



Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonları Tanı, Tedavi ve Uzlaşı Raporu

Dr. Yasemin Çağ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikr. AD

EKMUD 2021

Uzlaşı raporu hazırlanmasına neden ihtiyaç duyuldu?

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

Uzlaşı Raporunun Amacı

- Klinik pratikte hasta takibi yapan ve konsültasyon hizmeti veren branşlar için,
 - Farklı klinik durumlarda tek çerçevede pratik uygulamaya katkı veren,
 - Farklı branşlar için ortak yaklaşımı oluşturan (Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıbbi Mikrobiyoloji, Kadın Doğum, Yenidoğan, Hematoloji, Transplantasyon cerrahisi, Gastroenteroloji vs.)
 - Gerektiğinde ülkemizde Sağlık Bakanlığı, Sosyal Güvenlik Kurumu gibi otoritelerin de düzenlemelerinde dayanak olabilecek bir uzlaşı raporu hazırlamak amaçlanmıştır.

- Sahada klinisyenlere yardımcı olmasını umduğumuz bu uzlaşma raporu Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği'nin girişimleri ve koordinasyonu ile ve 10 uzmanlık derneğinin işbirliği ile hazırlanmıştır.



Dernekler

- 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,

**Dernek isimleri alfabetik sıraya göre dizilmiştir*

Uzlaşı raporu hazırlanması süreci

- Uzlaşı raporu hazırlanma sürecinde ilgili dernekler ile istişareler sonucunda dernekler kendi alanlarında konu ve bu konuyla ilgili akademisyenleri belirlemişlerdir.
- Akademisyenler ile 23 Kasım 2018 ve 9 Şubat 2019 tarihlerinde Ankara'da yüz yüze olmak üzere ve elektronik ortamda toplantılar yapılmıştır.











- 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.

- Oluşturulan metinler ortak taslak haline getirilmiş ve iř birliği yapılan derneklerin kurumsal görüşleri ve nerileri alınmak üzere dernek yönetimlerine iletilmiştir.
- İř birliği yapılan derneklerin görüşleri değerlendirildikten sonra konuyla ilgilenen akademisyenlerin görüşleri için elektronik ortamda 1 Nisan 2020 tarihine kadar askıya çıkarılmıştır
- Gelen geri bildirimlere göre gerekli düzenlemeler yapılarak uzlaşı raporunun nihai hali oluşturulmuştur.

Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonları Tanı, Tedavi ve Uzlaş Raporu

Editörler

- İrfan ŞENCAN¹
- Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN²
- Yasemin ÇAĞ³

Yazarlar *. Soyadı alfabetik sırasına göre sıralanmıştır.

Hale AKPINAR⁴, Filiz AKYÜZ⁵, Hande ARSLAN⁶, Cumhuri 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 TÜRKOĞLU¹⁸, Canan TÜRKYILMAZ¹⁹, Meltem Arzu YETKİN²⁰, Alattin YILDIZ²¹, Soner YILMAZ²², Ayşegül ZENCİROĞLU²³, Ayşin ZEYTİNOĞLU²⁴

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
ALLOJENİK 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

TERMİNOLOJİ VE TANIMLAR

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).

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

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olasılık
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	Ait 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.	Ait 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 retiniti	CMV retiniti 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

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 sözkonusudur 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 sözkonusudur. 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 seropozitiflikten sonraki dönemde asemptomatik olarak da görülmektedir.

MIKROBIYOLOJİK TANI

- Seroloji
- Kantitatif Nükleik Asit Tespiti (Genellikle PCR)
- Antijenemi (pp65 antijenemi)
- Virus Kültürü

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 pozitifleşir• 1-2 ay pozitif kalır• Sekonder karşılaşmada da düşük düzey pozitifleşebilir• Yalancı 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 serokonversiyon• İlk haftada pozitifleşir, 1-2 ayda pik yapar ve yıllarca pozitif kalır
		IgG avidite indeksi	<ul style="list-style-type: none">• IgM ve IgG pozitifliğinde bakılır• İmmunkompetan hastada yakın dönemde (< 3ay) geçirilmiş CMV enfeksiyonunda indeks düşüktür ve eskiden geçirilmişse (> 6ay) yüksektir.
<u>Antijen saptama</u>	<p>Kanda (pp65-antijenemi)</p> <ul style="list-style-type: none">• Aktif viral replikasyon, immunsuprese hasta	<ul style="list-style-type: none">• Semikantitatif• İndirekt immunfloresan yöntemi (IFA)• Alt matriks fosfoprotein (UL 82)	<ul style="list-style-type: none">• Az sayıda örnek gelen laboratuvarlar için uygun• Deneyimli personel gerekli• Lökopenisi olan immunsuprese hastada sorunlu

Kantitatif DNA	Kanda İmmünsüprese hastada	Real-time PZR	Transplantasyonda preemtif tedavi ve hastalık tanısında eşik değerler teste ve merkeze göre değişir
	Doku ve sıvıda***	Real-time PZR	İmmünsüprese hastada CMV hastalığında organ ve doku tutulunda olası tanı ve konjenital enfeksiyonda tanı için
Rutin tanıda kontaminasyon riski nedeni ile nested PZR önerilmez			

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

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

Görülme sıklığı	GCV EC50'de değişim düzeyleri		
	İlmlı direnç X 5-15	Düşük düzey direnç X 2-5	Belirgin olmayan direnç <u>≤ x2</u>
En sık	M460V/I, H520Q, A594V, L595S, C603W	C592G	
460, 590-607 kodonlarında daha az	M460T, A594G, 595del ^a , L595F/W, E596Y, 597del ² , 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, ilımlı GCV

6 hafta GCV , tam doz GCV/VGCV'e rağmen tedavi başarısızlığı

IS tedavi mümkünse azaltılmalı

Ciddi CMV Hastalığı

E
FOS
ekle/değiştir

H
GCV
tam/ yüksek doz

! aynı zamanda !

Genotipik test: UL 97 ve UL 54

Mutasyon yok

UL 97 mutasyonu

UL 54 +/- UL 97 mutasyonu

GCV doz ve konak faktörleri ayarlaması : tam doz

GCV EC50 > x5**

FOS R

Hastalık bölgesinden örneklemeye ile test tekrarı

H
Yüksek doz GCV

E
Tam doz FOS

H
CDV R

E
CDV ver

H
FOS+ yüksek doz GCV

Hastalık / VY 3 haftaya kadar iyileşmezse, genotip testi tekrar et, standart olmayan/ deneysel tedavileri dene (IVIG, mTOR inh, leflunomide, artesunate, brincidovir, maribavir, letemavir vb)

GCV: Gansiklovir
CDV: Sidofovir

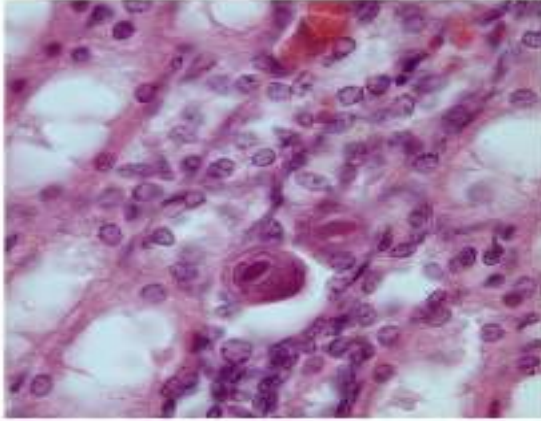
FOS: Foskarnet
VGCV: Valgansiklovir

- * GCV tedavisi < 6 hafta , direnç nadir
Optimum doz altındaki tedaviler R geliştirir
- ** EC50: ilacın virüsün %50'sini azaltan konsantrasyonu.
GCV EC50 x5-x10 - yüksek doz GCV yanıt verir

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

CMV - PATOLOJİSİ

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

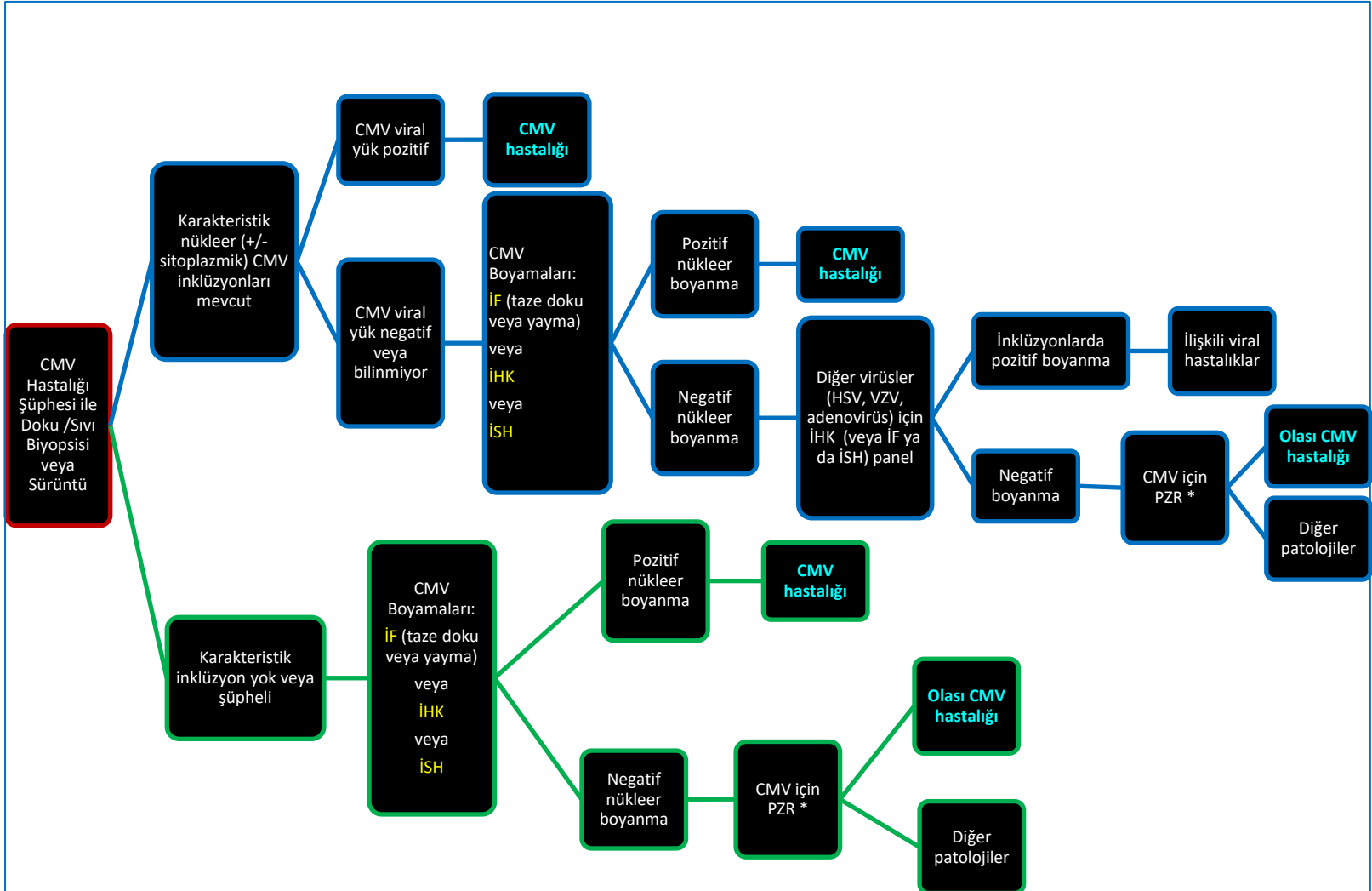


Resim 1: Renal tübül epitelinde karakteristik CMV inklüzyonu

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.

Inklüzyon içeren hücreleri görmeye kullanılabilecek boyamalar: Doku ve hücre bloğu kesitlerinde hematoksilen-eozin, yayma preparatlarda hematoksilen-eozin, Papanicolaou, Giemsa ve Wright metodlarıdır.

CMV enfeksiyonunun doku, sıvı ve yayma preparatta confirmasyonu için aşağıdaki



SOLİD ORGAN NAKLİ ALICILARINDA CMV YÖNETİMİ

- CMV enfeksiyonları solid organ nakil alıcılarında ya primer hastalık tablosu ya da latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde karşımıza çıkmakta
- invazif hastalık yaparak veya konak bağışıklık sistemi üzerine olan immünmodülatör etkisi nedeniyle ciddi bir morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.

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.

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

+

Organ	Serodurum	Öneri
Tüm	D-/R-*	Diğer herpes infeksiyonları için antiviral profilaksi (Asiklovir ile)
Böbrek	D+/R-	6 ay profilaksi veya preemtif tedavi
	R+	3 ay profilaksi veya preemtif tedavi
Karaciğer	D+/R-	3-6 ay profilaksi veya preemtif tedavi
	R+	3 ay profilaksi veya preemtif tedavi
Kalp	D+/R-	3-6 ay profilaksi (CMV IgG ekleyen otörler var)
	R+	3 ay profilaksi veya preemtif 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 lökositlen arındırılmış kan ürünü veya CMV seronegatif kan ürünü önerilir.

□

Preemptif tedavi dozu-süresi

Belirlenmiş eşik değerın 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

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA CMV ENFEKSİYONU

Tablo 6: Erken dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

Alicı ve verici CMV serodurumu	CMV seropozitif alıcılara–CMV seronegatif alıcılara göre daha risklidir. Reaktivasyon sıklığı; V-/A+>V+/A+>V+/A->V-/A-
HLA uyumsuzluğu	Akraba dışı vericiden <u>nakil</u> > 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
-

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.

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA CMV YÖNETİMİ

ateş, kanı 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 <u>(13,6)</u>
Akut lenfositik lösemi	26/235 <u>(11,1)</u>
Kronik lenfositik lösemi	66/400 <u>(16,5)</u>
Lenfoma	69/545 <u>(12,7)</u>
Multipl myelom	7/77 <u>(9,1)</u>
Myeloid hematolojik malinite	32/829 <u>(3,9)</u>
Akut myeloid lösemi	25/625 <u>(4,0)</u>
Kronik myeloid lösemi	6/120 <u>(5,0)</u>
Myelodisplastik sendrom	1/84 <u>(1,2)</u>
Diğer hematolojik hastalıklar	3/59 <u>(8,5)</u>
Solid tümörler ve diğer non hematolojik hastalıklar	31/366 <u>(8,5)</u>
Total	234/2511 <u>(9,5)</u>

a) Hangi hematolojik malignitelere CMV reaktivasyon riski diğerlerinden yüksektir?

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, <u>Bendamustin</u>, <u>Alemtuzumab</u> veya Fludarabin ile önceden tedavi• T hücreli lenfoma• Lenfopeni	<ul style="list-style-type: none">• Yoğun bakımda yatış• Mekanik ventilasyon• Antiviral tedaviye zayıf yanıt

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

Alemtuzumab (ECIL 2017)

- 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)
 - 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)
-

ROMATOLOJİK HASTALIKLAR VE CMV ENFEKSİYONU

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.

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, antikör oluşumunu inhibe eder, natural killer aktivitesini baskılar ve hücrel ve hümoral 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.

CMV ENFEKSİYONU ve HIV

- Önceki fırsatçı enfeksiyonlar, CMV vireminin yüksekliği ve yüksek plazma HIV RNA düzeyi, CMV hastalığı için risk faktörleridir.
- CMV retinitisi, HIV'deki görme kaybının önemli nedenleri arasında yer almaktadır.

HIV retinopatisi, atılmış pamuk lekeleri, telanjiektazi, mikroanevrizmalar ve retina kanaması şeklinde kendini gösteren tıkaçıcı mikroanjiyopati'dir. 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 retinitisi 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. Bronkosilveolar 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 rezonansa (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).

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

CMV VE GÖZ TUTULUMU

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

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

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 (<u>4.5</u> 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 <u>2.4</u> 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 <u>hf.da</u> 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



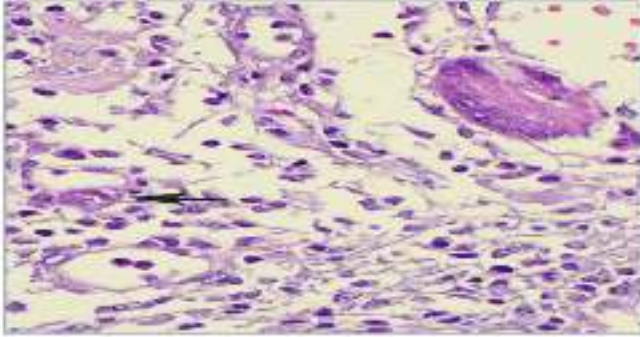
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI VE CMV ENFEKSİYONU

- İnflamatuvar bağırsak hastaları sıklıkla immünsüpresiftir. Malnütrisyon, uygulanan immünsüpresif tedaviler, immün fonksiyon bozukluğu sonucu İBH'da latent CMV enfeksiyonu reaktif olabilir.
- İBH alevlenmesi ile gelen, ilaçlarını düzenli kullanan hastalarda ilk düşünülen araya giren fırsatçı enfeksiyonların özellikle *C. difficile*, *E. hystolitica* ve CMV reaktivasyonunun dışlanmasıdır. Semptomlara veya endoskopik bulgulara bakarak ÜK alevlenmesiyle CMV kolitini ayırt etmek zordur. CMV koliti tanısı için altın standart patolojik tanıdır.

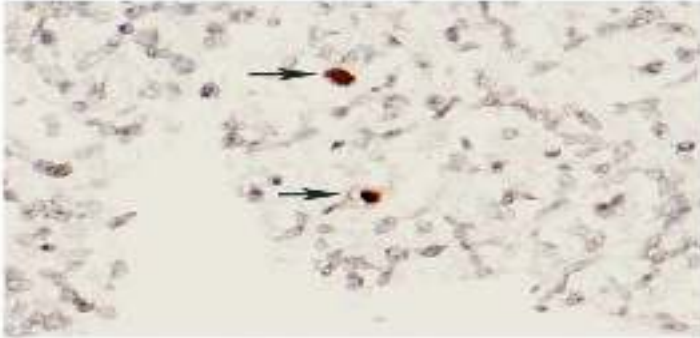
- Tüm inflamatuvar bağırsak hastalarında CMV enfeksiyonunu saptamak üzere kan testleri yapmak gerekli değildir.
- İBH'da CMV hastalığı için risk faktörleri; yaş >30, immünmodülatör tedavi, CS veya anti-TNF gibi ilaçlara refrakter olma, lökosit <10.000/mL, hastalık süresi < 60 ay olmasıdır

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

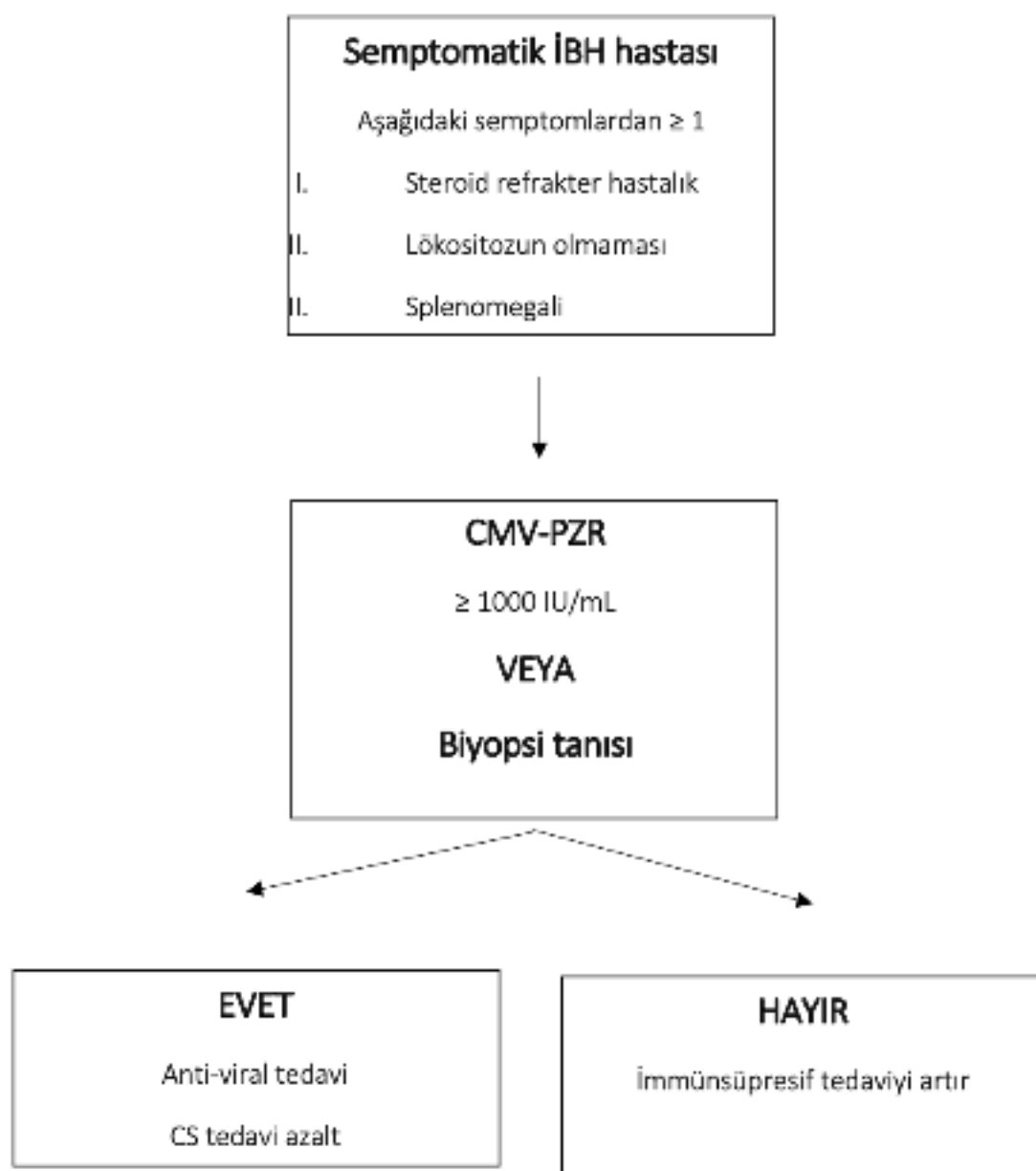
Tanı yöntemi	Duyarlık (%)	Özgüllük (%)	Değeri
<i>Avantaj/ Dezavantaj</i>			
Anti-CMV IgG	98-100	96-99	CMV'ye daha önce maruz kalmayı doğrular CMV kolit riski taşıyan hastaları ayırt eder CMV kolit ile ilişkili değildir
Anti-CMV IgM	100	99	Viremi eşliğinde akut enfeksiyon veya reaktivasyonu doğrular Sistemik 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 patoloğ



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



Resim 3. İmmünohistokimyasal boyamayla gösterilen CMV inklüzyonları

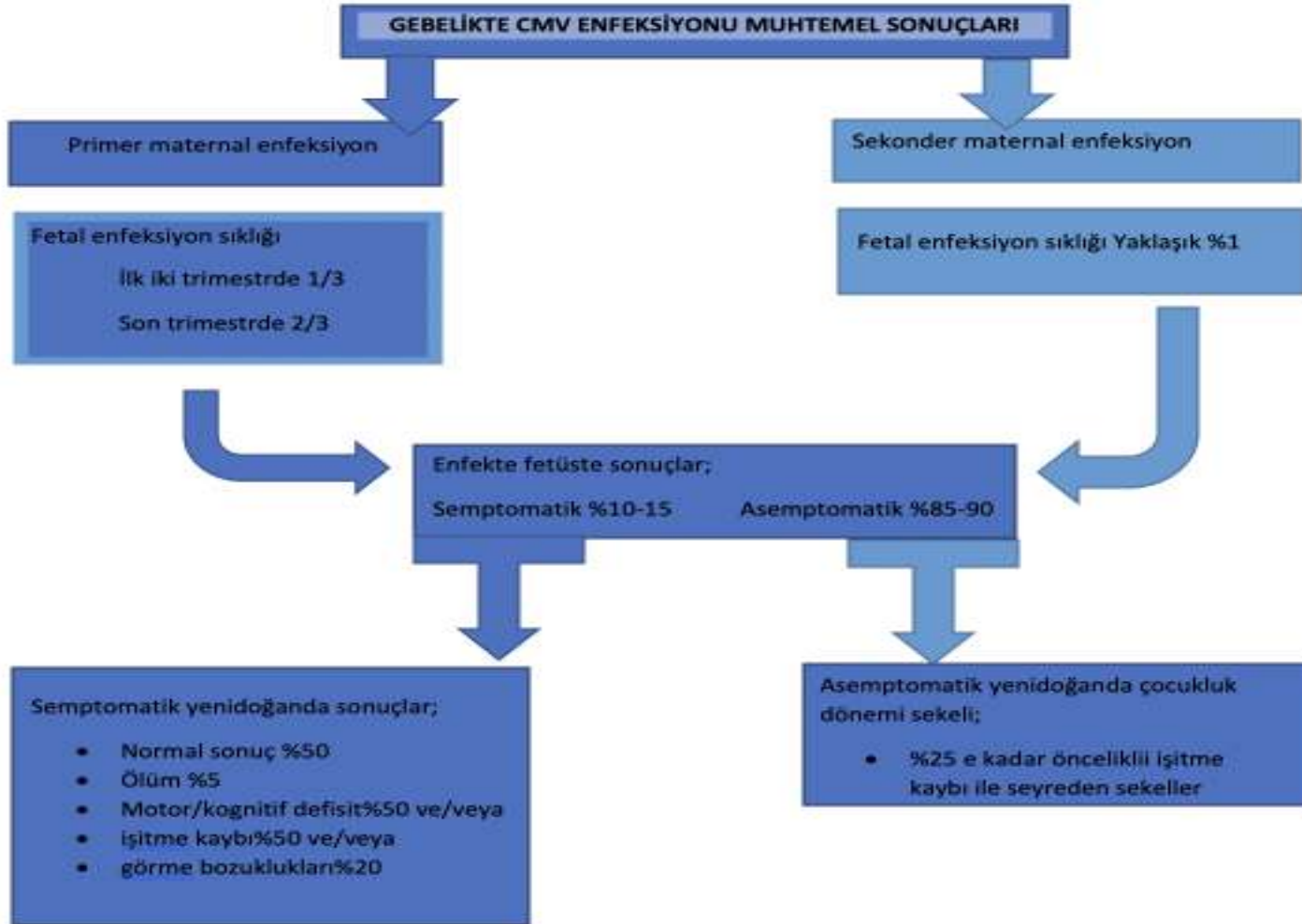


Şekil 3: CMV kolit şüphesinde klinik yaklaşım (168)

GEBELİK DÖNEMİNDE CMV ENFEKSİYONU

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, otoimmün 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	



PERİNATAL VE NEONATAL CMV ENFEKSİYONLARI

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

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

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

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 anomal bulgular (örn: koryoretinit)
-

ÇOCUKLARDA CMV ENFEKSİYONLARI

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

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 adölesanlarda CMV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir. Hastalığın genellikle kendi kendini sınırlaması nedeni ile tedavi çoğunlukla endike değildir. İmmün kompetan çocuk ve adölesanlarda CMV enfeksiyonunun

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

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

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

NEK: nekrotizan enterokolit;

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

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:	Gansiklovir veya valgansiklovir *	Alta yatan hastalığa göre değişmekle beraber morbidite ve mortalite için yüksek risk vardır.
<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)		

* 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

KAN TRANSFÜZYONU ve CMV

- Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu yolu ile CMV bulaşı özellikle immünkompromize CMV seronegatif hastalar için önemini halen korumaktadır.

Ti-CMV için risk grubunda yer alan hastalar:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Gebeler | <input type="checkbox"/> HKHT ve solid organ transplantasyon alıcıları |
| <input type="checkbox"/> Intrauterin transfüzyon alıcıları | <input type="checkbox"/> Hematoloji ve onkoloji hastaları |
| <input type="checkbox"/> Granülosit konsantresi transfüzyonu | <input type="checkbox"/> HIV ve diğer immün yetmezlikler |
| | <input type="checkbox"/> AKİY'li hastalar |

Ti-CMV için riskli kan bileşenleri:

Tam kan
Eritrosit konsantresi
Trombosit konsantresi
Granülosit konsantresi

Ti-CMV Riskini Düşürmek için Kullanılan Yöntemler:

Lökoreduksiyon
Ig G seronegatif bağışçılardan kan temini
CMV-DNA negatif bağışçılardan kan temini

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 başarıları kanıtlanmış, Meta-analiz sonuçlarına göre risk %82 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 seroprevalansın yüksek olduğu yerlerde) İlave test maliyeti Pencere dönemindeki kişilerden bağış alınması Bileşenlerin nötralizan antikor içermemesi 	<ul style="list-style-type: none"> Klinik başarıları kanıtlanmış, Meta-analiz sonuçlarına göre risk %83 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 	<ul style="list-style-type: none"> Klinik kanıt düzeyi düşük Küçük ölçekli iki çalışmada tek başına

- *Uzlaşı raporunun hazırlanmasında katkı veren değerli akademisyenlerimize ve ilgili uzmanlık derneklerimize çok teşekkür ederiz.*

*Uzlaşı raporunun konu ile ilgili çalışan tüm hekimlerimize
faydalı olmasını dilegiyle.*

