105-107).

LEFLUNOMİD

Bir ön ilaç olan leflunomid (LEF) karaciğer ve barsak submukozasında aktif metaboliti olan A77 1726'ya (malononitriloamid) dönüşür. Bu metabolit pirimidin sentezinde rol alan

dihidrorotat dehidrogenaz'ı inhibe ederek primidin sentezinin ve T hücre proliferasyonunun engellenmesi sağlar. Tirozin kinaz enzimini ve nükleer faktör κB aktivasyonunu inhibe ederek apoptozu etkilemesi diğer etkileridir. İmmün modülatör, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri de vardır. Ancak literatürde leflunamid nedeni ile CMV enfeksiyonu gelişen vaka raporlarına rastlanmaz çünkü leflunomid antiviral tedaviye yanıt vermeyen dirençli CMV enfeksiyonlarında kullanılan bir ilaçtır. Diğer antiviral ajanların tersine viral DNA sentezini baskılamaz, benzersiz bir mekanizma ile virion oluşumunu inhibe eder (108). Solid organ ve kemik iliği trasplantasyonlarından sonra veya immünsüpresif hastalarda gelişen CMV enfeksiyonlarında gansiklovire dirençli vakalarda leflunomidin başarılı olduğunu gösteren birçok vaka veya vaka serisi yayınlanmıştır (109-111).

AZATİYOPÜRİN

Aktif tiyopürin metabolitleri tiyoguanin nükleotidleri gibi, aminotransferaz enzimini ve pürin ribonükleotid dönüşümünü etkileyerek pürin nükleotidlerinin de novo sentezini azaltır. Azatiyopürin dolaşımdaki lenfosit sayısını azaltır, monosit üretimini inhibe eder, lenfosit proliferasyonunu baskılar, antikor oluşumunu inhibe eder, natural killer aktivitesini baskılar ve hücrel ve humoral immüniteyi inhibe eder. Azatiyopürin tedavisi sırasında CMV enfeksiyonu gelişen nadir olgular bulunmaktadır (112).

SİKLOSPORİN A

Siklosporin bir serin/treonin fosfotaz olan kalsinörin'i inhibe ederek İnterlökin-2 ve bazı sitokinlerin oluşumunu ve lenfosit proliferasyonunu bozar. Siklosporin tedavisi sırasında CMV enfeksiyonu gelişen ve gansiklovir tedavisi ile iyileşen olgular bildirilmiştir (113-115).

MİKOFENOLAT MOFETİL

Mikofenolik asit inozin monofosfat dehidrojenaz'ı geri dönüşümlü olarak inhibe ederek de novo guanozin pürinlerinin sentezini bloke eder. Lenfositler diğer hücrelerden farklı olarak de novo pürin sentezine kritik olarak bağımlıdır ve bu sebepten ötürü mikofenolik asit için selektif hedeftirler ki bu sayede geri dönüşümlü olarak B ve T hüce proliferasyonunu miyelotoksisite yapmadan inhibe eder.

Yüksek doz glukokortikoid ve MMF tedavisi alan SLE hastasında CMV antijenemisi tespit edilmiş ve gansiklovir tedavisi verilmiştir. SLE atağı tetiklenen hastaya azatiopürin tedavisi verilmiştir. Atağı kontrol altına alınan hastanın hemiplejisi de düzelmiştir (116,117).

SİKLOFOSFAMİD

Siklofosfamid (CYC), bir ön ilaç olup karaciğer tarafından 4-hidroksisiklofosfamide okside olur. 4-hidroksisiklofosfamid ise hücre içinde fosforamid hardal ve akroleine dönüşür. Akrolein pek çok toksik yan etkiden sorumlu iken fosforamid hardal ise fizyolojik pH'da DNA'daki alkil gruplara kovalent olarak bağlanarak denatürasyona dirençli DNA'yı oluşturur. Bu durum DNA replikasyonunu inhibe ederek apoptozisi uyarır. Siklofosfamid hücre siklusu boyunca etki ettiği için hümmoral ve hüccresel çoğu cevapta değışikliğıe yol açar. Periferik kan ve dokularda lenfosit azalmasına neden olarak hücre ilişkili immün yanıtı baskılar. Monositlerden IL-1 ve TNF üretimi baskılanır. Ayrıca B hücrelerinin T hücre bağımlı ve bağımsız olarak uyarılması ve antikör üreten hücrelere farklılaşması da engellenir.

Siklofosfamid romatolojide çoğunlukla lupus nefriti ya da santral sinir sistemi tutulumu, sistemik skleroz akciğer tutulumu gibi hayatı tehdit eden durumlarda kullanılmaktadır. İkada ve ark. yayınladıkları vakada pulse prednison ve siklofosfamid kullanan lupus nefriti olan 31 yaşındaki bir kadın hastada ani intestinal perforasyon gelişmiştir. Acil operasyona alınan hastada yapılan tetkikler sonucunda CMV koliti tespit edilmiş, gansiklovir tedavisi ile hematokezyası devam eden hastaya kolektomi ve parsiyel ileostomi yapılmak zorunda kalınmıştır. Hoshino ve ark. vakalarında ise dermatomyozit nedeni ile daha öncesinde pulse steroid, intravenöz immünglobulin ve plazma ferez tedavisi alan ve 5 gün önce tedavisine pulse siklofosfamid eklenen 63 yaşındaki kadın hastada gelişen CMV enfeksiyonuna bağıli gastrik ülser vakası anlatılmıştır (118,119).

BİYOLOJİK AJANLAR

-Rituximab: Ritüksimab (RTX), B hücrelerin yüzeyindeki CD20 moleküllerine karşı direkt etkili kimerik fare/insan kaynaklı monoklonal antikördür. RTX, B hücrelerin apoptozizisi, kompleman aracılı sitotoksisite, antikör bağımlı selüler sitotoksisitesi aracılığıyla hastaların %80'ininin üzerinde 6-9 ay için B hücrelerini etkili bir şekilde baskılar.

Tse ve ark. vakasında 64 yaşında mikroskopik polianjiitisi olan, ritüksimab (375mg/hafta-4 hafta boyunca) ve prednison (60mg/gün) tedavisi alan hastada sol alt extremitedeki ülser tedavi edilirken tespit edilen pansitopeninin CMV reaktivasyonu nedeni ile olduğu tespit edilmiş ve gansiklovir ve valgansiklovir tedavisi sonucunda hastanın kan tablosu düzelmiştir (120,121).

-Tocilizumab: İmmünoglobulin G1 sınıfı bir humanize anti-insan IL-6 reseptör antikördür. Tosilizumab hem mebrana bağıli, hem de solubl LI-6 formlarının her ikisi ile yarışır, bu yüzden IL-6 etkilerini inhibe eder.

Van Duin ve ark vakasında 41 yaşındaki RA hastasında ateş şikâyeti gelişmiş. Anamnezinde daha önce etanercept, MTX, ve çeşitli dozlarda glukokortikoid kullanılan hastaya son 2 aydır tosilizumab tedavisi verilmiştir (MTX (7.5mg/hf) ve prednisone (5mg/gün)). İkinci infüzyondan yaklaşık 3 hafta sonra ateş, öksürük, balgam şikâyeti başlayan hastanın ilaçları kesilmiş ve antibiyoterapiye alınmıştır. Tedaviden fayda görmeyen hastanın PZR sonuçlarında CMV viremisi gösterilmiştir. Hasta IV gansiklovir ve devamında oral valgansiklovir ile tedavi edilmiştir (122). Komura ve ark vakasında ise 54 yaşındaki RA hastasında 2 yıldır kullanılan glukokortikoid ve metotreksat tedavisine eklenen tek doz tosilizumab uygulamasından sonra yüksek ateş, iştahsızlık, epigastralji ve lenfadenopati gelişmiştir. Yapılan tetkikler sonusunda CMV enfeksiyonuna bağlı akut hepatit ve gastrit tespit edilmiştir. Gansiklovir tedavisi alan hastanın şikayetleri düzelmiştir (123). MTX ve/veya Tosilizumab tedavisinin CMV replikasyonunu artırıp artırmadığını prospektif olarak değerlendiren iki ayrı çalışmada bu tedavileri alan JIA ve RA hastalarında bu artışın görülmediği bildirilmiştir (124,125).

-Abatacept: Abatasept bir selektif T hücre ko-stimülasyon modülatörüdür. Abatasept antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/86 ligandına yüksek afinite ile bağlanarak onun T hücre yüzeyindeki CD28 ile bağlanmasını engeller. Böylece T lenfosit aktivitesini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin, otoantikörlerin ve metalloproteinazların üretimini azaltır.

Yokogawa ve ark 'nın vakasında romatoid artrit tedavisinde bir buçuk yıldır abatacept kullanan 67 yaşındaki erkek hastada görme bulanıklığının nedeninin hem CMV hem de HHV-6 enfeksiyonuna bağlı korneal endotelitis olduğu saptanmıştır. Abatacept tedavisi kesilen ve 21 gün oral valgansiklovir tedavisi alan hastanın görüşü düzelmiştir (126). Nakajima ve ark vakalarında ise romatoid artrit tanısı olan son 4 aydır abatacept tedavisi alan, ondan öncede 6 yıldır MTX, glukokortikoid ve TNF- α inhibitörü kullanan ve ensefalit ve fırsatçı fungal septisemi sonucu ex olan 61 yaşındaki kadın hasta yayınlanmıştır. Vakanın PZR sonuçlarında HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, human herpes virus 6 (HHV-6) and HHV-7 tespit edilmiştir (127).

-Tümör Nekroz Faktör – alpha (TNF- α) İnhibitörleri: Günümüzde inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan 5 tane TNF- α inhibitörü ilaç mevcuttur. İnfliximab, adalimumab, certolizumab pego, golimumab, etanercept- bunlardan 3 tanesi monoklonal antikordur: infliksimab (İNF), adalimumab (ADA), golimumab (GLM). İNF insan-fare kimerik antikordur. GLM ve ADA rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş olan insan antikörleridir. Etanercept (ETA) insan TNFR2 ekstrasellüler kısmı ve Fc fragmanı (hinge, CH2, CH3 domain) olmak üzere 2 bölümden oluşan insan immunglobulin 1 (IgG1) füzyon proteinidir.

Sertolizumab (SZB) polietilen glikol (PEG) ile konjuge humanize Fab fragmanıdır. PEG parçası nedeniyle yarılanma ömrü diğer monoklonal antikorlardan daha uzundur.

Romatizmal hastalıklarda TNF- α inhibitörü kullanımından sonra birkaç CMV enfeksiyonu gelişen vakaya rastlanmıştır (**Tablo 13**). Bu hastalarda TNF- α inhibitörlerine ek olarak diğer immünsupresiflerin de kullanıldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte TNF-alfa inhibisyonunun, ciddi CMV riskini artırmakta olduğu sonucuna varılmıştır (128,129).

Tofasitinib: Tofasitinib (ticari adı Xeljanz) oral yoldan biyoyararlanımı olan Janus-ilişkili kinaz (Jak) ailesinin, Jak1, Jak2, Jak3 ve Tyk2'nin adenosin trifosfat kinaz alanının etkin bölgesini kompetitif olarak bağlayarak sinyal transdüserleri ile transkripsiyon aktivatörlerinin (STAT) fosforilasyonunu önleyen küçük molekülü bir inhibitördür. Bu inhibisyon sonucunda IL-2,4,7,9,15 ve 21 aracılı sinyalizasyon engellenmiş olur.

Yanasigawa ve ark'nın vakasında 78 yaşında geç RA tanısı alan hastaya 4 hafta MTX tedavisi verilmiştir. Şikayetlerinin azalmaması üzerine de 10mg/gün tofasitinib eklenmiş 5 ay boyunca kombinasyon tedavisi ile düşük hastalık aktivitesi gösteren hastada retinit gelişmiştir. İlaçları kesilen hastaya IV gansiklovir tedavisi verilmiştir (130).

Sonuç:

Enflamatuvar romatolojik hastalıklar ve CMV arasında, diğer bazı virüslerde olduğu gibi benzer, sebep sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsupresif ilaçların etkisi ile ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonlar arasında CMV enfeksiyonları da sayılmaktadır. Ancak bu komplikasyonun, kullanılan ilaçlara bağlı olup olmadığı her zaman net olarak ortaya konamamaktadır. Bunun temelinde, bildirilen CMV enfeksiyonlarının çoğunlukla olgu sunumu ya da küçük olgu serilerinden oluşması yatmaktadır. Viral replikasyonun ya da klinik enfeksiyon gelişimini gösteren prospektif çalışma sayısı oldukça azdır. İmmünsupresif hastalarda gelişen CMV enfeksiyonunun klinik spektrumu, genellikle, tedavi edilmekte olan romatolojik hastalık kapsamının dışında gerçekleşmektedir. Buna bağlı olarak, farklı disiplinlerin takip ettiği olguların, ilaç (ya da immünsupresyon) etkisi olarak raporlandırılmamış olması, romatolojik hastalık tedavisi ile ilişkili CMV enfeksiyonlarının, olduğundan daha az raporlandırılmasına yol açması olasıdır. Bu konuda yapılacak, geniş çaplı ve prospektif araştırmalara gereksinim vardır.

Tablo 13: TNF- α inhibitörü kullanımı sonrası gelişen CMV enfeksiyonu vakaları (104,115,131-134).

Çalışma	Hasta	İlaç	Tedavi süresi	Eşlik eden tedavi	Sonuç
Haerter	57 yaş kadın Romatoid artrit	INF 3mg/kg	2 yıl	Siklofosamid Azatiopürin	Görme kaybının eşlik ettiği CMV Retiniti. gansiklovir ve valgansiklovir ile tedavi. İlaçların kesilmesinden sonra kontralateral gözde tekrarlama
Pontikaki	Etanersept veya İnfliksımab kullanan 95 JİA hastası	INF	Ortalama 12 ay	MTX	Bir hastada ciddi CMV pnömonisi
Petersen	37 yaş erkek Psöriazis ve psöriatik artrit	ETA 50mg x2/hf	2 ay	Raporlanmamış	Akut primer CMV enfeksiyonu. İlacın kesilmesinden sonra spontan iyileşme
Sari	25 yaş erkek Behçet hastalığı	INF	2 ay	Kolşisin	Uygulamadan 10 gün sonra CMV koliti. İlacın kesilmesi ve gansiklovir tedavisi sonrasında tam iyileşme
André R	47 yaş erkek Psöriatik artrit	INF	4 yıl	Raporlanmamış	CMV'ye bağlı tiroidit. İlacın kesilmesinden sonra spontan iyileşme
Ramasamy	32 yaş erkek Romatoid artrit	ADA		Raporlanmamış	

CMV ENFEKSİYONU ve HIV

Epidemiyoloji

CMV, çift sarmallı DNA virüsü olup, immünsüprese bireylerde dissemine ya da lokal hedef *organ* hastalığı yapar. Çoğu hastalık, reaktivasyon şeklinde ve tipik olarak CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olduğunda ortaya çıkmaktadır. Önceki fırsatçı enfeksiyonlar, CMV vireminin yüksekliği ve yüksek plazma HIV RNA düzeyi, CMV hastalığı için risk faktörleridir (135).

CMV dünya üzerinde yaygın bir fırsatçı enfeksiyondur ve Afrika'da, özellikle Sahra altı Afrika'da, %100'e yaklaşan seropozitiflik oranları mevcuttur. Türkiye'deki yetişkinlerde seroprevalansı %85-95 arasında yüksek olarak bildirilmektedir (136). Bu durum ülkemizdeki HIV ile enfekte bireylerin de virüsün reaktivasyonu için yüksek risk altında olduğu anlamına gelmektedir. Sitomegalovirus, HIV'deki görme kaybının önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Antiretroviral tedaviye (ART) rağmen, AIDS hastalarında CMV enfeksiyonu, hedef organ hastalığı ve AIDS ile ilişkili mortalite için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. Antiretroviral tedavi (ART)'ye başlamadan önce, HIV bulaşmış bireylerin %30-40'ında CMV enfeksiyonu gelişmiştir. Bununla birlikte, ART'nin ortaya çıkması, özellikle gelişmiş dünyada yüksek olan CMV retinit enfeksiyonlarında belirgin bir düşüşle sonuçlanmıştır. HIV bulaşmış hastalarda bildirilen CMV retinit prevalansı oranları Güney Afrika'da <%5 ile Güney Doğu Asya'da >% 30 arasında değişmiştir. Cape Town'da yapılan bir çalışmada CD4 (+) hücre sayısı <200 µ/L olan hastalarda prevalans oranı %0,8 (p <0.001) olarak belirlenmiştir. Sahra altı Afrika'da görülme sıklığı <%10'dur (137).

ART ile CMV hastalığı %70-80 azalmıştır. Ancak immün süpresyonun düzelmesi, CMV tedavisinin kesilmesini sağlasa da, yüksek CD4 sayılarında da reaktivasyon meydana gelebileceği bilinerek, rutin oftalmolojik muayeneler yapılmalıdır (138).

Klinik Bulgular

Retinit en sık görülen klinik tutulumdur. Hastaların 2/3'ünde başlangıçta tek taraflıdır, ancak tedavi almayan veya immün süpresyonu ileri olan hastalarda iki taraflı hal alır. CMV retinit, tüm katları tutan nekrotizan bir retinittir, retina için kanama olsun olmasın sarı-beyaz retinal lezyonlar ile birlikte vitreada az inflamasyon görülür. ART ve CMV tedavisi verilmediği durumlarda 2-3 haftada ilerleme gösterir (135).

CMV retinit ileri evre HIV'li hastalarda yavaş ve ilerleyici bir hastalıktır. İlk belirtiler arasında öncelikle tek gözde ortaya çıkan görme alanı defektleri, görme alanında kaymalar, yanıp sönme efektleri ve görme azalması sayılabilir. Hastalık, biyopsi ile doğrulanması

gereken sistemik CMV hastalığının aksine, karakteristik fundoskopik bulgular ile teşhis edilir. Bu bulgular, yoğun retinal beyazlaşma, kanama ve sınırdaki küçük beyaz uydu lezyonları ile kan damarları boyunca dağılım paterni gösteren tipik bir "fırçalı ateş" retinit paternini içerir. CMV retinitini genellikle HIV retinopatisi ile karıştırılır, ancak CMV retinitini ilerlerken HIV retinopatisi zamanla soluklaşır ve daralır. Tedavi edilmediğinde, CMV retinitini makula veya optik sinire doğrudan hasar vererek retina dekolmanına ve kalıcı körlüğe yol açabilir. CMV retinitinin neden olduğu körlük geri döndürülemez ve tam retinal yıkımdan önce meydana gelebilir. ART öncesi dönemde HIV ile ilişkili körlüğün >% 90'ından sorumludur (137).

HIV retinopatisi, atılmış pamuk lekeleri, telanjiektazi, mikroanevrizmalar ve retina kanaması şeklinde kendini gösteren tıkaçıcı mikroanjiyopatidir. Atılmış pamuk lekeleri, hem HIV retinopatisinde hem de CMV retinitinde görülen en yaygın klinik özelliktir, ancak HIV retinopatisine bağlı lezyonlar genellikle yüzeysel ve daha küçüktür ve birkaç ay içinde düzelir. Ani görme kaybı, HIV retinopatisinde oluşmaz ve çoğu hasta da asemptomatiktir. Bununla birlikte, retina sinir lifi tabakasında önemli bir hasar, renkli görüşte bozulma ve görme alanında defektlere neden olabilir. HIV retinopatisi CMV retinit için bir risk faktörüdür. Bu nedenle HIV retinopatisi hastalarda 3 ayda bir rutin oftalmolojik muayene gerekmektedir. HIV retinopatisine bağlı mikrovaskülopatinin, damar duvarlarından CMV ile enfekte olmuş lökositlerin geçişine yardımcı olduğu hipotezi öne sürülmektedir (139).

Kolit, %5-10 oranında görülür; kilo kaybı, anoreksi, karın ağrısı, diyare ve halsizlik şeklinde belirti verir. Kolon ve özellikle çekumda perforasyona ve akut batına neden olabilmektedir. Özofajit, düşük bir oranda görülür ve odinofaji, bulantı, epigastrik ve retrosternal rahatsızlığa neden olur. Ateş görülebilir.

CMV pnömonisi oldukça nadirdir. Bronkoalveoler lavaj (BAL)'da CMV'nin saptanması, her zaman etken olduğunu göstermeyip, daha olası etkenler yönünden taramaya devam edilmelidir.

CMV nörolojik tutulumu, demans, ventriküloensefalit ve poliradikülomyelopati şeklinde olmaktadır. BOS'ta lenfositik pleositoz, düşük-normal glukoz seviyeleri ve normal-yüksek protein seviyeleri görülür. Tomografi veya magnetik rezonansta (MR) periventriküler tutulum, AIDS tutulumu yerine, CMV ventriküloensefalit lehinedir. CMV poliradikülomyelopati, üriner retansiyon ve ilerleyici bilateral bacak güçsüzlüğü ile giden Guillian-Barre-benzeri sendrom şeklindedir. CMV poliradikülomyelopatide BOS'ta sıklıkla nötrofilik pleositoz (genellikle 100-200 nötrofil/mikrolitre), hipoglikoraji ve artmış protein seviyeleri saptanır (135).

Tanı

CMV viremi, PZR, antijen testleri ve kültürle belirlenebilmektedir. Viremi genellikle

düşük CD4 sayısı olan kişilerde gözlenir. Ancak vireminin hedef organ hastalığındaki duyarlılığı düşüktür. Viremi olmaması da hedef organ hastalığını dışlamamaktadır.

CMV retinit tanısı, büyük oranda karakteristik retinal değişikliklerin görülmesi ile konulur. Nadir olgularda tanı koymak zordur ve aköz veya vitröz örnekte CMV PZR istenmesi yararlı olabilir (135).

CMV retinit teşhisinin temel dayanağı dilate bir göz bebeği ile fundoskopidir. CMV retinit hastalığının erken evrelerinde neredeyse olguların yarısında asemptomatik olsa da, CMV hastalığı riski yüksek olan kişiler için, rutin tarama AIDS tedavi rehberlerinde ve Dünya Sağlık Örgütü önerilerinde düşük CD4 (+) hücre sayımı (<100 hücre/ μ L) olan HIV ile enfekte bireylerde rutin oftalmoskopi önerilmektedir (138).

Özofajit ve kolit için endoskopik muayene ile birlikte, karakteristik histopatolojik bulguların (intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonlar) kombinasyonu ile tanı konulur.

CMV pnömonisi tanısı koymak güçtür, klinik ve radyolojik bulgular ile, akciğer dokusunda veya BAL sitolojisinde çok sayıda CMV inklüzyon cisimciklerinin saptanması ve başka pnömoni etkeninin belirlenmemesi durumunda tanı konulur. Aynı şekilde BOS'ta PZR ile CMV varlığının gösterilmesi ve uygun klinik bulgular, CMV nörolojik hastalık tanısını koydurmaktadır (135).

Hastalığın Önlenmesi ve Tedavisi

CMV enfeksiyonunun valgansiklovir ile rutin primer profilaksisi önerilmemektedir. Ancak bazı uzmanlar, CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalarda 3-4 ayda bir veya yıllık fundoskopik muayene önermektedirler. Yine de modern ART çağında CMV insidansının azalmasıyla bu önerinin değeri tam bilinmemektedir.

Virüsün tükürük, semen, vajinal sekresyonda bulunması ve bu yolla bulaşabilmesi nedeniyle, ilişki sırasında kondom kullanılması ve hijyen kurallarına önem verilmesi önerilmektedir. Yine, seronegatif HIV ile enfekte bireylere kan verileceği zaman CMV antikor (-) olan ve lökosit azaltılmış kan ürünlerinin kullanılmasına dikkat edilmelidir (135).

CMV hastalığının ağırlığına ve hedef-organ hastalığına göre tedavisi **Tablo 14'**de özetlenmiştir.

CMV tedavisine başladıktan 1-2 hafta sonra virüs replikasyonu kontrol altına alınmaktadır ve günümüz ART sonrası "immün rekonstitüsyon (toparlanma) üveit" (IRU) sıklığı oldukça azalmıştır (yaklaşık olarak her hasta yılında 0,04). Çoğu uzman, CMV tedavisine başladıktan sonra ART başlamak için 2 haftadan fazla beklenmemesi gerektiğini

ifade etmektedirler. IRIS (İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu) kendisini ensefalit, radikülit, ventrikülit gibi herhangi bir nörolojik hastalık şeklinde gösterebilir.

CMV retinitinin oftalmoskopi ile takibi, tanı anında, tedaviye başladıktan 2 hafta sonra, tedavi alırken ayda bir olacak şekilde planlanmalıdır. İmmün sistemi iyileşen hastalarda izlem aralıkları 3 ayda bir azaltılabilir. İlaç yan etkileri de mutlaka izlenmelidir.

Hastada relaps geliştiğinde verilecek tedavi, ilk atakla aynıdır. Ancak her relapsta tedaviye verilen yanıt daha kısa sürmektedir (135).

Gebelik Durumu

Tanısal işlemler ve tedavi endikasyonları, gebe olmayanlar ile benzerdir. Retinal hastalıkta, ilk trimesterde intravitreal enjeksiyonla lokal tedavi, sistemik antiviral olmaksızın uygulanmalıdır. Sistemik antiviral, ilk trimesterden sonra başlanmalıdır. Gebelikte primer enfeksiyon, reaktivasyon ve reenfeksiyonun hepsi, in utero bulaş ve konjenital CMV enfeksiyonuna neden olmaktadır. CMV enfeksiyonunun gebelikte rutin taranması net olarak önerilmemektedir. Asemptomatik maternal enfeksiyonun, bebeğe bulaşını engellemek amacıyla tedavisi de önerilmemektedir (135).

Tablo 14: HIV ile enfekte bireylerde CMV enfeksiyonlarının tedavi önerileri (135)

CMV hastalığının önlenmesi

CD4 sayısını >100 hücre/mm³ şekilde ART verilmesi

CMV retinit tedavisi

Enfeksiyonun lokalizasyonu ve ciddiyetine göre, immünsüpresyonun durumuna, eşlik eden ek hastalıklara göre tedavi bireyselleştirilmelidir

Sistemik tedavi, enfeksiyonun karşı göze geçmesine engel olur ve yaşam süresini uzatır

Başlangıç tedavisi

Görmeyi tehdit eden lezyonlar (Optik sinir ve foveaya yakın lezyonlar)

Gansiklovir (2 mg/enjeksiyon) veya foskarnet (2.4 mg/enjeksiyon) intravitreal enjeksiyon 1-4 doz/gün; 7-10 gün ve aşağıdaki sistemik antivirallerden biri:

Tercih edilen tedavi: valgansiklovir 900 mg PO (ilk 14-21 gün 2x900 mg sonra 1x900 mg)

Alternatif tedaviler: gansiklovir 5 mg/kg (ilk 14-21 gün 2x5mg/kg sonra 1x5mg/kg); gansiklovir

ilk 14-21 gün 2x5mg/kg sonra 1x5mg/kg, sonra valgansiklovir 900 mg/gün PO; foskarnet 3x60 mg/ kg veya 2x90 mg/kg 14-21 gün, sonra 1x90-120 mg/gün veya sidofovir 5 mg/kg/hafta, 2 hafta süreyle, sonrasında 5 mg/kg iki haftada bir (infüzyon öncesinde ve sonrasında hidrasyon ve probenesid uygulaması ile birlikte)

Periferik lezyonlar: Sadece yukarıda sayılan sistemik antivirallerden biri

Kronik idame tedavisi (Sekonder profilaksi)

Tercih edilen tedavi: Valgansiklovir 900 mg/gün PO

Alternatif tedavi: Gansiklovir haftada 5-7 kez 5 mg/kg İV; foskarnet 90-120 mg/gün; sidofovir 5 mg/kg iki haftada bir

İmmün toparlanma üveiti (IRU)

İmmün rekonstitüsyon sırasında meydana gelebilir. Tedavisinde perioküler kortikosteroid ve kısa süreli sistemik steroid

CMV retinin kronik idame tedavisinin kesilmesi

En az 3-6 aylık CMV tedavisinin ardından, CD4 sayısı en az 3-6 ay >100 hücre/mm³ olunca (oftalmolog önerisi ve takip edilmesi şartı ile); iyileştikten ve immün toparlanma olduktan sonra en az yılda bir oftalmolojik muayene

Sekonder profilaksinin yeniden başlanması

CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olunca

CMV özofajit ve kolitinin tedavisi

Dozlar CMV retinitinin tedavisindeki gibidir

Tercih edilen tedavi: gansiklovir 2x5mg/kg sonra 1x5mg/kg, sonra valgansiklovir 900 mg/gün PO (oral tedaviyi tolere edebilirse)

Alternatif tedavi: Foskarnet 3x60 mg/kg veya 2x90 mg/kg (gansiklovir toksisitesi ya da direnci durumunda); oral valgansiklovir (hastalık şiddetli değilse ve hasta oral tedaviyi tolere ederse).

Hafif olgularda, eğer ART'ye gecikmeden başlanır veya düzenlenirse, CMV tedavisinin bekletilmesi düşünülebilir.

Tedavi süresi: 21-42 gün veya semptom veya bulgular düzelene kadar

Not: İdame tedavisi genellikle gerekmez; ancak relaps durumunda düşünülebilir

CMV pn6monisinin tedavisi

CMV retinitinin tedavisindeki gibidir. HIV enfeksiyonundaki deneyimler sınırlıdır. Gansiklovir ile foskarnet tedavisi 6nerilir. Oral valgansiklovirin etkinliği ve tedavi s6resi bilinmemektedir

CMV n6rolojik hastalığının tedavisi

CMV retinitinin tedavisindeki gibidir. Tedavi acilen başlanmalıdır. Gansiklovir İV+foskarnet İV kombinasyonu semptomatik iyileşme sağlanana kadar uygulanmalıdır

CMV VE GÖZ TUTULUMU

Giriş

CMV enfeksiyonuna bağlı göz tutulumu konjenital ya da edinsel olabilir. Edinsel olarak immunsuprese hastalarda (lösemi, lenfoma, AIDS hastaları) veya lokal immunsupresyon varlığında (intravitreal steroid uygulanmış gözler) retinit görülebilir. İmmünkompetan hastalarda ön üveite ve nadiren akut retinal nekroz (ARN) denilen nekrotizan retinit tablosuna yol açabilir. AIDS hastalarında en sık görülen fırsatçı enfeksiyon ve körlük nedenidir. CD4+ hücre düzeyinin <50 hücre/mm³ olması riski artırır (140-143).

CMV Retiniti

Üç farklı klinik prezantasyonu tanımlanmıştır:

- Klasik veya fulminan formu. Arka retinada majör vasküler arkadlar boyunca uzanan hemorajik nekrotizan retinit.
- Granüler formu. Retina periferinde, daha az hemorajik (ARN benzeri), vasküler kılıflanmanın daha az olduğu retinit.
- Daha az sıklıkla da “frosted branch anjiitis”e benzer şekilde perivasküler lezyonla kendini gösterebilir.

Sınırları keskin olmayan, kenarları düzensiz, etrafında satellit infiltratlar olan retinit odakları izlenir. Retinitin gerilemesiyle pigmente ve atrofik lezyonlar ortaya çıkar. Nekroz alanlarında delikler ve sonucunda yırtıklı retina dekolmanı gelişebilir. İmmunsupresyon nedeniyle vitrit minimaldir. Arka kutba doğru ilerlediğinde papillit de gelişebilir (140). Görme kaybı genellikle makula, optik sinir tutulumu veya retina dekolmanı sonucudur.

CMV Retinitinde Tanı

- Klinik bulgular
- Diğer fırsatçı enfeksiyonlardan ayırım (toksoplazma retinokoroiditi, sifilitik retinit, Akut Retinal Nekrozis, ilerleyici dış retinal nekroz, kandida koriyoretiniti, kriptokokkal retinit)
- Göz sıvılarının (aköz humor, vitreus) PZR ile analizi

CMV Mikrobiyolojik Tanı

CMV retiniti tanısında klinik bulgular önemlidir ancak özellikle tanının şüpheli olduğu durumlarda, aktif retinit ile yüksek korele olduğu gösterilmiş ve özgüllüğü yüksek olan CMV DNA'nın göz sıvılarında (aköz humor, vitreus) saptanması kesin tanı için yardımcıdır. PZR

için steril koşullarda alınmış en az 100 mikrolitre örneğe gereksinim vardır (144,145).

CMV Retinitinde Tedavi

Tedavide sistemik ve lokal ilaçlar birlikte kullanılır. Tedavide kullanılan ilaçlar **Tablo 15** 'de özetlenmiştir. Yavaş salınım yapan intravitreal gansiklovir implant IV tedaviye göre daha hızlı ve etkindir. Görmenin tehdit altında olduğu, arka kutbu tutan ağır olgularda tercih edilir. Onun için, zon 1 lezyonlarda (fovea merkezinden 2 disk çapı, optik disk kenarından 1 disk çapı mesafe) sistemik tedaviye ek olarak implant önerilir (140,146). Ancak gansiklovir implant ülkemizde mevcut değildir.

Tablo 15: CMV tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım şekilleri

	İndüksiyon Tedavisi	İdame Tedavisi
Gansiklovir	<ul style="list-style-type: none">• IV 5 mg/kg x 2/gün (2-3 hf)• İntravitreal enjeksiyon 200- 2000 µg/0.1 (2-3 enjeksiyon/hf)• İntravitreal implant (4.5 mg)	<ul style="list-style-type: none">• IV 5 mg/kg/gün• İntravitreal enjeksiyon 200-2000 µg/0.1/hf
Foskarnet	<ul style="list-style-type: none">• IV 60 mg/kg x 3/gün (2-3 hf)• İntravitreal 2.4 mg/0.1 ml (2-3 enjeksiyon/hf)	<ul style="list-style-type: none">• IV 30-40 mg/kg x 3/gün• İntravitreal 2.4 mg/0.1 ml /HF
Sidofovir	<ul style="list-style-type: none">• IV 5 mg/kg/hf (2 hf)	<ul style="list-style-type: none">• IV 5 mg/kg/hf (2 hf.da bir)
Valgansiklovir	<ul style="list-style-type: none">• Oral 900 mg x 2/gün (3 hf)	<ul style="list-style-type: none">• Oral 900 mg/gün

Tedaviye yanıtın belirlenmesinde en önemli kriter lezyon büyüklüğü ve lezyon aktivitesidir. Lezyon sınırında beyazlaşma ve hemoraji aktivite göstergesidir. İdame tedavisinin ne kadar sürdürüleceği açık değildir, klinik izlemede karar verilmektedir. Klinik bulguların gerilemesi yanında immun sistemin düzelmesi tedaviyi sonlandırmak için iyi bir ölçüttür.

Akut retinal nekroz ya da retinit gelişen immünkompetan hastada diğer gözün etkilenmemesi için valgansiklovir ya da gansiklovir profilaksisi uygulanması önerilir (147). Ancak profilaksinin süresi konusunda görüş birliği yoktur.

CMV ÖN ÜVEİTİ

Tek taraflı, kronik veya rekürren akut ön üveitle karakterizedir. Korneada lokal/diffüz, stellat veya yuvarlak keratik presipitatlar, endotelit ve buna bağlı madeni para şeklinde lezyonlar, fokal korneal bulanıklık/ödem izlenir. Fuchs üveitine benzer diffüz stromal atrofiye de neden olabilir. Bazen sadece 1-2 (+) düzeyinde ön kamara reaksiyonu gözlenir. Fibrin ve arka sineşi olmaz. Yüksek göz içi basıncı sıktır. İriste (peripupiller/yama tarzı) atrofi, zamanla sektöryel atrofi gelişir. En belirgin özelliği %86 oranında rekürrens sıklığıdır. Katarakt, glokom ve kornea dekompanasyonu gibi komplikasyonlara yol açmaktadır (141,146,148,149).

CMV Ön Üveitinde Tanı

Aköz humorda PZR ile virüs DNA'sının saptanması ile konulur.

CMV Ön Üveitinde Tedavi

Topikal steroidler, topikal gansiklovir jel, oral, İV ve/veya intravitreal gansiklovir kullanılmaktadır. Sistemik gansiklovir kullanımını takiben 72. saatteki ön kamara konsantrasyonu 3,2 mg/l iken, intravitreal enjeksiyonu takiben 0.23 mg/l (MIC değerinin altında) olarak saptanmıştır. Dolayısıyla sistemik tedavi şiddetle önerilmektedir (141). Topikal ajanlarla birlikte oral olarak 3 hafta süreyle günde 2 kez 900 mg ve takiben 6 hafta süreyle günde 2 kez 450 mg valgansiklovir kullanımı önerilen bir diğer tedavi şemasıdır (150). Topikal gansiklovir jel günde 5 kez mevcut tedaviye eklenip, idame tedavisi döneminde dozu azaltılarak kullanılabilir. Tedavi ile nüks oranı, hem de glokom gibi komplikasyonların oranı azalmaktadır.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI VE CMV ENFEKSİYONU

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) etyopatogenezi tam olarak ortaya konamayan, tekrarlayıcı inflamasyon ataklarıyla karakterli Gİ kanalın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Temel olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)'ni içerir (151).

İBH'da günümüzde tedavi seçenekleri belirgin olarak artmıştır. Uygulanan tedavilere yanıt vermeyen hastalarda araya giren fırsatçı enfeksiyonların, özellikle CMV enfeksiyonunun dışlanması önem taşımaktadır. Ancak inflamatuvar bağırsak hastalarında CMV ilişkili kolit tanısı kolay değildir. CMV enfeksiyon tanısı için viral replikasyonun saptanması yeterli değildir. Klinik açıdan viral replikasyon ile virüs ilişkili hastalığın ayırt edilmesi gerekir (152).

Bu bölümde İBH ve CMV enfeksiyonu ilişkisi tartışılacaktır.

Klinik

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İBH neden olduğu morbidite ve mortalitesi ile yaşam kalitesini bozan, hasta yüküne ve anlamlı maliyete neden olan bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yaklaşık 1,6 milyon, Avrupa'da ise 2 milyon kişinin inflamatuvar bağırsak hastası olduğu bilinmektedir. Güney Amerika, Asya, Afrika ve Doğu Avrupa'da gelişmekte olan ülkelerde de giderek artmaktadır (153).

Hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. İntestinal mukozada efektör ve regülatör hücreler arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan disregüle immün yanıtın tetiklenmesiyle hastalığın geliştiği düşünülmektedir (153).

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm Gİ kanalda tutulumu neden olur. En sık tutulum yeri terminal ileum ile çekum ve çıkan kolondur. Tutulum yerinde transmural inflamasyona (inflamatuvar tip) yol açar. Ülseratif kolit ise sadece kolona ve kolon mukozasına sınırlı bir hastalıktır.

Klinik bulgular hastalık lokalizasyonu, aktivitesi ve davranışına göre değişiklik gösterir. En sık izlenen semptom ve bulgular karın ağrısı ve kronik diyaredir. Ekstraintestinal bulgular eşlik edebilir. Hastalığın tanısı; klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik bulgulara

dayanır (154). İBH tedavisinde amaçlar; hastalığı remisyona sokmak ardından remisyonu sürdürmek, hastayı morbidite ve mortalite, hastaneye yatış, komplikasyonlar ve cerrahiden uzak tutmak, yaşam kalitesini arttırmak ve mukozal iyileşmeyi sağlamaktır (155). İBH'da tedavi yelpazesi 5-aminosalisilik asid, kortikosteroid (CS), budesonid, immünomodülatörler (azatioprin, metotreksat, siklosporin) yanında, anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol), anti-integrin antikor (vedolizumab) ve anti-IL12/23 antikor (ustekinumab) ve gelecek yeni tedavilerle oldukça genişler (156).

Sitomegalovirus Koliti

İlk enfeksiyon geçirildikten sonra CMV monosit, fibroblast, myeloid hücre ve endotel hücrelerinde yerleşir. Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve katekolaminler gibi proinflamatuvar sitokinlerin reaktivasyonu ile CMV'ye bağlı lezyonlar gelişir. CMV immünsüprese hastalarda (örn; organ nakil alıcısı, HIV pozitif, kemoterapi uygulanması vb.) pnömoni, retinit, kolit gibi önemli komplikasyonlara neden olur. GI kanalda CMV ağızdan anüse kadar her yerde tutulumu neden olabilir ancak en sık tutulum yeri kolondur. İmmünkompetan hastalarda son derece nadirdir (157). CMV koliti immünsüprese hastalarda ve İBH olanlarda izlenen ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. CMV koliti tanısı için altın standart patolojik tanıdır.

İnflamatuvar bağırsak hastaları sıklıkla immünsüpresiftir. Malnütrisyon, uygulanan immünsüpresif tedaviler, immün fonksiyon bozukluğu sonucu İBH'da latent CMV enfeksiyonu reaktif olabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı dışı CMV koliti

İBH dışı CMV koliti saptanan 61 hastanın değerlendirildiği, Tayvan'da yapılan retrospektif bir klinik çalışmada, hastaların 35'i (%57,4) immünkompetan hastalardı. İki hastada izlem sırasında bağırsak perforasyonu gelişti ve 6 hastaya cerrahi rezeksiyon uygulandı. Hastane mortalitesi %29,5 olup, mortalite nedeni septik şoktu. Tüm hastalarda hayatta kalma oranı %60,7 idi (158). Kolonoskopi veya sigmoidoskopi uygulanan 31 hastada en sık izlenen bulgular; ülserasyon (%77), kaldırım taşı görünümü (%19,7), erozyonlu veya erozyonsuz kolit (%9,8), psödomembran (%9,8) ve tümör/polip benzeri lezyon (%8,2) idi. Tam kolonoskopi uygulanan hastaların %32,4'ünde pankolit, %35,3'ünde sağ kolit, %23,5'inde sol kolit izlendi. Pankolit hastane mortalitesinin tek göstergesiydi (OR, 6.8; 95% CI, 1.233–37.497; p=0.028). Sonuç olarak İBH dışında CMV koliti immünkompetan hastalarda da izlenmekte, sağ taraflı kolit ve ülserlere neden olmaktadır. Tanı ve prognozu belirleme için kolonoskopi tercih edilmelidir. Pankolitli hastalarda mortalite daha yüksektir (158).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı'nda CMV koliti

İBH alevlenmesi ile gelen, ilaçlarını düzenli kullanan hastalarda ilk düşünülen araya giren fırsatçı enfeksiyonların özellikle *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Endamoeba histolytica* (*E. histolytica*) ve CMV reaktivasyonunun dışlanmasıdır. CMV enfeksiyonu İBH seyrini olumsuz etkileyerek alevlenmelere sebep olabilir. CMV ile enfekte orta-şiddetli ÜK alevlenmeleri, kortikosteroid tedaviye veya immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen ÜK hastalarında hastaneye yatış ve kolektomi riski ile infliksimab tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tedavi öncesi CMV enfeksiyon oranı daha yüksekti (157). Bu nedenle CMV enfeksiyonu ÜK seyri için kötü bir prognostik faktör olabilir. Ancak bazı çalışma ve meta-analizlere göre CMV reaktivasyonunun İBH üzerinde olumsuz etkisi varken, bazı çalışmalarda ise CMV GI kanalındaki inflamasyondan sorumlu olmayan “masum seyirci” olarak düşünülmüştür (159). İnflamatuvar bağırsak hastalarında CMV prevalansı, çalışmalarda uygulanan hasta seçimi, CMV enfeksiyon tanısı için farklı yöntemlerin kullanılması nedeniyle belirsizdir. Çok merkezli, prospektif bir Kore çalışmasında, serolojik test (IgM Ab), immünhistokimyasal boyama ve PZR dahil histolojik kriterler ile saptanan CMV enfeksiyonu orta-şiddetli ÜK'de %43, steroid refrakter ÜK'de %67 oranında saptanmıştır (160). İnflamatuvar bağırsak hastalarında (n=85, 43 ÜK, 42 CH) kanda PZR, kolonik doku örneğinde PZR ve H&E boyamayla CMV'un prospektif olarak araştırıldığı bir çalışmada, 13 hastada CMV enfeksiyonu saptanmıştır (%15.4). CMV pozitif hastalarda steroid direnci anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (161).

Ülseratif kolitli hastalarda Crohn hastalarına göre CMV durumu çok daha yüksektir. Monosit ve dendritik hücrelerde CMV reaktivasyonunda TNF- α rol oynarken, CD4+ T hücrelerden salgılanan interferon (IFN)- γ CMV reaktivasyonunu inhibe eder. CH'nın antiviral sitokin IFN- γ 'yı yüksek oranda eksprese eden T helper (Th)1 ve Th17 hücrelerinin aracılık ettiği bir hastalık olması bunun nedeni olabilir (157).

İBH alevlenmesi ile gelen, ilaçlarını düzenli kullanan hastalarda ilk düşünülen araya giren fırsatçı enfeksiyonların özellikle *C. difficile*, *E. histolytica* ve CMV reaktivasyonunun dışlanmasıdır. Semptomlara veya endoskopik bulgulara bakarak ÜK alevlenmesiyle CMV kolitini ayırt etmek zordur. CMV koliti tanısı için altın standart patolojik tanıdır.

Semptomlara bakarak ÜK alevlenmesiyle CMV kolitini ayırt etmek zordur. CMV kolitli bazı hastalarda ani CRP yüksekliği olabilir. Kanama, fulminan kolit, toksik megakolon ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir (162). CMV ile enfekte ÜK'li hastalarda irregüler ülserler ve geniş mukozal defektler sadece ÜK olan hastalara göre daha sıktır (163).

Ancak ülser olmaksızın bile CMV'nin saptanabileceği unutulmamalıdır. Endoskopik bulgulara bakarak ÜK alevlenmesiyle CMV kolitini ayırt etmek zordur.

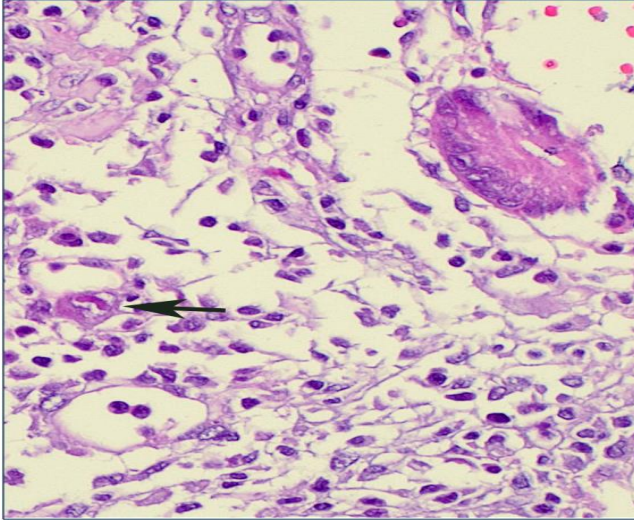
İBH olan ve olmayan hastalarda CMV enterokolitinin karşılaştırıldığı, Kore'de retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, hastaların (n=82) 25'i (%30.5) İBH olan, 57'si (%69.5) İBH olmayan hastalardı. CMV kolitinin tipik özellikleri karın ağrısı, sürekli ve küçük hacimli diyare ve hematokezya idi. Hematokezya İBH olan hastalarda (%84 vs %35.1; p=0.001), ateş ve CMV Ag pozitifliği İBH dışı hastalarda (%50.9 vs %12; p=0.001; %54.4 vs %28; p=0.027) daha sıklı. İnflamasyonla ülser gibi daha ciddi endoskopik bulgular İBH olan hastalarda daha sıklı (%68 vs %35.2, p=0.005). Hastaların 64'ü antiviral ajanlarla tedavi edilirken, 12 hasta spontan olarak iyileşti ve bu hastaların hepsinde immün durum normaldi (164).

İBH'da CMV koliti tanı yöntemleri **Tablo 16**'da izlenmektedir.

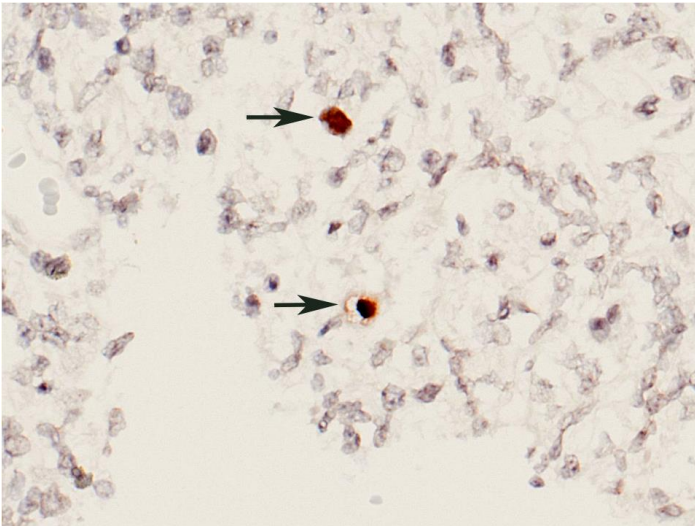
Tablo 16: İBH'da CMV Koliti Tanı Yöntemleri (152,157)

Tanı yöntemi	Duyarlık (%)	Özgüllük (%)	Değeri <i>Avantaj/ Dezavantaj</i>
Anti-CMV IgG	98-100	96-99	CMV'ye daha önce maruz kalmayı doğrular CMV kolit riski taşıyan hastaları ayırt eder CMV kolit ile ilişkili değildir
Anti-CMV IgM	100	99	Viremi eşliğinde akut enfeksiyon veya reaktivasyonu doğrular Sistemik hastalığı gösterir
Virus kültürü	45-78	89-100	CMV kolit tanısı için yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahiptir Miktar belirleme olası değil; PZR ve viral antijen saptanması ile karşılaştırıldığında düşük duyarlık İnkübasyon süresi uzun (2-4 hafta)
pp65 antijen saptanması	60-100	83-100	CMV kolitinin tanısı için nispeten özgüllüğü yüksektir Kısa sürede sonuç alınır (24 saat) CMV kolitinin klinik seyrini tahmin etmek için yararlıdır CMV kolit tanısı için duyarlığı nispeten düşüktür
Histoloji ve immünohistokimya	78-93	92-100	Dokuda CMV saptanmasında büyük ölçüde duyarlı ve özgül Histolojik H&E boyama CMV kolit tanısı için yüksek özgüllük CMV koliti için düşük duyarlık Birçok doku örneği ve deneyimli patolog gerektirir Histolojik immünokimyasal boyama CMV kolitinin tanısı için H&E'den daha yüksek duyarlık Sonucu elde etme daha uzun (3-5 gün)
PZR (kan, doku)	65-100	40-92	Hızlı sonuç, yüksek duyarlık, kantitatif test Kan CMV DNA PZR Non-invaziv, endoskopi gerekli değil Doku CMV DNA PZR CMV kolit tanısı için eşik değer gerektirir Kolonda CMV DNA tespitinde çok yüksek duyarlık Pozitifliğin klinik anlamı net değil

Kolon biyopsi örneğinde H&E boyama ve immünohistokimyasal boyamada CMV **Resim 2** ve **3**'de izlenmektedir



Resim 2. Kolon biyopsisinde karakteristik CMV inklüzyonu içeren endotel hücresi okla gösterilmektedir.



Resim 3. İmmünohistokimyasal boyamayla gösterilen CMV inklüzyonları

Tarama gereken durumlar

İBH olan hastalarda aktif CMV enfeksiyonu (CMV IgM pozitifliği veya periferik kan veya fekal bir örnekte kalitatif veya kantitatif PZR ile saptanan CMV DNA) gelişmesi nadirdir (165).

Tüm inflamatuvar bağırsak hastalarında CMV enfeksiyonunu saptamak üzere kan testleri yapmak gerekli değildir.

İBH'da CMV hastalığı için risk faktörleri; yaş >30, immünmodülatör tedavi, CS veya anti-TNF gibi ilaçlara refrakter olma, lökosit <10.000/mL, hastalık süresi < 60 ay olmasıdır (166,167)

Tanı için kullanılacak numuneler

Tablo 16'da yer alan tanısal tetkikler için kan ve doku örnekleri kullanılabilir. Doku örnekleri kolonoskopi veya sigmoidoskopi sırasında alınan kolon mukoza biyopsi örnekleridir. CMV dokuda saptanabilir.

Hem patoloji, hem PZR değerlendirmesi için alınan biyopsi örneklerinin, dokuda CMV'un yama şeklinde dağılımı nedeniyle fazla sayıda olması gerekir.

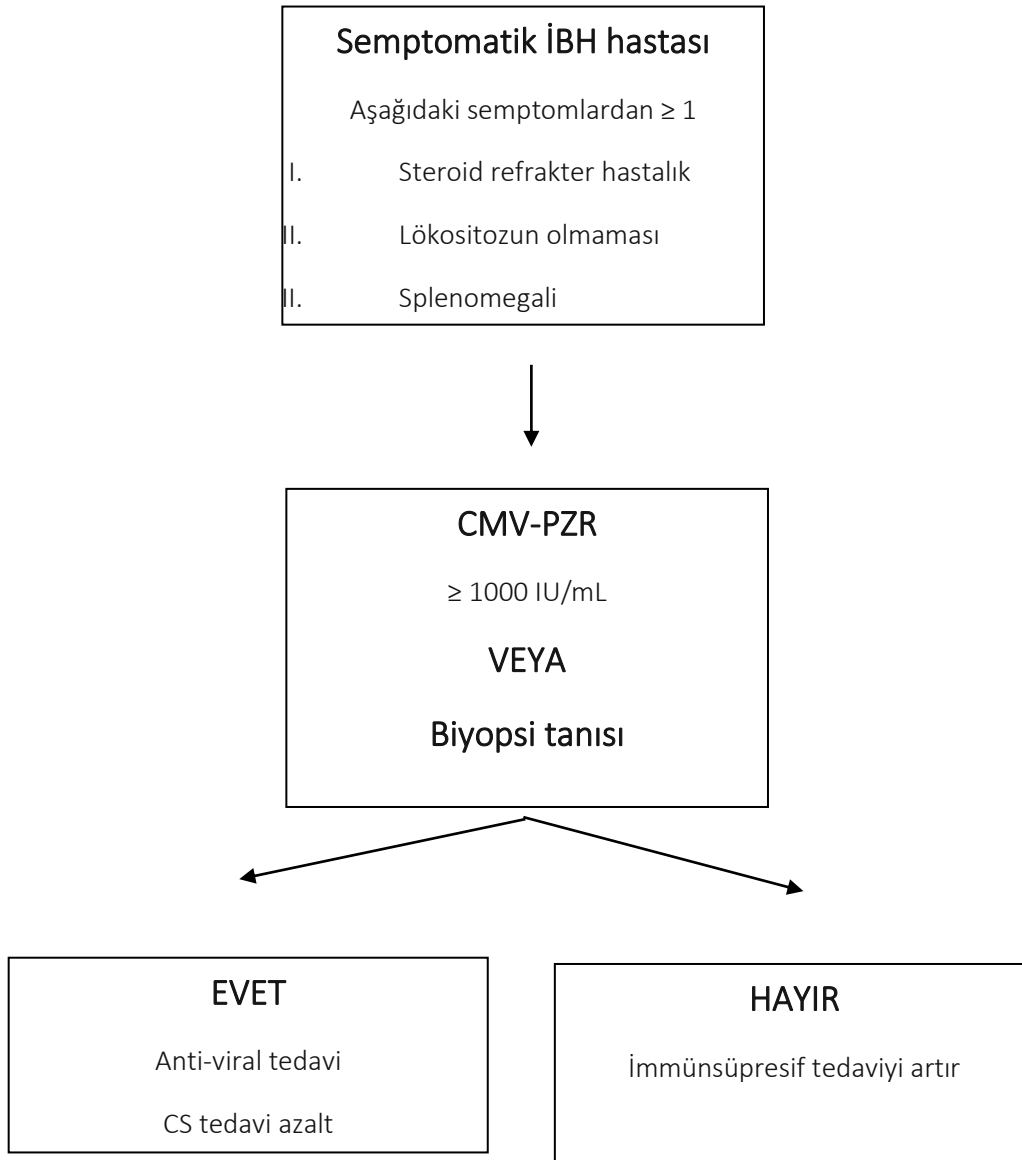
Sonuçların yorumlanması

İBH hastalarında CMV kolit tanısı için altın standart yoktur. İBH'nın immünsüpresiflerle tedavisi sırasında, CMV kolitinden ayırt edilmesi gereken CMV'un subklinik reaktivasyonu sıklıkla oluşur (Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu-European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) ve Amerikan Transplantasyon Derneği- American Transplantation Society tarafından kullanılan terminolojiye göre CMV enfeksiyonu). Amerikan Transplantasyon Derneği tarafından kesin Gİ CMV; solid organ alıcılarında, öte yandan Gİ dokuda CMV artı Gİ hastalık olarak tariflenmektedir. Ancak İBH'da zaten inflamasyon olduğu için bu tanım İBH'da uygulanamaz. ECCO yönergesine göre kolitli hastalarda klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonunu saptayacak optimal bir yöntem ortaya konmuş değildir. Antiviral tedaviden fayda görebilecek CMV replikasyonlu hangi inflamatuvar bağırsak hastalarına tedavi verileceği konusu hala belirsizdir (168).

Almanya'da yapılan CMV'un histoloji, PZR ve antijenemi testi ile incelendiği orta ve şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalarına yönelik retrospektif (2006-2009 yılları) bir çalışmada, 109 İBH olan hastanın 9'unda klinik olarak ilişkili CMV saptandı. Takip sırasında CMV testi pozitif olan hastalara anti-viral tedavi başlanarak immünsüpresif tedavi süratle azaltıldı. İmmünsüpresif tedavi artırımına yanıt veren ve antiviral tedaviye yanıt veren hastalar böylece belirlenmiş oldu. CMV'a yönelik uygulanan 4 testin sırayla duyarlık ve

özgüllükleri; CMV PZR için %100, %94, periferik kanda pp65 Ag IFA için %50, %94, immünohistokimya için %67 ve %98 ve son olarak H&E boyama için %17 ve %98 olarak saptandı. CMV koliti test etmek üzere klinik parametre olarak lökositoz olmaması, splenomegali ve steroid refrakter hastalık ele alındığında, kan CMV PZR ve immünohistokimyasal boyama negatif hastalarda CMV kolitini dışlayabildi. Basit klinik parametrelerle kan CMV PZR'ın birlikte, yüksek özgüllük değeriyle klinik ilişkili CMV kolitini dışlayabileceği sonucuna varıldı (168).

CMV kolit şüphesi olan İBH hastalarında önerilen klinik yaklaşım **Şekil 3**'de izlenmektedir.



Şekil 3: CMV kolit şüphesinde klinik yaklaşım (168)

GEBELİK DÖNEMİNDE CMV ENFEKSİYONU

CMV çift sarmal DNA herpes virüsüdür. Seksüel yolla ya da enfekte kan, idrar ve tükürük salgıları ile direk temas sonucu geçiş gösterebilir. CMV'nin fetüse ve yenidoğana geçişi vertikal olarak primer veya sekonder enfeksiyon sonrası transplasental ve doğumda kontamine genital bölge sekresyonları veya emzirme ile olabilir. Transplasental geçiş gelişen klinik sekeller açısından en belirgin risk faktörüdür. Enfekte servikal sıvılar veya süttten geçişler tipik olarak asemptomatiktir ve ciddi neonatal sekelle ilişkisizdir.

Primer maternal CMV enfeksiyonuna bağlı tüm gebelik süresince geçiş yaklaşık %30-40'dır. En yüksek geçiş riski üçüncü trimesterdir. Primer enfeksiyonun birinci trimesterde geçiş riski %30, ikinci trimesterde %34-38 ve üçüncü trimesterde %40-72'dir. Ancak ciddi fetal sekel riski birinci trimesterde olan primer maternal enfeksiyonuna bağlı olarak gelişir. Bu fetüslerde doğumda CMV enfeksiyon semptomları ve belirtiler %12-18 oranında görülür ve %25'e yakınında sekel gelişir. Rekürren maternal enfeksiyon sonrası ciddi fetal enfeksiyon insidansı oldukça düşüktür. Rekürren enfeksiyon sonrası vertikal geçiş %0.15-2 civarındadır. Bu infantlar genellikle doğumda asemptomatik olurlar. Sekonder enfeksiyona bağlı en ciddi sekel konjenital işitme kaybıdır. İntrauterin enfeksiyon riski primer maternal enfeksiyon sırasında yüksek olmakla birlikte, reaktivasyon veya reenfeksiyon şeklindeki primer olmayan maternal enfeksiyon sırasında da bulaş söz konusudur. Konjenital CMV enfeksiyonu görülme sıklığı toplumun epidemiyolojik özellikleri ile ilişkilidir. Yüksek seroprevalanslı toplumlarda konjenital CMV enfeksiyonu oranları daha yüksektir. CMV seroimmün gebelerde fetusa intrauterin CMV bulaşı olduğu kanıtlanmıştır ve semptomatik konjenital CMV enfeksiyonunun şiddeti ve prognozu açısından, primer ve primer olmayan maternal CMV enfeksiyonları arasında fark bulunmamıştır. Konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı maternal seroprevalansın düşük olduğu endüstriyelmiş ülkelerde %0,6-0,7, maternal seroprevalansın yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise %1-5 dolaylarındadır (15,16). Ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %0,2-1,19 arasında bildirilmiştir (17-19).

Gebelikte CMV enfeksiyonun muhtemel sonuçları **Şekil 4**'de özetlenmiştir.

Serum örnekleri 3-4 hafta ara ile alınmalıdır. Negatiften pozitive dönen serokonversiyon veya Anti CMV IgG titrelerinde dört kattan fazla artış enfeksiyon kanıtıdır. Anti CMV IgM pozitifliği ve düşük IgG aviditesi primer enfeksiyonun 3 ay içerisinde kazanılmış olduğunu gösterir. CMV spesifik IgM varlığı yararlıdır ancak tam olarak primer

enfeksiyonun tanısını koydurmaz çünkü CMV spesifik IgM tespit edilen kadınların sadece %10-30'unda primer enfeksiyon vardır. Ayrıca akut enfeksiyon sırasında CMV spesifik IgM titreleri pozitif olmayabilir. Primer enfeksiyondan aylar sonra pozitifleşebilir. Bunun dışında reaktivasyon veya reenfeksiyon sırasında veya enfeksiyon yokken bile pozitif olabilir (**Tablo 17**).

Konjenital CMV enfeksiyonundan ya maternal primer enfeksiyon tespit edildiğinde ya da ultrasonografik olarak enfeksiyon lehine belirteçler tespit edildiğinde şüphelenilir.

Ultrasonografik bulgular;

- Abdominal ve karaciğer kalsifikasyonları
- Hepatosplenomegali
- Ekojenik barsak veya böbrekler
- Asit
- Serebral ventrikülomegali
- İntrakranial kalsifikasyonlar
- Mikrosefali
- Hidrops fetalis
- Gelişme geriliği

Ancak bu bulgular diğer anomaliler ve özellikle aneuploidilere eşlik edebildiklerinden CMV enfeksiyonu için zayıf pozitif prediktif değere sahiptir.

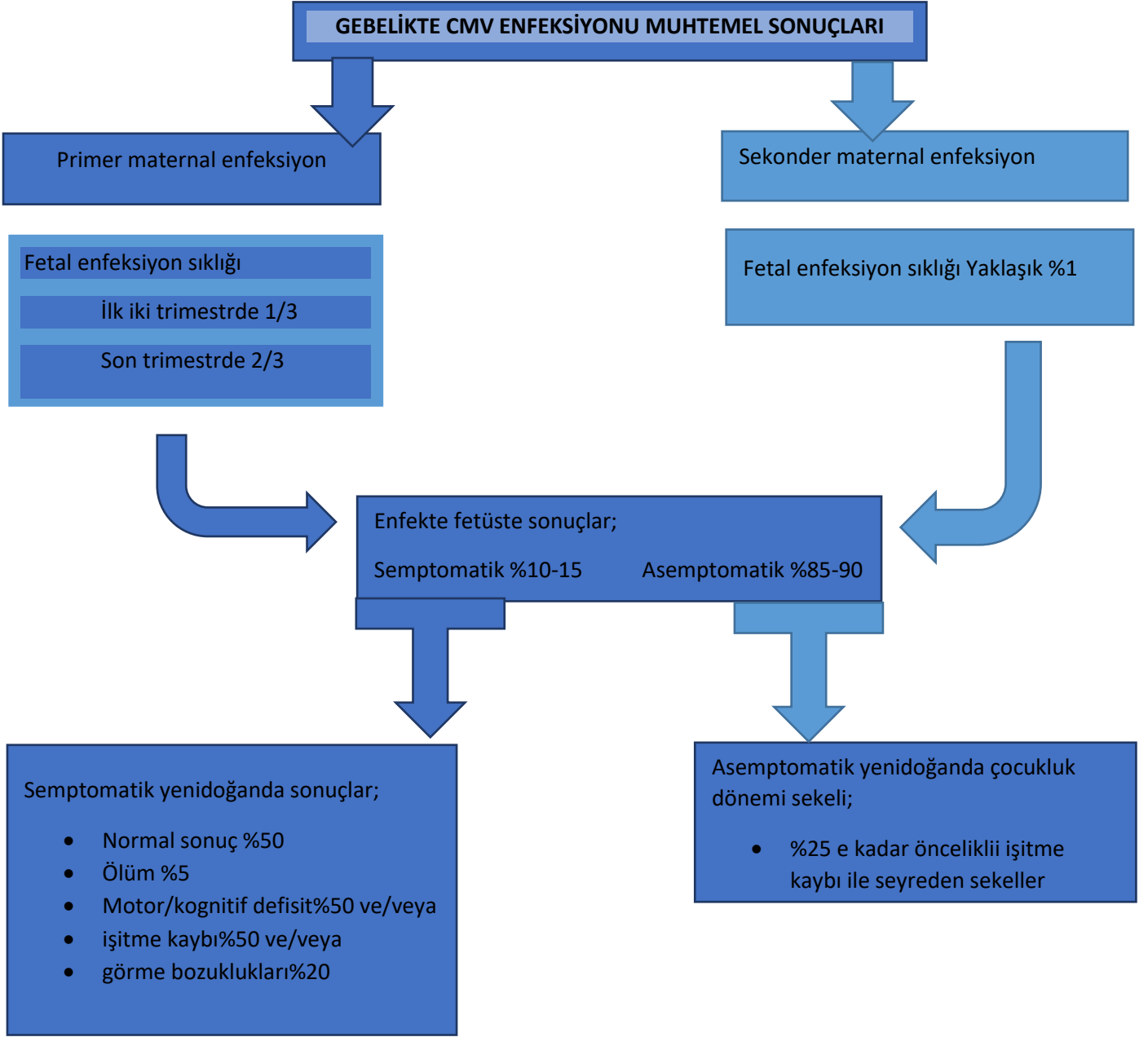
Maternal enfeksiyon tanısı konulduktan ya da ultrason bulguları sebebiyle fetal enfeksiyondan şüphelenildiğinde konjenital CMV tanısı amniotik sıvıdan kültür veya PZR ile konulur. Yirmibirinci gebelik haftasından önce amnion sıvısından prenatal konjenital CMV enfeksiyonu tanısının sensitivitesi belirgin olarak düşüktür. Pozitif kültür veya PZR konjenital enfeksiyonu yüksek oranda predikte etmesine rağmen konjenital CMV enfeksiyonun şiddetini göstermez.

Prenatal dönemde tanı konulmuş konjenital CMV enfeksiyonunda gansiklovir ve valgansiklovir gibi antiviral ajanlar ve CMV-spesifik hiperimmün globulin tetavileri önerilmemektedir.

Gebelerde rutin olarak CMV'nin serolojik taraması önerilmemektedir. Ancak çocuk bakıcıları, ana okul öğretmenleri, küçük çocuğu olan aileler ve özellikle çocuk ve yenidoğanlarla ilgilenen sağlık personeli yüksek riskli grup olarak kabul edilebilir (169-172).

Tablo 17: Erken gebelikte CMV seroloji yorumlaması

CMV antikorları	IgG avidite	Yorum	Öneri
IgM- ve IgG-	Uygulanmaz	<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyon yok veya çok erken enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyon riskini azaltmak için önleyici tedbirler için danışmanlık
IgM+ ve IgG-	Uygulanmaz	<ul style="list-style-type: none">• Diğer virüs, otoimmun hastalıklar veya lab. metodlarına bağlı olarak yalancı pozitif (%90) olabilir.	<ul style="list-style-type: none">• İki hafta içinde tekrar et
IgM+ ve IgG+	Düşük	<ul style="list-style-type: none">• Yeni enfeksiyon• Serokonversiyon primer enfeksiyon için tanısaldır.	<ul style="list-style-type: none">• Olası fetal enfeksiyon, sekeller, tanı yöntemleri ve tedavi için danışmanlık.
IgM+ ve IgG+	Yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Geçmiş veya rekürren enfeksiyon• Seri IgG titrelerinde belirgin artış (en az iki kat) reaktivasyon veya reenfeksiyonu gösterir.	<ul style="list-style-type: none">• Düşük fetal enfeksiyon riski olduğu fakat eğer fetüs enfekte ise olası sekeller için danışmanlık.
IgM- ve IgG+	Yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Geçmiş enfeksiyon• Seri IgG titrelerinde belirgin artış olmaması reaktivasyon veya reenfeksiyonu yokluğunu gösterir	<ul style="list-style-type: none">• Düşük fetal enfeksiyon riski ve sekeller için danışmanlık.• İleri testlere gerek yok
IgM- ve IgG+	Düşük	<ul style="list-style-type: none">• Belirsizdir	



Şekil 4: Gebelikte CMV enfeksiyonunun muhtemel sonuçları

PERİNATAL VE NEONATAL CMV ENFEKSİYONLARI

Konjenital sitomegalovirus (cCMV) enfeksiyonu gelişmiş ülkelerde en sık görülen konjenital enfeksiyondur. Literatürde bildirilen prevalans yaklaşık 61.000 canlı doğumdur (173). Doğumda klinik olarak saptanan CMV ile enfekte bebeklerin yaklaşık yarısı hayat boyu sürececek olan ağır bozukluklara adaydır.

Konjenital CMV enfeksiyonunun uzun dönem önemli etkileri bilinmesine rağmen, klinik pratikte prenatal tarama, fetus ve yenidoğanda tanı testleri ile tedavi kararında bilimsel kanıtlar ve kılavuzlar yetersizdir (173).

1.Konjenital CMV enfeksiyonu ve hastalığı tanımları

Konjenital CMV enfeksiyonunun klinik bulguları asemptomatik olgulardan ağır klinik belirtiler gösteren vakalara kadar geniş yelpaze göstermektedir. Bu durum tanı ve tedaviyi yönlendirdiği için cCMV kliniğinin sınıflaması önemlidir ve aşağıdaki şekilde sınıflanır.

Orta – ağır semptomatik cCMV hastalığı

Konjenital CMV enfeksiyonuna atfedilen çok sayıda bulgunun bir arada bulunması: trombositopeni, peteşi, hepatomegali, splenomegali, intrauterin büyüme kısıtlanması (IUBK), hepatit (transaminaz veya bilirubin yükselmesi).

VEYA

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu-mikrosefali, CMV MSS hastalığı ile uyumlu nörogörüntüleme anomalileri (orta/ağır ventrikülomegali, intraserebral kalsifikasyonlar, kistler, periventriküler ekojenite, beyaz cevher değişiklikleri, kortikal/serebral veya serebellar malformasyonlar/hipoplazi), hipokampal displazi, nöronal migrasyon anomalileri), yaşa göre anormal BOS ölçütleri, koryoretinit, sensorinöral işitme kaybı (SNİK) veya BOS'da CMV DNA'sının saptanması.

Hafif semptomatik cCMV hastalığı

Aşağıdaki geçici veya hafif cCMV enfeksiyonu bulgularından bir veya ikisi

- Hepatomegali, trombositopeni, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği

Bu bulgular daha ağır bulgularla üst üste binebilir, ama bu tanımlamada tek başına görülmeleri anlamlıdır.

Beraberinde SNİK (Sensörinöral İşitme Kaybı) olan asemptomatik cCMV enfeksiyonu

Konjenital CMV hastalığını düşündüren görünür hiçbir anormalliğin olmadığı sadece (21 desibel ve üzerinde) SNİK.

Asemptomatik cCMV enfeksiyonu

Konjenital CMV hastalığını düşündüren hiçbir anormallik olmaması ve işitmenin de normal olması.

Sensörinöral işitme kaybı (SNİK): CMV'nin en sık görülen sekeleridir. Semptomatik bebeklerin üçte biri ila yarısında saptanır. Doğumda saptanabildiği gibi olguların %18-30'unda geç zamanda da görülebilir. Bir sistematik özette bildirildiğine göre; SNİK, semptomatik cCMV'li çocukların %71'inde, asemptomatik CMV'lilerin ise %43'ünde saptanmaktadır. Semptomatik cCMV ile birlikte görülen işitme kaybı olguların %18-63'ünde, tutulan kulağın çok ağır etkilenmesi ile sonlanacak şekilde ilerleyicidir (174).

Konjenital CMV'nin göz bulguları:

Uzlaşi raporunun "CMV ve Göz Tutulumu" bölümüne bakınız.

Konjenital CMV enfeksiyonunun klinik bulguları, tedavisi ve prognozu **Tablo 18'**da verilmektedir.

Tablo 18: Konjenital CMV enfeksiyonunun klinik bulguları, tedavisi ve sonuçları

Konjenital Enfeksiyon		
Klinik	Tedavi	Sonuç
Doğumda vakaların %90'ı asemptomatiktir. Klinik ve laboratuvar bulguları: <ul style="list-style-type: none">• Peteşi/(palpable) purpura• Doğumda sarılık• Hepatosplenomegali• Peteşiyal kızarıklık• Gestasyon yaşına göre düşük doğum(SGA)• Trombositopeni• Mikrosefali• İntrakranial kalsifikasyon• Polimikrogirus• Ventrikulomegali• Sensorinöral işitme kaybı• Göz bulguları (koryoretinit, retinal kanama, optik atrofi, şaşılık, katarakt)• Nöbet• Anemi, Lökopeni• Trombositopeni• ALT/AST yüksekliği• Konjuge hiperbilirubinemi• Anormal BOS bulguları	Asemptomatik bebekte antiviral tedaviye gerek yoktur. Semptomatik enfeksiyonlar için gansiklovir veya valgansiklovir kullanılır.*	Mortalite oranı %4-8 arasındadır. Ağır fulminan hastalıkta mortalite oranı %30'a yükselir. Uzun dönem sekeller; işitme kaybı, serebral palsi, zekâ geriliği, görme kaybı, nöbettir.

*Konjenital ve ağır erken postnatal CMV enfeksiyonlarının tedavisinde, gansiklovir 6 mg/kg/doz intravenöz (İV) 12 saatte bir verilir. Valgansiklovir 16 mg/kg/doz 12 saatte bir oral yolla verilir. Her iki ilacın dozu renal yetmezlik durumunda ayarlanmalıdır. Bu dozlar gebelik yaşı 32 haftanın altında olanlarda çalışılmamıştır.

Tablo18 (173) nolu referanslardan uyarlanmıştır

Konjenital CMV'nin diğer bulguları:

Asit, miyokardit, kardiyomyopati, ventriküler trabekülasyonlar, enterokolit semptomatik yenidoğanlarda daha nadir görülen bulgulardır. Grave's hastalığı, diyabet insipit gibi endokrinopatiler, nefrotik sendrom gibi böbrek hastalıkları da semptomatik cCMV'li yenidoğanlarda bildirilmektedir, fakat CMV'nin bu durumların nedeni olduğu kesin değildir.

Konjenital CMV tanısı için test yapılması gereken klinik durumlar **Tablo 19**'da verilmiştir.

Tablo 19: Konjenital CMV tanısı için test yapılması gereken klinik durumlar

Fizik muayene

- Hepatosplenomegali
- Peteşi, purpura veya palpable purpura gibi döküntü
- Sarılık (uzamış veya konjuge)
- Mikrosefali (baş çevresi gebelik haftasına göre $< 2SD$)
- Simetrik SGA (gebelik haftasına göre $<2SD$)*

Nöroloji

- Nöbet (başka nedenle açıklanamayan)

Laboratuvar parametreler

- Transaminazlarda artış uzamış sarılıkla birlikte
- Konjuge hiperbilirubinemi
- Trombositopeni (nedeni açıklanamayan)
- Lökopeni ve anemi*

Beyin görüntüleme

- İntrakranial kalsifikasyon (sıklıkla periventriküler)
- İntrakranial ventrikülomegali (başka bir nedenle açıklanamayan)
- Periventriküler kistler, subependimal psödokistler, germinolitik kistler, beyaz cevher anomalileri, kortikal atrofi, migrasyon defektleri, serebellar hipoplazi, lentikulostriat vaskülopati*

Göz muayenesi

- Konjenital CMV ile uyumlu anormal bulgular (örn: koryoretinit)
- Konjenital katarakt

Yenidoğan işitme taramasından kalma

Annede seroloji

- Annede serokonversiyon kanıtı
- Annede bilinen CMV enfeksiyonu (gebelik başlangıcında IgG seropozitivitesi), özellikle eğer semptom varsa veya virolojik incelemede şüpheli CMV reaktivasyonu/reenfeksiyonu**
- Prematürite***
- Büyük çocuklarda yeni tanı sensörinöral işitme kaybı

*Test yapılmasına olgu bazında diğer klinik bulgularla birlikte karar verilmelidir

** Gebelikte virolojik sonuçları değerlendirebilecek uzman konsültasyonu gerekir

***Semptomatik CMV enfeksiyonu riski yüksek olan <28 hafta bebeklerde konjenital postnatal CMV enfeksiyonu ayırımı için bazal değerlendirme gereklidir.

Tablo 19 (175) nolu referanstan uyarlanmıştır

Neonatal Sitomegalovirus Taraması

SNİK cCMV enfeksiyonunun önemli bir bulgusudur. Dolayısı ile dünyada başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere ülkemizde de bütün yenidoğanlarda sensorinöral işitme taraması yaygın olarak uygulanmaktadır. Böylece hem hedefli-yani işitme kaybı saptanan yenidoğanlarda hem de tüm yenidoğanlarda (evrensel) CMV taraması da son yıllarda gündeme gelmiştir. Maliyet/etkinlik araştırmalarında hem evrensel hem de hedefli yenidoğan CMV taraması maliyet etkin bulunmakla birlikte daha ileri prospektif araştırmalar ve maliyet/etkinlik çalışmaları yenidoğanlarda evrensel veya hedefli CMV tarama konusunda son önerileri şekillendirecektir.

Konjenital CMV enfeksiyonu tanısı:

Yenidoğanda CMV enfeksiyonu tanısı; doğumdan sonraki ilk 21 gün içinde (olabildiğince erken) tükürük, idrar veya ikisinde "real-time" PZR ile konur (176). İdrarda CMV PZR testinin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %99'dur. Yenidoğanda CMV negatif tek idrar örneği enfeksiyonu dışlamak için yeterlidir. Bebeğin 21. günden sonra alınan idrarında CMV PZR pozitifliği doğum sonrası (doğum kanalından, anne sütünden, bakıcılardan vb.) bulaş olasılığından dolayı cCMV enfeksiyonu tanısında kullanılamaz. Tükürükte CMV PZR testi alternatif bir yöntemdir ve gerçekleştirilmesi kolaydır. Ancak, emzirilen yenidoğanlarda beslenmeden hemen önce örnek alınmalı ve yanlış pozitif sonuçlar bildirildiği için idrarla mutlaka doğrulanmalıdır. Yenidoğanın doğumdan hemen sonra Guthrie kartlarına alınan topuk kanında (dry blood spot: DBS) PZR testi yaşamın ilk 21 gününden sonra cCMV

enfeksiyonu tanısını koyabilmek için yani retrospektif tanı için yapılabilir. Meta-analizde duyarlılık %84 civarındadır ancak kullanılan laboratuvar tekniklerine ve test edilen popülasyona bağlı olarak oldukça değişkendir. Negatif bir DBS PZR, bu nedenle cCMV enfeksiyonu tanısını kesin olarak dışlamak için kullanılamaz. Doğumdan sonra üç haftadan daha geç dönemde tanısal testler cCMV enfeksiyonunu postnatal CMV enfeksiyonundan ayırt edemez.

Konjenital CMV enfeksiyonu tanısı kesinleştikten sonra yapılması önerilen incelemeler-testler

Virolojik cCMV tanısından sonra hastalığın yaygınlığını değerlendirmek ve prognoz ve tedaviyi tartışmaya yardımcı olacak ek testler gereklidir.

- I. Konjenital CMV tanısı kesinleşen her bebekte hastalığın bulgularına özgü testler:
 - Tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, konjuge bilirubin
 - Böbrek fonksiyon testleri (tedavi başlamadan önce)
 - Kranial ultrason (kUSG)
 - Odyolojik inceleme (Beyin sapı uyarılmış yanıtları gerekir. Otoakustik emisyon gibi testler cCMV'deki santral işitme kaybını saptamada yeterli değildir)
 - Oftalmolojik değerlendirme
- II. Manyetik rezonans (MR); eğer kUSG de ileri tetkik gerektiren bir bulgu varsa tercih edilmelidir. Yenidoğanlarda sedasyon gerektirmeden yapılabilir. Hem duyarlılığı yüksek hem de kranial tomografide (CT) olduğu gibi radyasyon maruziyeti yoktur. Klinik nörolojik bulgusu veya kUSG bulgusu olan bebekler ile CMV hastalığı kanıtı olan ve cCMV'li bebeklerde MR yapılmalıdır.
- III. Bazal değer olarak kanda CMV kantitatif PZR yapılmalıdır. CMV viremisinin olmamasının daha iyi uzun dönem sonuçlarla birlikte görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca cCMV hastalığı için hiçbir klinik bulgusu olmayan bebekleri değerlendirirken de kesin karar sağlar. Ancak kanda CMV PZR negatif olması cCMV enfeksiyonunu dışlamaz, aksine ağır cCMV hastalıklı bebeklerde bile kanda CMV olmadığı bildirilmiş, tanımlanmıştır.
- IV. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi: cCMV enfeksiyonlu bebeklerde rutin lomber ponksiyon önerilmemektedir.

Konjenital CMV ile enfekte yenidoğan için antiviral tedavi ve izlem önerisi: (Bakınız Tablo 18)

Kimi tedavi etmek gerekir?

- I. Günümüzde orta-ağır cCMV hastalığı olan tüm yenidoğanların nörolojik tutulum veya göz hastalığı veya SNİK olsun veya olmasın antiviral tedavi alması birçok otorite tarafından önerilmektedir. CMV'ye özgü antiviral ilaçların yenidoğanlarda kullanım endikasyonu bulunmamakla birlikte semptomu olan tüm yenidoğanlara geç başlangıçlı işitme kaybı riskini azaltmak ve nörolojik gelişimi iyileştirmek amacı ile tedavi verilmesi önerilmektedir. Yaşamın ilk ayında başlanan tedavi maksimum fayda sağlamaktadır. İşitme kaybı olsun ya da olmasın asemptomatik cCMV enfeksiyonu olan yenidoğanlara tedavi verilmesi konusunda bugün için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Antiviral tedaviye başlama kararı olgu bazında ve klinisyenin hastalığın ciddiyeti ve sekel risklerini değerlendirmesi neticesinde verilmelidir.
- II. Pnömoni, ağır ve persistan trombositopeni, hepatit, enterokolit ve aktif retinit gibi multisistem bulguları ile birlikte kantitatif PZR ile gösterilmiş CMV viremisi olan yenidoğanların antiviral tedaviden fayda görme olasılığı yüksektir. Viral yükte azalma neticesinde klinik durumda ve hedef organ hastalığında iyileşme beklenir. Ancak erken dönemde verilen bu tedavinin işitme kaybı ve nörogelişimsel anormallikler gibi uzun dönem sekeller üzerine etkisinin ve faydasının izlenmesi gerekir.
- III. Antiviral ajanın (intravenöz gansiklovir veya oral valgansiklovir) seçimi hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Viral sepsis benzeri sendrom, miyokardit, pnömoni, ciddi hepatit ve enterokolit, ağır ve refrakter trombositopeni, ağır retinit (ilave intraoküler antiviral tedavi ile birlikte) ve nörolojik hastalık, altta yatan primer immün yetmezlik durumlarında intravenöz gansiklovir tedavisi önerilir. Bu durumların dışında iyi görünümlü ve hafif semptomatik olgularda oral valgansiklovir ile tedaviye başlanabilir. Klinik olarak stabil olan ve oral tolere eden olgularda intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilebilir. Randomize bir klinik çalışmada; MSS tutulumu olan ya da olmayan semptomatik cCMV enfeksiyonu olan bebeklerde 6 haftalık İV gansiklovir tedavisi 6 ay oral valgansiklovir tedavisi ile karşılaştırılmış hastaların 24 aylık izleminde 6 ay oral valgansiklovir tedavisi alanların işitme ve nörogelişimsel skorları daha iyi bulunmuştur. İntravenöz gansiklovir dozu 6 mg/kg/doz 12 saatte birdir. Toksikite riski nedeni ile İV gansiklovirin 6 haftadan daha uzun kullanımı önerilmemektedir. Oral valgansiklovir tedavisi 6 ay sürdürülebilir. Oral valgansiklovir 16 mg/kg/doz günde iki kez verilir. Kan CMV PZR düzeyi ile tedaviye yanıt izlenir. PZR düzeyi düşmeyen olgularda antiviral dirençten şüphelenilmelidir. Hastalar tedavi süresince başlangıçta haftada bir ardından ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri izlenmelidir.

Uzun dönem izlem

Gelişimsel değerlendirme; ilk yaştan başlayarak izlem vaka bazında düşünülmelidir. Genel öneriler şu şekildedir (173,175,177);

- Düzenli genel fizik muayene
- Nörolojik muayene
- Her 3 ila 6 ayda bir işitme değerlendirmesi: Odyoloji testi ilk 3 yıl 6 ayda bir, ergenlik dönemine kadar (10-19 yaş) yılda bir yapılmalıdır.
- Oftalmolojik muayene: Tedavinin erken safhasında yapılmalı ve oftalmolog tarafından izlem aralığı belirlenmelidir. Her 3-6 ayda bir olabilir. Korioretinitli bebeklerde daha sık değerlendirme yapılması gerekir. (bkz: uzlaşma raporunun “CMV ve Göz Tutulumu” bölümü)
- Viremi seviyesi tam kan veya plazmada kantitatif CMV DNA PZR (CMV DNAemia) ile ölçülür.

Konjenital CMV enfeksiyonunu takiben uzun süreli sekeller işitme kaybı, zihinsel engelli olma, nöbetler, diş hastalıkları, görme bozukluğu ve palsidir. Sekeller doğumda semptomatik enfeksiyonlu bebeklerde sık görülür. Doğumda asemptomatik olan bebekler geç başlangıçlı işitme kaybı için risk altındadır, ancak diğer komplikasyonlar nadirdir.

Uzun süreli takip çalışmalarında, çoğu semptomatik cCMV tedavisinden sonra bildirilen geç sekeller ve oranları; işitme kaybı %50-58, zihinsel engellilik [IQ <70] %47-55, mikrosefali %37, şaşılık %25-30, diş hastalığı %27, nöbetler %23; kortikal görme bozukluğu %14-22, korioretinit %20, serebral palsy %13-27, yenidoğan döneminden sonra ölüm %1.7-5.8' dir (178-181).

Hastanın bilgilendirilmesi

Ebeveynlerin çocuklarının ihtiyaç duydukları hizmetleri almalarına yardımcı olunması gerekir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının, ebeveynlerin, normal görme ve işitme taraması ve konuşma, mesleki ve fizik tedavi gibi doğuştan CMV enfeksiyonu olan bir çocuğun ihtiyaç duyabileceği hizmetleri anlamalarına yardımcı olmada önemli rolleri vardır. İşitme kaybı olan çocuklar için, işitme cihazları gibi erken müdahaleler, iletişim ve dil becerilerinin güçlendirilmesine yardımcı olabilir. Bu alanlardaki gelişmeler olumlu sosyal etkileşimlere ve eğitimsel gelişime neden olabilir. Örnek aile bilgilendirme formuna (<https://www.cdc.gov/cmvi/index.html>) linkinden erişilebilir.

Önlemler

CMV, idrar, tükürük, kan, gözyaşı, semen ve anne sütü gibi vücut sıvılarıyla doğrudan temasla, cinsel yolla, organ ve kan nakli ile, doğum sırasında annenin genital salgılarına temasla bulaşabilir. Kreşlerde, aile üyelerinde ve küçük çocuklar arasında da yayılabilir (176).

CMV özellikle küçük çocukların tükürük ve idrarında yüksek miktarlarda bulunur. Küçük çocuklarla sık temas halinde olan kişiler CMV enfeksiyonu riski altında olabilir. CMV, bir çocuğun vücut sıvılarında enfekte olduktan sonra aylarca bulunabilir. Özellikle küçük çocukların vücut sıvılarıyla temas ettikten sonra düzenli el yıkama, CMV de dahil olmak üzere enfeksiyonların yayılmasını önlemek için yaygın olarak önerilir (176,182).

Küçük çocukların tükürük ve idrarlarıyla temastan kaçınmak CMV enfeksiyonu riskini azaltabilir. Çocukları öpmemek, onlarla yiyecek veya mutfak eşyalarını paylaşmamak ve çocuk bezlerini değiştirdikten sonra ellerini yıkamak CMV yakalanma riskini ortadan kaldırmaz, ancak bulaş riskini azaltabilir.

CMV-seropozitif olan annelerin emzirmesine karşı herhangi bir öneri yoktur. Ancak, <30 hafta gebelikte doğmuş ve anne sütünden CMV alan <1500g doğan bebekler, geç başlangıçlı bir sepsis benzeri sendrom geliştirme riski altında olabilir. Anne sütünün CMV bulaşma riskine karşı potansiyel yararları, CMV-seropozitif annelerin erken doğan bebeklerini emzirmeleri konusunda bir karar verirken göz önüne alınmalıdır. Anne sütünün dondurulması ve pastörize edilmesi, bulaşma riskini azaltabilir; ama donma bulaşma riskini ortadan kaldırmaz (176).

Aşılar hala araştırma ve geliştirme aşamasındadır. Primer CMV enfeksiyonu olan gebelerde CMV HIG kullanımı gibi umut verici koruyucu stratejilerde henüz olumlu sonuçlar alınamamıştır.

ÇOCUKLARDA CMV ENFEKSİYONLARI

Çocuklarda CMV enfeksiyonları asemptomatik enfeksiyondan hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara kadar değişen bir yelpazede farklı klinik şekillerde görülebilir (173). Bu rehberde çocuklarda CMV enfeksiyonları 3 ana başlık altında sınıflandırılmıştır.

ERKEN POSTNATAL ENFEKSİYONLAR

Erken postnatal enfeksiyon, doğum sırasında maternal servikovajinal sekresyonlarla temasla, doğum sonrası anne sütü ile veya kan transfüzyonu ile bulaşabilir. Yüksek düzeyde CMV IgG antikoru olan CMV seropozitif annelerden sütle CMV atılımı daha sık olup, CMV atılımı olan sütle beslenen bebeklerin %53'ünde enfeksiyon gelişebilir. Term bebeklerdeki erken postnatal enfeksiyonlar genellikle benign seyirli olup çoğunlukla asemptomatik bazen de hafif ve geçici bulgularla seyreder. Pretermelerde ise anne sütü ile erken postnatal enfeksiyon riski daha yüksektir. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1500 gr) ve primer immün yetmezliklerde (ağır kombine immün yetmezlik ve natural killer hücre aktivite bozukluğu) ve HIV enfekte bebeklerde ağır ve fatal enfeksiyonlar görülebilir. Pretermelerde klinik bulgular daha belirgin olup üç hafta ila 3-6 ay içinde ortaya çıkabilir (173). Erken postnatal CMV enfeksiyonunun klinik bulguları, tedavisi ve sonuçları **Tablo 20'**de özetlenmiştir.

Tablo 20: Erken postnatal CMV enfeksiyonunun klinik bulguları, tedavisi ve sonuçları

	Klinik	Tedavi	Sonuç
Termbebek	Genellikle asemptomatiktir. Klinik ve laboratuvar bulguları genellikle geçicidir: <ul style="list-style-type: none">• Ateş• Hepatosplenomegali• Hafif pnömoni• Anormal tam kan sayımı• Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Çoğu term ve asemptomatik preterm bebekte antiviral tedaviye gerek yoktur.	Kalıcı sekel yok.
Preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek	Enfeksiyon ağırdır ve hayatı tehdit edebilir. Klinik ve laboratuvar bulguları: <ul style="list-style-type: none">• Sepsis benzeri tablo• Hepatosplenomegali• Pnömoni• Hepatit• NEK• Anormal tam kan sayımı	Ağır semptomatik enfeksiyon geçiren preterm bebekte gansiklovir veya valgansiklovir kullanılır.*	Semptomatik enfeksiyonda mortalite %5-10 arası. İşitme kaybı, serebral palsy veya diğer nörogelişimsel gerilikte artış görülmemiş ancak uzun dönem sonuçlar net gösterilememiştir.

NEK: nekrotizan enterokolit;

*Konjenital ve ağır erken postnatal CMV enfeksiyonlarının tedavisinde, gansiklovir 6 mg/kg/doz intravenöz (İV) 12 saatte bir verilir. Valgansiklovir 16 mg/kg/doz 12 saatte bir oral yolla verilir. Her iki ilacın dozu renal yetmezlik durumunda ayarlanmalıdır. Bu dozlar gebelik yaşı 32 haftanın altında olanlarda çalışılmamıştır.

Tablo 20 (173) nolu referanslardan uyarlanmıştır

İMMÜNKOMPETAN ÇOCUKLARDA CMV ENFEKSİYONLARI

Konjenital, perinatal veya erken postnatal olarak enfekte olmayan çocuklar ilerleyen yaşlarda virüsle enfekte olabilirler. Hastalığın klinik bulguları hastanın yaşına ve immün durumuna göre değişebilir. İmmünkompetan çocuk ve adolesanlarda CMV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir. Hastalığın genellikle kendi kendini sınırlaması nedeni ile tedavi çoğunlukla endike değildir. İmmün kompetan çocuk ve adolesanlarda CMV enfeksiyonunun klinik bulguları, tedavisi ve sonuçları **Tablo 21**'de özetlenmiştir.

Tablo 21: İmmün kompetan çocuk ve adolesanlarda CMV enfeksiyonunun klinik bulguları, tedavisi ve sonuçları

Klinik	Tedavi	Sonuç
Genellikle asemptomatiktir. Klinik ve laboratuvar bulguları: <ul style="list-style-type: none">• Ateş• Yorgunluk• Farenjit• Mononükleoz benzeri tablo• Adenopati• Hepatit• Karın ağrısı• İshal• Artralji• Döküntü• Lenfositoz/lenfopeni• Trombositopeni• Anormal karaciğer fonksiyon testleri• Negatif monospot test	Antiviral tedavi genellikle endike değildir. Hidrasyon ve ateş kontrolü ile destek tedavi verilir.	Kalıcı sekel yok.

Tablo 21 (173) nolu referanslardan uyarlanmıştır

İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA CMV ENFEKSİYONLARI

İmmün yetmezlikli çocuklarda CMV enfeksiyonları immün kompetan çocuklardan daha sık görülmekte olup bu çocuklar ağır CMV hastalığı için risk altındadırlar (173). Son yıllarda immünsüpresif hasta popülasyonundaki artışa paralel olarak bu hastalarda CMV enfeksiyonu yükü de giderek artmaktadır. CMV bu hastalarda belirgin morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Enfeksiyon; endojen virüsün reaktivasyonu veya enfekte organın nakli, kan transfüzyonu ve enfekte bireylerle direkt temas yolu ile ortaya çıkabilir. CMV seropozitif vericiden CMV seronegatif alıcıya solid organ nakli yapılması, primer ya da edinsel immün yetmezlikler, T hücre ve NK hücre aktivitesinin baskılanması durumunda CMV hastalığı riski yüksektir. Malign neoplazmi olan hastalarda CMV enfeksiyonu riski solid organ ve kemik iliği nakil alıcıları kadar yüksek değildir (173). (Bakınız Tablo 22)

Tablo 22: İmmün yetmezliği olan çocuk ve adolesanlarda CMV enfeksiyonunun klinik bulguları, tedavisi ve sonuçları

Klinik	Tedavi	Sonuç
Enfeksiyon ağır ve hayati tehdit edici olabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları: <ul style="list-style-type: none">• Ateş• Halsizlik• Lökopeni• Hepatit• Pnömoni• Kolit• Doku reddi (nakil olan hastalarda)• Myokardit• Retinit• Ensefalit/ensefalopati (özellikle HIV pozitif hastalarda)	Gansiklovir veya valgansiklovir *	Altta yatan hastalığa göre değişmekle beraber morbidite ve mortalite için yüksek risk vardır.

* İmmün yetmezliği olan çocuklarda CMV enfeksiyon tedavisinde gansiklovir indüksiyon dozu 5 mg/kg/doz İV 12 saatte bir klinik ve virolojik yanıtı bağılı olarak 2-3 hafta verilir. İdame dozu yüksek riskli hastalarda önerilir (kemik iliği alıcıları, AIDS olan hastalar, uzun süre immünsupresif tedavi alan hastalar). İdame tedavi 5 mg/kg/doz İV gansiklovir günde tek doz gün aşırı veya haftada 5 gün verilir. Valgansiklovir 15 mg/kg/doz her 12 saatte bir oral yolla kullanılır. Oral tedaviyi tolere edebilen hastalarda idame tedavi için kullanılır. Her iki tedavi dozu renal yetmezlik durumunda ayarlanmalıdır.

Tablo 22 (173) nolu referanslardan uyarlanmıştır

Aktif enfeksiyon organ ve kemik iliği nakil alıcılarında sıklıkla nakil sonrası 4-12 hafta içinde ortaya çıkar. Nadiren CMV retiniti yıllar sonra görülebilir. Primer, reaktivasyon ya da rekürren enfeksiyonlar görülebileceği gibi primer enfeksiyonlar genellikle daha ağır ve fatal seyirlidir. Primer enfeksiyon, CMV seropozitif vericiden CMV seronegatif alıcıya organ ve kan ürünleri nakli sonucunda gelişir. Transplantasyon öncesi CMV seropozitif olan alıcılarda kendi endojen CMV suşlarının reaktivasyonu olabilir. Bu hastalarda ilaveten verici organın CMV suşları ile süperenfeksiyonlar gelişebilir. Siklofosamid ve azotiyopurin gibi sitotoksik ilaçlar steroidlerle birlikte latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonunu ve antilenfosit globülinler CMV enfeksiyonu morbiditesini artırırlar. Rejeksiyon tedavisinde kullanılan OKT3

de primer CMV enfeksiyonunun diseminasyon riskini artırır.

En sık görülen klinik bulgular ateş, halsizlik ve lökopenidir. Böbrek nakli yapılan çocuklarda transplante organ reddi, karaciğer nakli yapılanlarda hepatit ve kolit, akciğer ve kemik iliği nakli yapılanlarda interstisyel pnömoni, kalp nakli yapılanlarda miyokardit görülebilir. HIV ile enfekte çocuklarda retinit, ensefalopati ve ensefalit gelişebilir.

İmmünsüpresif hastalarda ağır CMV hastalığı geliştiğinde CMV'ye özgü antiviral tedavi başlanmalıdır. Ağır hastalarda CMV hastalığının tedavisinde ilk seçenek olan İV gansiklovir, doz başına 5 mg/kg; günde 2 doz şeklinde verilmelidir. Gansiklovir immün yetersizliği bulunan bireylerdeki yaşamı ve görmeyi tehdit eden CMV hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde ve organ nakli hastalarında CMV hastalığının önlenmesinde endikedir. Bazı otörlere göre büyük çocuklarda ve adölesanlarda toplam tedavinin sonuna doğru oral valgansiklovir tedavisine geçilebileceği bildirilmektedir. Valgansiklovir AIDS hastalarındaki CMV retiniti tedavisinde ve solid organ transplantasyonu hastalarında CMV hastalığının önlenmesinde endikedir. Valgansiklovir ayrıca 4 ay ve üzeri pediatrik böbrek nakil alıcılarında ve bir ay ve üzeri kalp nakli alıcılarında CMV hastalığının önlenmesinde endikedir. Ülkemizde valgansiklovirin sadece tablet formu olup oral solüsyon formu bulunmamaktadır. Tedavi süresi konağın immünitesi ve hastalığın ciddiyetine göre değişebilmekte olup genellikle 14-21 gündür. Her iki ilaç ayrıca CMV antijenemisi veya viremisi olan immünsüprese bireylerin preemtif tedavisinde kullanılmaktadır.

KAN TRANSFÜZYONU ve CMV

Giriş

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu yolu ile CMV bulaşı özellikle immünkompromize CMV-seronegatif hastalar için önemini halen korumaktadır (183). Transfüzyon-ilişkili CMV (Tİ-CMV), ilk olarak 1966 yılında Kääriäinen ve arkadaşları tarafından kardiyak cerrahi uygulanan bir hastada tam kan transfüzyonunu takiben gelişen mononükleozis-benzeri sendrom kliniğinin ortaya çıkması sonucu tanımlanmıştır. 1990'lı yıllardan itibaren lökoredüksiyon ve kan bileşenlerinin seronegatif bağışçılardan elde edilmesi ile beraber özellikle riskli grupta yer alan hastalar için Tİ-CMV riski giderek azalmıştır (184).

Tİ-CMV için Riskli Hasta Grupları:

Farklı birçok hastalık grubunda yer alan kişiler Tİ-CMV'ye duyarlı olup CMV hastalığı geçirme potansiyeline sahiptirler. Bu hastaların birçoğu seronegatif ve immünkompromize olmakla birlikte Tİ-CMV gelişme riski hasta grupları arasında farklılık göstermektedir. Öyle ki, farklı merkezlerde aynı hastalık grubunda yer alan hastalarda bile değişik klinik sonuçların görülmesi Tİ-CMV gelişebilmesi için bağışçı ve hasta düzeyinde farklı ve karmaşık faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, her bir CMV seropozitif (ve/veya CMV seronegatif ya da lökoredükte) bileşenin transfüzyonu başına ortaya çıkan CMV bulaş riski de her zaman aynı olmamaktadır. Bununla birlikte transfüze edilen bağışçı lenfositleri alıcıda ne kadar uzun süre hayatta kalırsa CMV reaktivasyon riskinin de o kadar arttığı bilinmektedir. İmmünokompetan kişilerde bu süre 1-2 gün ile sınırlıyken fetüsler, yenidoğanlar ve bağışçı spesifik (HLA-uyumlu) renal transplantasyon adaylarında lenfositlerin daha uzun süreler canlılığını koruyabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, transfüzyon öncesi seropozitif olan hastalara seronegatif kan bileşeni vermek Tİ-CMV gelişimini engellemez. Çünkü bu hastaların çoğunda allojenik transfüzyonun etkisiyle kendi mononükleer hücrelerinde latent fazda olan CMV'ler reaktivasyona uğrayabilmektedir (185).

Risk grubunda yer alan hastalar şu şekilde sınıflandırılabilir (186,187);

- CMV serolojik profiline bakılmaksızın, gebelik esnasında (doğum işlemi hariç) elektif transfüzyon ihtiyacı duyulan kadınlar
- Beklenen doğum tarihinden itibaren 28 gün sonrasına kadarki dönemde yenidoğan hastalar (Örneğin, bir infantın beklenen doğum tarihinin üzerinden 4 hafta geçtiyse CMV-negatif bileşen gereksinimi ortadan kalkar)
- İnrauterin transfüzyon alıcıları

- Granülosit konsantresi transfüzyonu yapılacak CMV seronegatif hastalar
- CMV seronegatif Ağır Kombine İmmün Yetmezliği (AKİY) olan hastalar

Yukarıda sayılan hasta grupları için özellikle “CMV seronegatif” kan bileşeni temin edilmesi önerilmekle beraber acil durumlarda sadece lökoredükte edilmiş bileşenler de transfüze edilebilir.

- Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) alıcıları: CMV rekürrensi ve Tİ-CMV için en yüksek risk taşıyan alıcılar, bağışçının serolojik profiline bakılmaksızın CMV-seropozitif olan hastalardır.
- Solid organ transplantasyon alıcıları: Bu gruptaki hastalarda CMV hastalığı gelişme riski transplante edilecek organa göre değişmektedir. En düşük risk böbrek transplantasyonu alıcıları (%8-32), en yüksek risk ise karaciğer ve kalp-akciğer transplantasyonu yapılacak hastalar için geçerlidir. CMV serolojisiyle ilgili olarak ise en riskli grup seropozitif bağışçıdan transplantasyon yapılacak seronegatif hastalardır.
- Hematoloji ve onkoloji hastaları
- HIV ve diğer immün yetersizliği olan hastalar

Tİ-CMV için risk grubunda yer alan hastalar:	
<ul style="list-style-type: none"> • Gebeler • Intrauterin transfüzyon alıcıları • Granülosit konsantresi transfüzyonu 	<ul style="list-style-type: none"> • HKHT ve solid organ transplantasyon alıcıları • Hematoloji ve onkoloji hastaları • HIV ve diğer immün yetmezlikler • AKİY’li hastalar

Bu hastalar için sadece lökoredükte bileşenlerin kullanılması yeterlidir.

CMV ve Kan Bileşenleri

Hücreli içerikli tüm kan bileşenleri (tam kan; eritrosit, trombosit ve granülosit konsantreleri) ile Tİ-CMV gelişebilmektedir. İçerisinde çok az sayıda beyaz küre kalmış

olması ve seropozitif bağışçılardaki CMV antikörlerin pasif olarak hastaya geçerek bu kişiyi Tİ-CMV riskinden koruması nedeniyle taze donmuş plazma ve kriyopresipitat konsantrelerinin bulaşta rolünün olmadığı düşünülmektedir. Depolama süresi, Tİ-CMV gelişimi için önemli faktörlerden biridir. Süre uzadıkça, bileşen içeriğindeki beyaz küre sayısı sitolize bağlı olarak

Tİ-CMV için riskli kan bileşenleri:

- I. Tam kan
- II. Eritrosit konsantresi
- III. Trombosit konsantresi
- IV. Granülosit konsantresi

azalmakta ancak latent CMV enfeksiyonun en sık kaynağı olarak görülen lenfosit sayısı rölatif olarak artmaktadır. Bununla birlikte eğer CMV, lenfosit yerine monosit ve granülosit hücrelerinde bulunuyorsa depolama süresinin uzamasıyla birlikte bu hücrelerin intakt kalmamasına bağlı olarak enfeksiyon gelişme riskinin azalması beklenir. Beyaz küre içeren hücrel kan bileşenlerinin saklanması esnasında ortama salınan pro-inflamatuvar sitokinler de hücrel differensiasyonu ve viral replikasyonu indükleyerek Tİ-CMV riskinin artmasına neden olur. Ayrıca, çok sayıda kan bileşenin transfüzyonuna bağlı olarak bağışçıya ait sağ kalan lenfosit sayısının rölatif olarak artması da enfeksiyon riskini yükselten bir diğer etkidir (185).

Tİ-CMV Riskini Düşürmek için Kullanılan Yöntemler

Lökosit sayısının azaltılması (Lökoredüksiyon):

Yetmişli yılların ortalarından itibaren tam kanın lökosit filtrasyonu ile Tİ-CMV riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir. Günümüzde kullanılan lökosit filtreleri, lökosit sayısında 4 \log_{10} 'a kadar bir azalma sağlamaktadır. Bu filtreler sayesinde bir ünite kan bileşeninde 1×10^6 'den daha az sayıda lökosit kalmaktadır. Aferez ya da filtrasyon yoluyla lökoredüksiyon yapıldığında bileşenlerin %99,9'unda 500 genome-equivalents/mL (GE/mL)'den daha az miktarda CMV DNA kalmaktadır. Filtrasyon yolu ile lökoredüksiyon sonrası periferik mononükleer hücrelerdeki latent CMV'lerin kopya sayısında 2-3 \log_{10} 'luk bir azalma sağlanır ancak hücrel içerikli kan bileşenlerinden CMV tamamen temizlenemez. Sonuç olarak lökoredüksiyon işlemi ile Tİ-CMV gelişme riskinde %92 oranında azalma sağlanmaktadır (183).

Lökoredüksiyon işlemi "CMV güvenli" (lökoredükte ve/veya CMV-seronegatif) kan bileşenine ulaşmada tek kaynak olarak kabul edildiğinde seronegatif bağışçı arama yoluna gidilmediği için stok yönetimi açısından hem kan merkezlerinin hem de tedarikçilerin işi büyük oranda kolaylaşmaktadır. Ayrıca, serolojik testler ve seronegatif bileşenlerin ihtiyaç duyulan merkezlere yönlendirilmesine bağlı oluşabilecek ilave masrafların da önüne geçilmiş olmaktadır. Lökoferez işlemi, Tİ-CMV riskinin azaltılmasının ötesinde ek transfüzyon güvenliği de sağlamaktadır. Örneğin, filtrasyon işlemiyle transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (Transfusion-related acute lung injury-TRALI) gelişiminde rol oynayan bağışçıya ait HLA antikorların geçişi de önemli ölçüde engellenmiş olur. Lököfiltrasyon işleminin dezavantajı olarak değerlendirilebilecek hususlar ise filtrasyon işleminde teknik nedenlerle başarısız olunması ve hücrelerden bağımsız olarak plazmada serbest olarak dolaşan CMV'lere bağlı bulaşın bu yöntemle önlenememesidir (186,188).

Ülkemizde hücre sel içerikli (eritrosit ve trombosit konsantreleri) kan bileşenlerine rutin olarak filtrasyonu işlemiyle lökoredüksiyon uygulanmaktadır. Tİ-CMV riskini azaltabilmek için bu yöntem alternatif ya da ilave olarak kullanılabilir yöntemler ise şunlardır;

I. Ig G seronegatif bağışçılardan kan bileşeni elde edilmesi:

İlk olarak 1971 yılında exchange transfüzyon yapılan infantlarda seronegatif bağışçılardan kan alımının Tİ-CMV'yi önleyebildiği gösterilmiştir. Bu yöntem, 1980 ve 90'lı yıllarda özellikle riskli hastalarda Tİ-CMV'nin önlenmesi için standart yöntem olarak kabul edilmiş ve uygulanmıştır (183).

Özellikle latent ya da geç dönem primer enfeksiyonu olan bağışçılardan alınan kanların transfüzyonuna bağlı olarak gelişebilecek Tİ-CMV'nin önlenmesi için CMV-seronegatif bileşenlerin kullanılması daha uygun görülmektedir. Ancak pencere döneminde bulunan yani henüz antikor yanıtı geliştirmemiş bağışçıların tespitinde bu yöntem yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, özellikle CMV seroprevalansının ülkemiz gibi yüksek olduğu yerlerde bu yöntemin uygulanması hem ilave maliyet yaratmakta hem de yeterli seronegatif bağışçı havuzu oluşturma konusunda sıkıntılar yaşanmasına yol açmaktadır. Bu yöntemin diğer dezavantajları, latent enfeksiyon geçiren kan bağışçılarında CMV antikorları kaybolmuş olsa bile (seroreversiyon) lökositler aracılığı ile bulaşın gerçekleşebilmesi (özellikle lökoredüksiyon yapılmayan bileşenlerde) ve ticari test kitlerinde kullanılan CMV AD169 suşundan elde edilen viral lizatlardaki delesyonlar nedeniyle klinik suşların yakalanamama ihtimalidir (183,188).

II. Uzun dönemdir seropozitif olan bağışçılardan kan bileşeni elde edilmesi:

Lökoredüksiyon işlemi ile latent enfekte lökosit hücrelerinin çoğu uzaklaştırılıyor olsa da plazmadaki serbest virüs konsantrasyonu azalmamaktadır. Dolayısıyla primer enfeksiyonun hem pencere hem de serokonversiyon öncesi döneminde plazma da CMV DNA sıklıkla tespit edilebilmektedir. Seropozitifliğinin üzerinden uzun süre (1 yıl) geçmiş olanlar, hem plazmalarında bulunan serbest virüse bağlı bulaş riskinin azalması hem de düşük konsantrasyondaki CMV'yi nötralize edebilecek gB gibi membran proteinlerine karşı oluşmuş antikorların hastaya aktarılabilmesi nedeni ile son dönemde alternatif bir bağışçı grubu olarak tanımlanmışlardır (183).

CMV-DNA negatif bağışçılardan kan bileşeni elde edilmesi:

Yüksek riskli hastaların %1-3'ünde muhtemelen pencere döneminde bulunan bağışçılardan alınan kanın transfüzyonuna bağlı olarak "breakthrough Tİ-CMV" gelişebilmektedir. Bu riskin kaynağı büyük oranda lökoredüksiyon sonrası bileşenin içerisinde

kalan rezidü beyaz küre hücreler ile lökosit hücreleriyle ilişkili olmadığı bilinen primer ya da latent enfeksiyonun reaktivasyonu esnasında tespit edilen ve plazmadaki CMV DNA'sı ile

Tİ-CMV Riskini Düşürmek için Kullanılan Yöntemler:

Lökoredüksiyon

Ig G seronegatif bağışçılardan kan temini

CMV-DNA negatif bağışçılardan kan temini

ilintili olan enfeksiyöz virionlardır (189). Bu kısa dönem (6 ila 8 hafta) içerisinde bulunan bağışçılardan kaynaklı riski azaltabilmek için NAT testi uygulanmaktadır.

CMV DNA NAT'ın "CMV-güvenli" bileşen elde etme konusunda lökoredüksiyon kadar etkili olduğuna ya da Tİ-CMV gelişme riskini lökoredüksiyona ilave olarak azalttığına dair bilimsel veri bulunmamaktadır. Bununla beraber, NAT çalışılacaksa bu işlemin lökosit filtrasyonundan sonra yapılmasının daha uygun olacağı önerilmektedir (190).

Diğer Yöntemler:

- I. Ig M seronegatif bağışçılardan kan bileşeni elde edilmesi
- II. Patojen inaktivasyonu
- III. Kan bağışçılarında CMV izolasyonu

Sonuç:

Tİ-CMV'nin önlenmesi konusunda birçok ülkede lökosit filtrasyon işlemi standart olarak kabul edilip uygulanmaktadır. Bununla beraber bazı ülkelerde ya da merkezlerde filtrasyon işleminin yanında ya da onun yerine CMV-seronegatif kan bileşenleri de kullanılabilir. CMV-seronegatif bileşenlerin kullanıldığı hasta grupları da ülkeler/merkezler arası farklılıklar gösterebilmektedir. Ülkemiz açısından değerlendirme yapıldığında, çok yüksek orandaki CMV-seropozitivitesi nedeniyle Tİ-CMV'nin önlenmesinde serolojik yöntemlerin yerinin sınırlı olduğu görülmektedir. Bu sayede, kan bileşenlerine filtrasyon yöntemi ile lökoredüksiyon yapılmasının gerekliliği de ortaya çıkmaktadır. Tİ-CMV riskini azaltmaya yönelik olarak kullanılan yöntemler **Tablo 23**'de sunulmuştur.

Tablo 23: Tİ-CMV riskini azaltmaya yönelik olarak kullanılan yöntemler

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları	Kanıt durumu
Lökoredüksiyon	<ul style="list-style-type: none"> Dünya genelinde yaygın kullanım alanı Enfekte beyaz hücre sayısını 4 log₁₀'a kadar düşürülmesi Diğer yararlı etkileri (transfüzyon reaksiyonu riskinin azaltılması, HLA immünizasyonu ile mücadele gibi) 	<ul style="list-style-type: none"> Serbest CMV bulaşı üzerine etkisinin olmaması (özellikle primer, nadiren reaktivasyona bağlı) Rezidü CMV-enfekte beyaz kan hücresinin kalması Teknik hatalar sonucu bireysel bulaş riskinin artması 	<ul style="list-style-type: none"> Klinik başarısı kanıtlanmış, Meta-analiz sonuçlarına göre risk %92 azalmış
CMV-seronegatif kan bileşenleri	<ul style="list-style-type: none"> Latent enfekte beyaz kan hücreleri ile bulaşın önlenmesi CMV enfeksiyonun erken seropozitif dönemde yapılan bağışların engellenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Bağışçı havuzunun daralması (özellikle seroprevelansın yüksek olduğu yerlerde) İlave test maliyeti Pencere dönemindeki kişilerden bağış alınması Bileşenlerin nötrolizan antikor içermemesi 	<ul style="list-style-type: none"> Klinik başarısı kanıtlanmış, Meta-analiz sonuçlarına göre risk %93 azalmış
Lökoredüksiyon ve CMV-seronegatif kan bileşenleri	<ul style="list-style-type: none"> İki valide yöntemin birlikte kullanılması sonucu artmış etkinlik Çok düşük konsantrasyondaki latent enfekte beyaz hücrelerin dahi geçişinin engellenebilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Bağışçı havuzunun daralması İlave test maliyeti Pencere dönemindeki kişilerden bağış alınması Bileşenlerin nötrolizan antikor içermemesi 	<ul style="list-style-type: none"> Klinik kanıt düzeyi düşük Küçük ölçekli iki çalışmada tek başına lökoredüksiyona göre ilave katkısı yok

Lökoredüksiyon ve CMV-Ig M seronegatif kan bileşenleri

- Enfekte beyaz hücre sayısını $4 \log_{10}$ 'a kadar düşürülmesi
- Primer enfeksiyon ya da reaktivasyon olan kişilerden bağış alınmaması
- Yüksek seroprevelanslı yerlerde Ig G-seronegatif kan bileşeni elde etmeye alternatif
- Ig G seronegatif lökoredükte bileşen kullanımından daha az efektif
- Bağışçı havuzunda kısmen daralma
- İlave test maliyeti
- Klinik çalışma yok

Uzun dönem CMV-seropozitif bağışçılardan lökoredükte kan bileşenleri

- Primer enfeksiyonu olan bağışçılardan kan alımının engellenmesi
- Kan bileşenlerin tümünün ya da çoğunun nötrolizan antikor içermesi
- Seronegatif kan bileşenlerine kıyasla daha az antikor testi yapılması
- Bağışçı havuzunda kısmen daralma (özellikle düşük seroprevelanslı yerlerde)
- İlave test maliyeti
- Residü CMV-enfekte beyaz kan hücresinin kalması
- Teknik hatalar sonucu bireysel bulaş riskinin artması
- Klinik çalışma yok

CMV NAT-negatif, lökoredükte kan bileşenleri

- Serbest CMV bulaşının önlenmesi
- Bağışçı havuzunda sınırlı daralma
- İlave test maliyeti
- Residü CMV-enfekte beyaz kan hücresinin kalması
- Teknik hatalar sonucu bireysel bulaş riskinin
- Klinik çalışma yok

artması

- Test etkinliğinin ve harcamalarının tamamen havuzlamaya ve cut-off değerlerine bağlı olması

Patojen inaktivasyonu

- Tİ-CMV ve diğer birçok enfeksiyonun önlenmesi
 - İlave masraf
 - Eritrosit konsantreleri için valide yöntemin olmaması
 - Klinik çalışma yok
-

KAYNAKLAR

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
2. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. Snyderman DR, editor. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87–91.
3. Crumpacker CS. Cytomegalovirus (CMV). *Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis. Content Repository Only!*; 2015;1738-1753.e4.
4. Society BT. Guidelines for the prevention and management of cytomegalovirus disease after solid organ transplantation. *Br Transplant Soc*. 2015;(July). https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/14_BTS_CMV_3RDE-1.pdf (Erişim tarihi: 02.09.2019)
5. 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;33(9):e13512.
6. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20:202-13.
7. Alacam R. A study on the prevalence of cytomegalovirus complement-fixing antibodies in the Turkish population. *Mikrobiyol Bul*. 1980;14:47-52.
8. Ataman S, Colak D, Günseren F, Senol Y, Colak T, Aktekin MR, Gültekin M. Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2007;41:545-55.
9. Satılmış A, Gura 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.
10. Uysal A, Taner CE, Cüce M, Atalay S, Göl B, Köse S, Uysal F. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(3):605-8.
11. 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.
12. Fishman JA. Overview: cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 (Suppl 3):1-8; quiz 8.
13. Razonable RR, Pang XL. Clinical Utility of Viral Load in Management of Cytomegalovirus Infection after Solid Organ Transplantation. *Clinical Microbiology Reviews* 2013;26:703-727.
14. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation: A Review. *Infect Chemother*. 2013;45(3):260-271.
15. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1):86-102.
16. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Britto MMM. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus (CMV) infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis* 2009;49:522-8.

17. Eres-Sarıtaş Z. Yenidoğanlarda konjenital cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu görülme sıklığının araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. 2013, Antalya.
18. Sahiner F, Cekmez F, Cetinkaya M, Kaya G, Kalayci T, Gunes O, Sener K, Yapar M, Tunc T, Ecemis T, Cekmez Y, Kubar A. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(7):465-71.
19. Zeytinoğlu A, Terek D, Arslan A, Erensoy S, Altun Köroğlu Ö, Bozdemir T, Yalaz M, Ergör SN, Öğüt MF, Kültürsay N. Investigation of congenital CMV infection with the presence of CMV DNA in saliva samples of new born babies. *Mikrobiyol Bul*. 2019;53(1):53-60.
20. Bilavsky E, Watad S, Levy I, Linder N, Pardo J, Ben-Zvi H, Attias J, Amir J. Positive IgM in Congenital CMV Infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(4):371-375.
21. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1793-7.
22. Delforge ML, Desomberg L, Montesinos I. Evaluation of the new LIAISON CMV IgG, IgM and IgG Avidity II assays. *J Clin Virol*. 2015;72:42-45.
23. Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. *J Clin Microbiol*. 2009;47(6):1695-1699.
24. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int*. 1999;41(5):506-509.
25. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ et al. Management of CMV Infection in Solid Organ Transplant Recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev(Orlando)*. 2016;30(3):119-143.
26. Pillay D, Ali AA, Liu SF, et al. The Prognostic Significance of Positive CMV Cultures During Surveillance of Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 1993;56(1):103-108.
27. Kotton CN, Kumar D, Calliende AM et al. Updated international consensus guidelines on the management of CMV in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-360.
28. Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion acquired CMV infection in seronegative solid organ transplant recipients receiving non-WBC reduced blood components not screened for CMV antibody (1984-1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion*. 2002;42(4):396-402.
29. Lisboa LF, Asberg A, Kumar D, et al. The clinical utility of whole blood versus plasma CMV viral load assays for monitoring therapeutic response. *Transplantation*. 2011;91:231-236.
30. Fryer JF, Heath AB, Minor PD; Collaborative Study Group. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for human CMV(HCMV) for nucleic acid amplification (NAT) technology. *Biologicals*. 2016;44(4):242-251.
31. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard For CMV DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin Infect Dis*. 2016;63:583-589.
32. Hayden RT, Sun Y, Tang L et al. Progress in Quantitative Viral Load Testing: Variability and Impact of the WHO Quantitative International Standards. *J Clin Microbiol*. 2017;55:423-430.

33. Hayden RT, Yan X, Wick MT, et al. Factors contributing to variability of quantitative viral PCR results in proficiency testing samples: a multivariate analysis. *J Clin Microbiol.* 2012;50:337-345.
34. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of CMV viral load assays. *Am J Transplant.* 2009;9:258-268.
35. Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky BA, et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. *Clin Infect Dis.* 2013;56:367-373.
36. Lilleri D, Lazzarotto T, Ghisetti V, et al. Multicenter quality control study for human cytomegalovirus DNAemia quantification. *New Microbiol.* 2009;32:245-253.
37. Abbate I, Piralla A, Calvario A, et al. Nation-wide measure of variability in HCMV, EBV and BKV DNA quantification among centers involved in monitoring transplanted patients. *J Clin Virol.* 2016;82:76-83.
38. Kır O, Zeytinoğlu A, Arda B, Yılmaz M, Aşçı G, Töz H. Impact of Prophylaxis vs Pre-emptive Approach for Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2017;49(3):537-540.
39. Caskurlu H, Karadag FY, Arslan F, Cag Y, Vahaboglu H. Comparison of universal prophylaxis and preemptive approach for cytomegalovirus associated outcome measures in renal transplant patients: A meta-analysis of available data. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13016.
40. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of CMV disease after renal transplantation. International Valacyclovir CMV Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Eng J Med.* 1999;340(19):1462-1470.
41. Reischig T, Kacer M, Jindra P, et al. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of CMV in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(2):294-304.
42. Xin W, Hui Y, Xiaodong Z, et al. Effectiveness of Valganciclovir 900mg versus 450 mg for Cytomegalovirus Prophylaxis in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2017;20:168-183.
43. Chamberlain CE, Penzak SR, Alfaro RM, et al. Pharmacokinetics of low and maintenance dose valganciclovir in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8:1297-1302.
44. Martin-Gandul C, Perez-Romero P, Sanchez M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol.* 2013;56:13-18.
45. Asberg A, Humar A, Jardine AG, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:1205-1213.
46. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, et al. Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1881-1888.
47. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, et al. Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal CMV disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:157-161.
48. Humar A. What's new and hot in clinical organ transplantation: report from American Transplant Congress 2012. *Am J Transplant* 2013;13(2):281-285.
49. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J*

- Transplant. 2013;13(4):93-106.
50. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:689-712.
 51. Macesic N, Langsford D, Nicholls K, et al. Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient. *Am J Transplant.* 2015;15:827-832.
 52. Papadopoulou A, Gerdemann U, Katari UL, et al. Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Sci Transl Med.* 2014;6(242):242ra83.
 53. Brestrich G, Zwinger S, Fischer A, et al. Adoptive T-cell therapy of a lung transplanted patient with severe CMV disease and resistance to antiviral therapy. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1679-84.
 54. Nashan B, Gaston R, Emery V, et al. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93(11):1075-1085.
 55. Avery RK, Mossad SB, Poggio E, et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation.* 2010;90(4):419-426.
 56. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2433-2444.
 57. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12(11):3021-30.
 58. George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(4):322-329.
 59. Rowe RG, Guo D, Lee M, et al. Cytomegalovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: risk factors for primary infection and cases of recurrent and late infection at a single center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(7):1275-1283.
 60. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, Mahfouz R, Kanj SS, El Zakhem A, Kharfan-Dabaja M, Bazarbachi A, El Cheikh J. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2017;95:36-41.
 61. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, Socié G, Schwerdtfeger R, Kröger N, Ganser A, Niederwieser D, Polge E, Blau IW, Mohty M. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood.* 2013;122(19):3359-64.
 62. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, Norkin M, Wingard JR, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML, Auletta JJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427-38.

63. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(7):1316-24.
64. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trenscher R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2011;118(5):1402-12.
65. Einsele H, Steidle M, Vallbracht A, Saal JG, Ehninger G, Müller CA. Early occurrence of human cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation as demonstrated by the polymerase chain reaction technique. *Blood*. 1991;77(5):1104-1110.
66. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101:407-414.
67. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Styczynski J, Ward KN, Cesaro S; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):473-81.
68. Young JH, Logan BR, Wu J, Wingard JR, Weisdorf DJ, Mudrick C, Knust K, Horowitz MM, Confer DL, Dubberke ER, Pergam SA, Marty FM, Strasfeld LM, Brown JWM, Langston AA, Schuster MG, Kaul DR, Martin SI, Anasetti C; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Trial 0201. Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):359-370.
69. Hammerstrom AE, Lombardi LR, Pingali SR, Rondon G, Chen J, Milton DR, Chemaly RF, Champlin RE, Gulbis A, Ciurea SO. Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(2):353-358.
70. Martino R, Rovira M, Carreras E, et al. Severe infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a matched- pair comparison of unmanipulated and CD34 + cell-selected transplantation. *Haematologica*. 2001;86(10):1075-86.
71. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*. 2002;99(6):1978-85.
72. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH Jr, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*. 1986;67(4):1162-7.
73. Stachel D, Kirby K, Corey L, Boeckh M. CMV viral load as predictor for transplant-related mortality in the era of pre-emptive therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:S46.
74. Hakki M, Riddell SR, Storek J, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood*. 2003;102:3060-3067.
75. Marchesi F, Pimpinelli F, Dessanti ML, Gumenyuk S, Palombi F, Pisani F, Romano A, Spadea A, Maschio M, Ensoli F, Mengarelli A. Evaluation of risk of symptomatic cytomegalovirus reactivation in myeloma patients treated with tandem autologous stem cell transplantation and novel agents: a single-institution study. *Transpl Infect*

- Dis. 2014;16(6):1032-8.
76. Kim JH, Goulston C, Sanders S, Lampas M, Zangari M, Tricot G, Hanson KE. Cytomegalovirus reactivation following autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel chemotherapeutics and tandem transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1753-8.
 77. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;162(1):25-39.
 78. ECIL 7 CMV update. <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL-7%20CMV%20final%20slides.pdf>
 79. Avetisyan G, Aschan J, Hägglund H, Ringdén O, Ljungman P. Evaluation of intervention strategy based on CMV-specific immune responses after allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(9):865-9.
 80. Li H, Dummer JS, Estes WR, Meng S, Wright PF, Tang YW. Measurement of human cytomegalovirus loads by quantitative real-time PCR for monitoring clinical intervention in transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):187-91.
 81. Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'Onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants. *New Microbiol.* 2011;34(2):157-64.
 82. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:533-554.
 83. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1988;318:70-75.
 84. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet.* 1994;343:749-753.
 85. Ljungman P, De La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood.* 2002;99:3050-3056.
 86. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1687-99.
 87. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009;113(23):5711-9.
 88. van der Heiden PLJ, Kalpoe JS, Barge RM, et al. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:693-698.
 89. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke J, Cordonnier C, Link H, Ljungman P; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99(4):1159-64.
 90. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H,

- Ullmann J, Musso M, Trenschele R, Ribaud P, Bornhäuser M, Cesaro S, Crooks B, Dekker A, Gratecos N, Klingebiel T, Tagliaferri E, Ullmann AJ, Wacker P, Cordonnier C. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2001;97(2):388-92.
91. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 2016;128(23):2624-2636.
 92. Blyth E, Clancy L, Simms R, Ma CK, Burgess J, Deo S, Byth K, Dubosq MC, Shaw PJ, Micklethwaite KP, Gottlieb DJ. Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121(18):3745-58.
 93. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematological Oncology*. 2018;36(2):381-391.
 94. Han XY. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1126-1132.
 95. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf (Erişim tarihi: 03.02.2020)
 96. Green ML. Viral Pneumonia in Patients with Hematopoietic Cell Transplantation and Hematologic Malignancies. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):295-305.
 97. Vakil E, Evans SE. Viral pneumonia in patients with hematologic malignancy or hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):97-111.
 98. Samia L, Hamam R, Dbaibo G, et al. Cytomegalovirus retinitis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Lebanon. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1918-21.
 99. Demir SÖ, Çeliker H, Karaaslan A, et al. Cytomegalovirus Retinitis in Three Pediatric Cases with Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Series and Review of the Literature. *Jpn J Infect Dis*. 2016;69(6):534-538.
 100. Nguyen Q, Estey E, Raad I, Rolston K, Kantarjian H, Jacobson K, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 2001;32:539-45.
 101. Gulia S, Dangi U, Biswas S, et al. Prevalence and patterns of cytomegalovirus DNAemia in adult patients with acute lymphoblastic leukemia on chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1209-1211.
 102. Choi MH, Jung JI, Chung WD, et al. Acute Pulmonary Complications in Patients with Hematologic Malignancies. *Radiographics*. 2014;34(6):1755-1768.
 103. Mehmet KARAKOÇ. Romatizmal Hastalıklarda Glukokortikoid Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2014;7(4):10-9.
 104. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1373-8.
 105. Gräni C, Ramsay D, Vogt M, Langenegger T. Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis on low-dose methotrexate. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):421-2.
 106. Hagiya H, Iwamuro M, Tanaka T, Hanayama Y, Otsuka F. Cytomegalovirus as an Insidious Pathogen Causing Duodenitis. *Acta Med Okayama*. 2015;69(5):319-23.

107. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Raj JP. Splenic Infarct and Pulmonary Embolism as a Rare Manifestation of Cytomegalovirus Infection. *Case Rep Hematol.* 2017;2017:1850821.
108. Chacko B, John GT. Leflunomide for cytomegalovirus: bench to bedside. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(2):111-20.
109. Wang E, Jan AS, Doan VP, Ferguson JB, Yeh JC. Leflunomide therapy for refractory cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(7):1731-1737.
110. Czarnecka P, Czarnecka K, Tronina O, Durlik M. Cytomegalovirus Disease After Liver Transplant-A Description of a Treatment-Resistant Case: A Case Report and Literature Review. *Transplant Proc.* 2018;50(10):4015-4022.
111. Silva JT, Pérez-González V, Lopez-Medrano F, Alonso-Moralejo R, Fernández-Ruiz M, San-Juan R, et al. Experience with leflunomide as treatment and as secondary prophylaxis for cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: A case series and review of the literature. *Clin Transplant.* 2018;32(2).
112. Glushko T, Marcus VA, Colmegna I. Cytomegalovirus-induced Colon Perforation in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2016 Feb;43(2):459-60.
113. Belin V, Tebib J, Vignon E. Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2003;70(4):303-6.
114. Katagiri A, Ando T, Kon T, Yamada M, Iida N, Takasaki Y. Cavitary lung lesion in a patient with systemic lupus erythematosus: an unusual manifestation of cytomegalovirus pneumonitis. *Mod Rheumatol.* 2008;18(3):285-9.
115. Ozaki T, Yamashita H, Kaneko S, Yorifuji H, Takahashi H, Ueda Y, et al. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract in patients with rheumatic diseases: a case series and literature review. *Clin Rheumatol.* 2013;32(11):1683-90.
116. Berman N, Belmont HM. Disseminated cytomegalovirus infection complicating active treatment of systemic lupus erythematosus: an emerging problem. *Lupus.* 2017;26(4):431-434.
117. Woywodt A, Choi M, Schneider W, Kettritz R, Göbel U. Cytomegalovirus colitis during mycophenolate mofetil therapy for Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol.* 2000;20(6):468-72.
118. Hoshino K, Shibata D, Miyagi T, Yamamoto Y, Arakaki S, Maeshiro T et al. Cytomegalovirus-associated gastric ulcers in a patient with dermatomyositis treated with steroid and cyclophosphamide pulse therapy. *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E277-8.
119. Soriano A, Smerieri N, Bonilauri S, De Marco L, Cavazza A, Salvarani C. Colonic perforation due to severe cytomegalovirus disease in granulomatosis with polyangiitis after immunosuppression. *Clin Rheumatol.* 2018;37(5):1427-1432.
120. Tse JR, Ng GX. Pancytopenia secondary to cytomegalovirus reactivation. *BMJ Case Rep.* 2014;13:2014.
121. Hoang QV, Simon DM, Kumar GN, Oh F, Goldstein DA. Recurrent CMV retinitis in a non-HIV patient with drug-resistant CMV. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;48(5):737-40.
122. van Duin D, Miranda C, Husni E. Cytomegalovirus viremia, pneumonitis, and tocilizumab therapy. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(4):754-6.
123. Komura T, Ohta H, Nakai R, Seishima J, Yamato M, Miyazawa M, et al. Cytomegalovirus reactivation induced acute hepatitis and gastric erosions in a patient

- with rheumatoid arthritis under treatment with an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Intern Med.* 2016;55(14):1923-7.
124. Kawada J, Iwata N, Kitagawa Y, Kimura H, Ito Y. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22:565-570.
 125. Mourgues C, Henquell C, Tatar Z, Pereira P, Nourisson C, Tournadre A, et al. Monitoring of Epstein-Barr virus (EBV)/cytomegalovirus (CMV)/varicella-zoster virus (VZV) load in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2016;83:412-415.
 126. Yokogawa H, Kobayashi A, Yamazaki N, Sugiyama K. Identification of cytomegalovirus and human herpesvirus-6 DNA in a patient with corneal endotheliitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57(2):185-90.
 127. Nakajima H, Takayama A, Ito T, Yoshikawa T. Acute encephalomyelitis with multiple herpes viral reactivations during abatacept therapy. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
 128. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1217-28.
 129. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:165-174.
 130. Yanagisawa K, Ogawa Y, Hosogai M, Todokoro D, Mitsui T, Yokohama A, et al. Cytomegalovirus retinitis followed by immune recovery uveitis in an elderly patient with rheumatoid arthritis undergoing administration of methotrexate and tofacitinib combination therapy. *J Infect Chemother.* 2017;23(8):572-575.
 131. Tsai WP, Chen MH, Lee MH, Yu KH, Wu MW, Liou LB. Cytomegalovirus infection causes morbidity and mortality in patients with autoimmune diseases, particularly systemic lupus: in a Chinese population in Taiwan. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2901-8.
 132. Mohamed DF, Habeeb RA, Hosny SM, Ebrahim SE. Incidence and risk of infection in egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2014;7:41-8.
 133. Xue Y, Jiang L, Wan WG, Chen YM, Zhang J, Zhang ZC. Cytomegalovirus pneumonia in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy: a single center study in China. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(3):267-73.
 134. Ren LM, Li Y, Zhang CF, Zhao XT, Liu X, Li ZG. Clinical characteristics and associated risk factors of cytomegalovirus infection in patients with underlying systemic Rheumatic diseases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(35):2772-2776.
 135. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. 08.01.2015.
 136. Kose S, Atalay S, Ulu Y, Sonmez U, Serin Senger S. The impact of BK virus and Cytomegalovirus infections on graft in renal transplant patients: Experience of a tertiary hospital in Turkey. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2017;6:3.
 137. R Hassan-Moosa, T Chinappa, L Jeena, L Visser, K Naidoo. Cytomegalovirus retinitis and HIV: Case reviews from KwaZulu-Natal Province, South Africa. *S Afr Med J.* 2017;107(10):843-846.

138. Bartlett JG. Overview of primary prevention of opportunistic infections in HIV-infected patients. Section Editor: Hirsch MS, Deputy Editor: Mitty J. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-primary-prevention-of-opportunistic-infections-in-hiv-infected-patients> (09.02.2019)
139. Hoffman C. Opportunistic infections. HIV 2015/2016. Edited by: Hoffman C and Rockstroh JK. <https://hivbook.files.wordpress.com/2016/04/hiv-2015-16-complete.pdf>
140. Capella MJ, Foster CS. Herpesviruses. In: Diagnosis & Treatment of Uveitis. 2nd Edition. Foster CS & Vitale AT eds. New Delhi, Jaypee-Highlights Medical Publishers Ltd. 2013, 543-568.
141. Touhami S, Qu L, Angi M, Bojanova M, Touitou V, Lehoang P, Rozenberg F, Bodaghi B. Cytomegalovirus Anterior Uveitis: Clinical Characteristics and Long-term Outcomes in a French Series. *Am J Ophthalmol.* 2018;194:134-142.
142. Ufret-Vincenty RL, Singh RP, Lowder CY, Kaiser PK. Cytomegalovirus retinitis after fluocinolone acetonide (Retisert) implant. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:334-5.
143. Tugal-Tutkun I, Araz B, Cagatay A. CMV retinitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection in a patient with Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol.* 2010;30:591-3.
144. Port AD, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(4):224-34.
145. Miyazaki D, Shimizu D, Shimizu Y, Inoue Y, Inoue T, Higaki S, Ueta M, Sugita S, Real-time PCR for ocular cytomegalovirus infection study group. Diagnostic efficacy of real-time PCR for ocular cytomegalovirus infections. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2018;256:2413-20.
146. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:83-90.
147. Sloan DJ, Taegtmeyer M, Pearce IA, Hart IJ, Miller AR, Beeching NJ. Cytomegalovirus retinitis in the absence of HIV or immunosuppression. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(5):813-5.
148. Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P, Marakis T, Mallias I, Theodossiadis G. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology.* 2002;109:879-82.
149. Accorinti M, Gilardi M, Pirraglia MP, Amorelli GP, Nardella C & Abicca I, Pesci FR. Cytomegalovirus anterior uveitis: long-term follow-up of immunocompetent patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:1817-1824.
150. Zandi S, Bodaghi B, Garweg JG. Review for Disease of the Year: Treatment of Viral Anterior Uveitis: A Perspective. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(7):1135-1142.
151. Lv Y, Han F, Jia Y, Wan Z, Gong L, Liu H, Liuet L. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infection and Drug Resistance.* 2017;10:511-19.
152. Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:369-76.
153. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanism of disease: Inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):155-165.
154. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4014-20.
155. Ateya R, Neurath MF. Current and Future Targets for Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Visc Med.* 2017;33(1):82-8.

156. Im JP, Ye BD, Kim YS, Kim JS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med.* 2018;33:28-35.
157. Park SC, Jeon YM, Jee YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2017;32:383-92.
158. Le PH, Kuo CJ, Wu RC, Hsu JT, Su MY, Lin CJ, Chiu CT. Pancolitis associated with higher mortality risk of cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1445-51.
159. Umar S, Clarke K, Bilimoria F, Bilal M, Singh S, Silverman J. Diagnostic yield from colon biopsies in patients with inflammatory bowel disease and suspected cytomegalovirus infection: is it worth it? *Annals of Gastroenterology.* 2017;30:429-32.
160. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, Park YS, Choi CH, Jang BI, Han DS, Yang SK, Kim WH. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:51-56.
161. 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 Pharmacol Sci.* 2016;20(5):858-65.
162. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:725-33.
163. Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1245-1251.
164. Kang EA, Yoon H, Seo AY, Shin CM, Im JP, Park YS, Kim JS, Kim N, Lee DH. Characteristics of cytomegalovirus enterocolitis in patients with or without inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):453-8.
165. do Carmo AM, Santos FM, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Frota CS, Gomes FU, Leite AZ, Pannuti CS, Boas LS, Teixeira MG, Sipahi AM. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity. *PLoS One.* 2014;9:e111574.
166. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, Killian JM, Loftus EV Jr; Smyrk TC, Bruining DH. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:131-37.
167. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, Hinz U, Rehlen T, Kadman M, Eehalt R, Stremmel W, Zawierucha A. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:712-20.
168. Kredel LI, Mundt P, van Riesen L, Jöhrens K, Hofmann J, Loddenkemper C, Siegmund B, Preiss JC. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34:229-37.
169. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41:192-7.
170. Centers for Disease Control and Prevention. Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection: interpretation of laboratory tests. Available at: <http://www.cdc.gov/cmV/clinical/lab-tests.html>. Retrieved February 23, 2015.

171. Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, et al. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:508-14.
172. Sonoyama A, Ebina Y, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Tairaku S, et al. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. *J Med Virol.* 2012;84:1928-33.
173. Demmler-Harrison GJ. Overview of cytomegalovirus infections in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Erişim 2 Şubat 2019)
174. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972.
175. ESPID Congenital CMV Group. A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatric Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-1213.
176. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.317.
177. Rawlinson DW, Boppana SB, Fowler KB, Cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e177-88.
178. Britt W. Cytomegalovirus. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. p.724.
179. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, Ross SA. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2014;164(4):855-9.
180. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS.* 2000;4(2):110-6.
181. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, Yen KG, Steinkuller P, Miller J, Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term visual and ocular sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(9):877.
182. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38.
183. Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection-current knowledge and future perspectives. *Transfus Med.* 2017;27(4):238-248.
184. Ziemann M, Hennig H. Prevention of Transfusion-Transmitted Cytomegalovirus Infections: Which is the Optimal Strategy? *Transfus Med Hemother.* 2014;41(1):40-4.
185. Vamvakas E. C. ve Tegtmeier G. E (2008). Herpes Viruses. John A.J. Barbara, Fiona A. M: Regan, Marcela C. Contreras (Eds.), *Transfusion Microbiology içinde* (35-58. Sayfalar). New York, Cambridge University Press.
186. Report of the Cytomegalovirus Steering Group (2012). Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs, Department of Health and Social Care, UK. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215126/dh_132966.pdf (Erişim Tarihi: 29.07.2019)
187. The Royal Children's Hospital, Melbourne. <https://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/bloodtrans/cmv-background->

- document.pdf (Erişim Tarihi: 29.07.2019)
188. Blood Authority of Australia. Clinical Guidelines for the provision of CMV Seronegative Blood Components. <https://www.blood.gov.au/system/files/documents/cmv-blood-components.pdf>. (Erişim tarihi 29.07.2019).
 189. Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Systematic Evaluation of Different Nucleic Acid Amplification Assays for Cytomegalovirus Detection: Feasibility of Blood Donor Screening. *J Clin Microbiol.* 2015;53(10):3219-25.
 190. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2005;19(3):181-199.