

HIV İNFEKTE GENÇ ve ERİŞKİNLERDE FIRSATÇI ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ TEDAVİ EDİLMESİ

SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU

Dr.İlkay KARAOĞLAN



CMV enfeksiyonları

Dr. Hüsnü Pullukçu

Ege ÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

Yoğurt yeme stili farklı



Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents

Home > Guidelines > Adult and Adolescent Opportunistic Infection > Cytomegalovirus Disease

Enter Search Term(s)

- What's New
- Introduction
- PCP
- Toxo
- Cryptosporidia
- Microsporidia

Herpes

Cytomegalovirus Disease

Last Updated: November 4, 2015; Last Reviewed: January 27, 2017

Epidemiology

Cytomegalovirus (CMV) is a double-stranded DNA virus in the herpes virus family that can cause disseminated or localized end-organ disease in HIV-infected patients with advanced immunosuppression. Most clinical disease occurs in individuals previously infected with CMV (seropositive) and therefore represents either re-activation of latent infection or re-infection with a

Topic Outline

- SUMMARY & RECOMMENDATIONS
- INTRODUCTION
- NATURAL HISTORY
 - Risk factors
 - Impact of ART
- CLINICAL MANIFESTATIONS
 - Esophagitis
 - Gastritis
 - Enteritis
 - Colitis
 - Other
- DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
 - When to suspect CMV gastrointestinal disease
 - Endoscopic evaluation
 - Pathology

AIDS-related cytomegalovirus gastrointestinal disease

Author: Mark A. Jacobson, MD
Section Editor: John G. Bartlett, MD
Deputy Editor: Jennifer Mitty, MD, MPH
Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.
Literature review current through: Jan 2018. | This topic last updated: Nov 03, 2017.

INTRODUCTION — Cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal disease is an uncommon but serious complication of AIDS. Prior to the availability of potent antiretroviral therapy (ART), CMV gastrointestinal disease occurred in up to 5 percent of patients with AIDS, primarily in those with advanced immunosuppression. However, the incidence of CMV gastrointestinal disease has decreased substantially since ART became available [1,2]. (See ["Selecting antiretroviral regimens for the treatment-naïve HIV-infected patient"](#).)

A discussion of the pathogenesis and clinical manifestations of other CMV-related diseases in HIV-infected patients is found elsewhere. (See ["AIDS-related cytomegalovirus neurologic disease"](#) and ["Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of AIDS-related cytomegalovirus retinitis"](#) and ["Cytomegalovirus infection as a cause of pulmonary disease in HIV-infected patients"](#).)

NATURAL HISTORY — In persons with prior CMV infection and a CD4 cell count <50 cells/microl, reactivation of latent virus causes a systemic disease that is characterized by intermittent or constant viremia which can lead to colonization or localized infections in one or multiple target organs, including the gastrointestinal tract [3]. CMV gastrointestinal disease was first reported as a manifestation of AIDS in 1983. In early case series, patients generally died within several months without CMV-specific treatment, and hemorrhage or perforation often complicated the course of disease. The prognosis of such

Epidemiyoloji:

- Sitomegalovirüs (CMV) herpes virüs ailesinden çift sarmallı DNA virüsü
- İleri düzey immünsüpresyona sahip HIV-infekte bireylerde ($CD4 < 50$ hücre/mm³) disemine veya lokalize hastalık oluşturur.

End-organ hastalığı için diğer risk faktörleri:

- Önceki fırsatçı enfeksiyonlar,
- Yüksek düzeyde CMV viremisi,
- Yüksek HIV RNA düzeyleri ($>100\ 000$ kopya/ml)

Epidemiyoloji:

Çoğunlukla önceden CMV ile enfekte bireylerde hastalık oluşturur

Latent enfeksiyon reaktivasyonu veya yeni bir suşla re-enfeksiyon şeklinde karşımıza çıkar

- Potent antiretroviral tedavi öncesi dönemde AIDS evresindeki hastaların yüzde %30'u CMV retiniti geçirmekteydi,
- ART kullanımıyla birlikte CMV'ye bağlı end-organ hastalık insidansı >%95 azaldı
- CMV retiniti olanlarda aktif lezyonların rekürrensi ART öncesi döneme göre düşük oranda, ancak CD4 sayısı 1000 civarında olanlarda bile retinit relapsı görülebilmekte.
- Bu yüzden tedavi kesilse dahi düzenli oftalmolojik takibe devam edilmeli

Burdan sonra 55 slayt ile genel bir bakış





Klinik Tablo:

RETİNİT:

- HIV-infekte bireylerde **retinit** en sık görülen end-organ tutulumu
- Hastaların 2/3'ünde tek taraflı tutulum olarak başlar, ancak tedavi verilmezse veya immün iyileşme olmazsa çoğu hastada bilateral olur
- Periferal retinit asemptomatik olabilir
- Tam kat nekrotizan retinit yapar
- ART veya CMV spesifik tedavi verilmediği takdirde 10-21 gün içerisinde muhakkak ilerler

KOLİT:

- AIDS'li hastalarda %5-10 oranında **kolit** yapar
- Sıklıkla kilo kaybı, karın ağrısı, ishal şikayetleri
- Hayatı tehdit edici komplikasyonlar: perforasyon (özellikle çekumda), kanama
- CMV kolitinde batın BT ile kolonda kalınlaşma gösterilebilir



Daha nadir olarak odinofaji, kusma, epigastrik veya retrosternal ağrı ile presente olan özefajit yapabilir

PNÖMONİ

- CMV'ye bağlı pnömoni oldukça nadir görülür, bronkoalveolar lavaj sıvısında tespit edilir
- Ancak sıklıkla yandaş bir hastalıktır ve daha olası patojenlerin araştırılmasını gerektirir

NÖROLOJİK TUTULUM

- Demans, ventriküloensefalit, poliradikülomyelopatiler yapabilir.
- CMV ensefalitine bağlı demansı olanlarda ateş, letarji, konfüzyon mevcuttur. BOS'ta sıklıkla lenfositik pleositoz, düşük/normal glikoz, normal/yüksek protein seviyesi saptanır
- **Ventriküloensefalitli** hastalar daha akut seyrederek, kranial sinir paralizi veya nistagmusla seyreden fokal nörolojik semptomlar, hızlı progresyonla ölüm görülebilir.

- Kraniyal radyolojik görüntüleme de periventriküler tutulum olması HIV'e bağlı nörolojik hastalıktan ziyade CMV ventriküloensefalitini düşündürür
- CMV **poliradikülopatisi** üriner retansiyon veya ilerleyici bilateral bacaklarda güçsüzlük ile seyreden Guillain-Barre benzeri sendroma neden olur . Haftalar içinde klinik bulgular genellikle ilerler ve bağırsak -mesane kontrolünün kaybı ve flask parapleji meydana gelir.
- CMV poliradikülopatisinde BOS'ta genellikle nötrofilik pleositoz (100-200 nötrofil/mikrolitre) ve düşük glikoz, artmış protein seviyesi saptanır.

Tanı:

- CMV viremisi PCR, antijen assay, kültür veya hastalık yaptığı organda gösterilerek saptanabilir
- **CD4 sayıları düşük olan hastalarda herhangi bir organda hastalık olmaksızın da bu tanı yöntemlerinden biriyle pozitif saptanabilir.**
- **CMV'ye bağlı end-organ hastalığının tanısında bu yöntemlerin düşük pozitif prediktif değerinin olmasından dolayı kullanılması önerilmemektedir**

 **Ayrıca negatif PCR tetkiki de CMV'ye bağlı end-organ hastalığını dışlamamaktadır**

- CMV PCR bakılması BOS veya vitröz/aköz humor sıvısında faydalı olabilir, pozitif gelmesi yüksek olasılıkla CVM'ye bağlı end-organ hastalığını düşündürür
- Serumda CMV'ye karşı antikorların bakılması tanısal açıdan yararlı olmamakla birlikte;
- CMV İgG'nin negatif bulunması sıklıkla hastalık etkeni olmadığını gösterir

- Retinitte tanı genellikle oftalmolojik muayenede karakteristik retinal değişikliklerin saptanması ile konur, %95 pozitif prediktif değere sahiptir

- CMV kolit ve özefajit tanısı genellikle endoskopik olarak mukozal ülserasyonların görülmesi ve histopatolojik incelemede intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin görülmesiyle konulur
- Kolon veya özefagus yüzeyinden fırçalanan hücrelerden veya biyopsi materyalinden CMV kültürü yapmak histopatolojik değişiklik olmadan tanı koymak için yetersizdir, çünkü düşük CD4 seviyesine sahip birçok hastada klinik hastalık olmadan pozitif kültür elde edilebilir

- CMV pn6monisinin tanısı zordur ve tutarlı klinik ve radyolojik bulgular (diffüz pulmoner interstisyel infiltrasyon, ateş ve 6ksürük veya nefes darlığı), akciğer dokusunda veya sitolojide multiple CMV inklüzyon cisimlerinin tayini ve pn6moniyle ilişkili diğer sık görülen patojenlerin dışlanması gerekir



CMV'ye bağlı nörolojik tutulumun tanısı uyumlu klinik bulgularla birlikte beyin dokusu veya BOS'ta CMV PCR'ın gösterilmesiyle konulur

Teması önleme:

- CMV tükürük, semen ve servikal sekresyonlarda bulunabildiği için HIV ile infekte genç ve erişkinlere cinsel temas sırasında kondom kullanımı önerilmeli
- CMV seronegatif olan ve çocuk bakımıyla uğraşan HIV infekte genç ve erişkinler CMV enfeksiyonu kazanma konusunda yüksek riske sahip olduğu konusunda bilgilendirilmeli
- CMV enfeksiyonunun kazanılması sık el yıkama veya eldiven kullanımı gibi optimal hijyenik koşullarda çalışarak azaltılabilir
- CMV seronegatif HIV infekte bireylere acil olmayan durumlarda kan transfüzyonu yapılacaksa CMV antikoru negatif veya lökositlerden arındırılmış kan ürünleri verilmeli

Hastalığı önleme:

- CMV'ye bağlı end-organ hastalığını önlemenin en iyi yolu ART kullanımıyla CD4 sayısını 100'ün üzerine çıkarmaktır
- Son zamanlarda;
- Valgansiklovir yüksek riskli AIDS hastalarında (CD4<100 hücre/mm³ ve CMV viremi tespit edilen) CMV'ye bağlı end-organ hastalığını azaltabileceği öne sürüldü, ancak profilaktik tedavinin fayda sağladığı gösterilememiştir.



Bu nedenle *ART tedavisi alacak veya almayacak hastalarda valgansiklovir primer profilaksisi önerilmemekte*

- CMV'ye baēlı ciddi bir hastalıēı önlemek için primer metod erken klinik bulguları tanımak ve uygun tedaviyi başlatmaktır. Hastalara basit tekniklerle (örn:gazete okurken) düzenli olarak görme keskinliklerini deēerlendirmeleri tavsiye edilmeli.
- Bazı hekimler modern ART öncesi dönemde erken CMV retinitlerinin yarısı asemptomatik seyrettiēi için $CD4 < 50$ hücre/mm³ olan hastalara 3-4 ayda bir oftalmolojik muayene önermekteydi; ancak günümüzde modern ART kullanımını ile CMV insidansı düştüēü için bu önerinin önemi bilinmemekte

TEDAVİ:

- CMV retiniti, retinal hastalığın tanınması ve yönetiminde uzman bir göz doktoru ile birlikte tedavi edilmeli
- **CMV retinitinde etkin tedaviler:**
- oral valgansiklovir,
- iv gansiklovir,
- iv gansiklovir sonrası oral valgansiklovir,
- iv foskarnet,
- iv sidofovir
- Cerrahi olarak uygulanan ve etkisi yaklaşık 6 ay süren gansiklovir implantları da oldukça etkili, ancak artık üretilmemekte

- Yüksek intraoküler konsantrasyon sağlamak ve hastalığın hızlı kontrolü için gansiklovir veya foskarnetin intravitreal enjeksiyonuyla kombine , oral valgansiklovir kullanılabilir.
- HIV konusunda uzman hekimler görme tehlikesi yaratan lezyonlarda başlangıç tedavisi olarak intravitreal gansiklovir veya foskarnet enjeksiyonu ile birlikte oral valgansiklovir kullanımını önermekte,



Küçük periferel lezyonları olanlarda yalnızca oral valgansiklovir kullanımını sıklıkla yeterli

- CMV retinitinde başlangıç tedavisinin seçimi lezyonların lokalizasyonu ve ciddiyeti, altta yatan immünsüpreyon derecesi, beraberinde kullanılan ilaçlar, tedaviye uyum gösterebilme durumuna göre bireyselleştirilmeli
- Sistemik tedavinin CMV'ye bağlı kontralateral göz tutulumunu, viseral hastalığı azalttığı gösterilmiş,
- Bu nedenle **CMV retinit tedavisi sistemik tedavi komponentini içermeli.**

- ART kullanımıyla immün iyileşme sağlanan hastalarda anti-CMV tedavisi verilmeden CMV retiniti kontrol altına alınabildiği için bazı klinisyenler küçük periferik lezyonları olan ve ART rejimine başlanacak hastalarda CMV spesifik tedavi vermemeyi göz önünde bulundurabilirler.
- Ancak ART kullanımıyla HIV replikasyonunun tamamen kontrol altına alınması ve retiniti kontrol etmek için yeterli immün iyileşmenin uyarılması 3-6 ayı bulabilir.

- İmmün iyileşmeyle ilişkili üveit ve retinal ayrılma gibi komplikasyonlar lezyon boyutuyla ilişkilidir, bu nedenle yeterli immün kontrol sağlanana kadar anti-CMV tedavi ile lezyon boyutunun küçültülmesi
- Dahası, ART öncesi ve ART dönemindeki kanıtlar spesifik anti-CMV tedavisinin immünkompromise CMV retinitli hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermektedir.
- Ayrıca ART dönemine ait veriler CMV retinitli hastalarda sistemik tedavinin retinit progresyonunu, karşı göz tutulumunu, viseral hastalık oluşumu ve mortaliteyi azalttığıyla ilişkilendirilmektedir.

 **Küçük periferik lezyonları olan naif hastalarda bile ART immün iyileşmeyi uyarana kadar sistemik anti-CMV tedavisinin ilk 3-6 ay verilmesi faydalı olacaktır.**

- **Kolit veya özefajiti;**

- 21-42 gün veya semptomlar kaybolana kadar tedavi

- Genellikle tedavi için tercih edilen ajan iv gansiklovirdir, hasta oral tedaviyi tolere edebilir hale gelince oral valgansiklovire geçilebilir.

- Gansiklovir ilişkili toksisite meydana geldiğinde veya gansiklovir dirençli virüs ile karşılaşıldığında foskarnet alternatif tedavi olarak kullanılabilir

- Hafif hastalıkta oral valgansiklovir kullanılabilir

- HIV ile infekte hastalarda CMV pnömonisi ve nörolojik hastalıkta tedavi ile ilgili veriler sınırlı, iv gansiklovir veya foscarnet tedavide kullanılabilir; ancak tedavinin optimal süresi ve oral valgansiklovirin rolü bilinmiyor

 **Bütün klinik tutulumlarda ART rejimini düzenlemek önemli**

ART'ye başlarken düşünülecekler:

- Aktif CMV retiniti olanlarda ve yakın/uzak geçmişte geçirenlerde immün rekonstitüsyona bağlı inflamatuvar sendromunun (IRIS) komplikasyonu olarak görme bozukluğu meydana gelebilir.
- Eskiden yapılmış kontrollü bir çalışmada immün rekonstitüsyona bağlı üveitin (IRU) ertelenilene göre hemen başlanılan ART grubunda artış gösterdiği (%71 vs %31), retinit kontrol altına alınana kadar ART'yi ertelemenin olası IRU ciddiyetini azaltmada faydalı olabileceği öne sürülmüş.
-
- Anti-CMV tedavisi başlandıktan sonra CMV replikasyonu genellikle 1-2 hafta içinde kontrol altına alınır ve günümüzde ART başlanmasını takiben oluşan önemli derece IRU oranı düşüktür.

Tedaviye yanıt ve yan etkilerin izlenmesi:

- CMV retinitinde hasta tedaviye başladıktan 2 hafta sonra ve sonrasında ayda bir hasta oftalmolojik muayene ile tedavi etkinliği, IRU gelişimi ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlar açısından değerlendirilmeli
- İmmün iyileşme sağlanan hastalarda oftalmolojik kontroller 3 ayda bire düşürülebilir; ancak klinisyenler relaps ve diğer retinal komplikasyonların yine de oluşabileceğinin bilincinde olmalıdır

- Gansiklovir/valgansiklovir yan etkileri:
anemi, nütropeni, trombositopeni, bulantı, ishal, renal disfonksiyon
- Foskarnet yan etkileri:
nefrotoksisite, elektrolit bozuklukları, anemi, nöbet
- Gansiklovir veya foskarnet alan hastalarda tam kan sayımı, serum elektrolitleri ve renal fonksiyon testleri indüksiyon döneminde haftada iki, idame döneminde en az haftada bir kere takip edilmelidir

- Sidofovir doz ilişkili nefrotoksisite, nütropeni, üveit ve hipotoni ile ilişkilidir.
- İv sidofovir alan hastalarda her infüzyondan önce BUN-kreatinin ve idrar tetkiki yapılmalıdır, eğer renal disfonksiyon ve idrarda belirgin proteinüri saptanırsa ilaç infüzyonu kontrendikedir.
- Uygulamadan önce hidrasyon ve oral probenesid uygulaması gerektirir.
- Sidofovir ilişkili üveit ve hipotoni için periyodik oftalmolojik muayenelerin yapılması gereklidir.

- IRU, IRIS'in oküler formu olup CMV'ye karşı gelişen bir advers immün reaksiyondur, ART'ye başlanmasından sonra gözde inflamasyonla kendini gösterir. ART'ye başladıktan sonra sıklıkla ilk 4-12 haftada, CD4 sayısı belirgin yükselenlerde gözlenir
- IRU'ya bağlı oküler komplikasyonlar görme kaybıyla sonuçlanabilen maküler ödem ve epiretinal membranlardır
- **IRU, CMV retiniti için önceden başarıyla tedavi edilmiş kişilerde aylar veya yıllar sonra bile gelişebilmektedir**
- IRU tedavisi birtakım kortikosteroidleri içerir, anti-CMV tedavinin yararı belirsizdir. Kortikosteroidlerin perioküler, intravitreal veya oral olarak kullanımlarının hepsinin başarılı olduğu belirtilmiştir.
- Oral kortikosteroid kullanılacaksa kısa süreli kullanım tercih edilmelidir

- ART başlandıktan sonra erken dönemde hastalar hala CMV retinit gelişimi açısından risk altındadır. ART başlandıktan kısa süre sonra gelişen CMV retinitisi diğer normal hastalarda olduğu gibi sistemik anti-CMV ilaçlarıyla tedavi edilmelidir ve aynı ART rejimi devam etmelidir. Kortikosteroidler önerilmemektedir
- Ayrıca ART başlanması sonrası kötüleşen ve CMV retinitisi için tedavi alan hastalarda da üveit yoksa kortikosteroid kullanılmamalıdır. Bu durumda ART ve anti-CMV tedavi devam etmelidir

Tedavi başarısızlığında yönetim:

- CMV retinitinde tedavi başarısızlığı veya relaps, sıklıkla ART başlandıktan sonra yeterli immün rekonstitüsyon geliştiremeyen hastalarda meydana gelir. Ayrıca gözdeki yetersiz ilaç konsantrasyonu ve CMV ilaç direncine de bağlı olabilir
- Birçok uzman erken relapsın sistemik olarak uygulanan ilaçların sınırlı intraoküler geçişinin olmasından kaynaklandığına inanmakta

 İdame tedavi alan hastalarda relaps meydana gelirse, retinit genellikle aynı ilacın yeniden yükleme ve idame dozları şeklinde verilmesiyle kontrol altına alınabilir

- Gansiklovir ve foskarnet kombinasyonu etkinlik açısından herhangi birinin tek başına kullanıma göre daha üstün gözükmekte ve birden çok retinit relapsı gelişen, tekli ilaca cevapsız hastalarda düşünülmelidir.
- Ancak bu ilaç kombinasyonu önemli düzeyde toksisiteyle ilişkilidir.

- İlaç direnci uzun süreli anti-CMV tedavi alan hastalarda görülmektedir. ART öncesi dönemde bu oran yaklaşık %25 olarak gösterilmiş ve gansiklovir, foskarnet, sidofovir için bu oranlar benzer bulunmuş. ART döneminde direnç oranı daha düşük gözükmemekte (yaklaşık %5)
- Yüksek düzeyde gansiklovir direnci sıklıkla sidofovir ve bazen de foskarnete çapraz direnç gelişimiyle ilişkili
- Erken relapslardan ziyade geç relapslar ilaç direnci gelişimiyle ilişkili
- Gözdeki ve kandaki virüs %90 vakada özdeştir, kanda direnç bakılması yeterli olup her vakada olmasa da kanda veya idrarda direncin saptanması retinitin klinik davranışıyla koreledir

- Direnç gelişiminden sorumlu mutasyonlar: CMV UL97 VE UL57 genindekiler
- Dirençli CMV virüsleri sıklıkla CMV UL97 geninde mutasyonlara sahip olduğu için CMV DNA PCR assay kullanılarak kanda bakılacak duyarlılık testiyle CMV UL97 mutasyon sıralamasının yapılması, tedavi sonrasında relaps gelişen hastalarda faydalı olabilir, bu test 48 saatten daha kısa bir sürede tamamlanabilir
- Konvansiyonel kültür yöntemleri, duyarlılık testleri ve viral sıralama sıklıkla klinik laboratuvarlarda bulunmamaktadır; çünkü çok zaman ve maliyet gerektirir
- Ayrıca kanda CMV DNA viral yük tayini tedavi başarısızlığında düşük pozitif prediktif değere sahiptir
- Birçok UL97 mutanı ve bazı UL54 mutantları foskarnet tedavisine cevap verir
- Yüksek dereceli gansiklovir dirençli izolatlarda alternatif tedaviye değişim gerekir (örn:sistemik ve/veya seri intravitreal foskarnet enjeksiyonları)

Rekürrensi önlemek:

İdame tedaviye ne zaman başlanmalı?

- CMV retinitinde indüksiyon tedavisinden sonra, ART kullanımıyla rekonstitüsyon oluşana kadar kronik idame tedaviye devam edilmelidir
- Yapılan randomize, kontrollü klinik çalışmalarda kronik supresyon için etkili bulunmuş tedaviler: parenteral gansiklovir, oral valgansiklovir, parenteral foskarnet, kombine parenteral gansiklovir ve foskarnet, parenteral sidofovir

- Sadece intravitreal tedavi uygulaması, kontralateral göz tutulumu ve ekstraokuler hastalıktan koruma sağlamaz.
- İmmün rekonstitüsyon oluşana kadar oral veya iv tedavi kontralateral göz tutulumunu engellemek için mutlaka uygulanmalıdır
- Tedavi rejiminin seçiminde göz doktoru konsültasyonu istenmeli ve seçimde retinal lezyonun anatomik lokalizasyonu, karşı gözdeki görüş düzeyi, hastanın immünolojik ve virolojik durumu, ART cevabı göz önünde bulundurulmalı

- Tekrarlayan gansiklovir veya foskarnet intravitroz enjeksiyonlarının kontrol edilemeyen CMV retinitinin idame tedavisinde etkili olduğu görülmüş
- İntravitreal sidofovir ile hipotoni, üveit, immün iyileşmeye bağlı üveit riskinden dolayı bu uygulama sıra dışı olgular için saklanmalıdır

 **CMV retinitinde ART cevabı ile CD₄ sayısı >100 olana ve bu 3-6 ay sürdürülene kadar kronik tedavi devam ettirilmeli**


- Akut CMV sendromu geçtikten ve etkili ART'ye başladıktan sonra eş zamanlı retinit veya tekrarlayan hastalık olmadığı sürece CMV'ye bağlı gastrointestinal hastalık, pnömoni ve santral sinir sistemi hastalıklarında kronik idame tedavi rutin olarak önerilmemektedir

İdame tedavi ne zaman sonlandırılmalı?

- **CMV retinitisi olan, lezyonların en az 3-6 ay tedavi edilip inaktif olduğu, ART ile CD4 sayısı 3-6 ay boyunca >100 olan genç ve erişkinlerde idame tedavi göz doktoru konsültasyonu ile birlikte güvenle kesilebilir**
- **Tedavi kesilmesi sonrasında %3 oranında relaps olduğu saptanmıştır. Bu nedenle anti-CMV idame tedavisi kesilen bütün hastalarda relaps ve IRU gelişimini erken saptamak için en az 3 ayda bir, immün rekonstitüsyon geliştikten sonra da periyodik olarak oftalmolojik muayeneler yapılmalıdır.**



Retinit relapsı için kanda bakılan CMV viral yükün düşük pozitif prediktif değeri olduğu için önerilmemektedir



CMV retinit relapsı sıklıkla anti-CMV idame tedavisi kesilen ve CD4 sayıları 50'nin altına düşen hastalarda görülmektedir.

- Bu yüzden CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olduğunda idame tedaviye yeniden başlanmalıdır

Gebelikte dikkat edilecekler:

- Gebelikte CMV infeksiyonu için tedavi endikasyonları gebe olmayan HIV infekte bireylerle aynıdır
- Retinal hastalıkta ilk trimesterde sistemik uygulanan antivirallere fetüs maruziyetini sınırlamak için mümkünse lokal tedavilerin intravitöz enjeksiyonları tedavide düşünülmelidir.

 **Sistemik antiviral tedaviye ilk trimesterdan sonra başlanmalıdır.**

- Gansiklovir tavşan ve farelerde embriyotoksik, tavşanlarda teratojeniktir .
- Organ transplantasyonu sonrası insanlarda gebelikte ve non-HIV infekte gebelerde son dönemlerde fetal CMV infeksiyonunu tedavi etmek için güvenli kullanımı bildirilmiştir.
- Foskarnet tavşan ve farelerde iskelet anomalisi ve varyantlarıyla ilişkili bulunmuştur. Sidofovir tavşan ve farelerde embriyotoksik ve teratojeniktir (meningomyelose ve iskelet anomalileri). İnsanlarda gebelikte kullanımıyla ilgili tecrübe bulunmamakta, gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

- Sınırlı veri, toksisite rapor ve çalışmaları dahilinde gebelikte tedavi seçeneği olabilecek ilaç **valgansiklovir**dir.
- 3. trimesterde fetus fetal hareketler açısından izlenmeli ve gestasyonun 20. haftasından sonra önemli derecede anemiyle giden hidrops fetalis açısından periyodik ultrason izlemleri yapılmalı.
- Bu klinik durumun oluşması halinde normal veya CMV spesifik immünglobulin kullanımını destekleyici veri bulunmamaktadır.

- Gebelik sırasında farklı CMV suşlarıyla primer infeksiyon, reaktivasyon ve reinfeksiyonun hepsi gebelik sırasında fetüse geçişe ve konjenital CMV enfeksiyonuna neden olabilir.
- Yapılan çalışmaların çoğunda HIV-infekte gebe kadınların %90'ından fazlasında anti-CMV (+) olduğu için fetüsteki semptomatik enfeksiyon riski düşüktür.
- Ancak son çalışmalarda HIV-infekte infant ve $CD4 < 200$ hücre/mm³ olan annelerden doğan bebeklerde konjenital CMV görülme oranı artabileceği belirtilmiştir.
- Gebelikte maternal ART kullanımı, azalmış perinatal/erken postnatal CMV enfeksiyonu ve azalmış ilgili klinik semptomlarla ilişkilendirilmiştir.

- Doğumda asemptomatik olan yenidoğanların %5-15'inde duyma kaybı, görme bozukluğu, mental retardasyon ve/veya kognitif bozukluk gibi ciddi uzun vadeli sorunların oluşma riski var
- Gebelikte CMV hastalığı geçiren gebelerde fetus gestasyonun 20. haftasından sonra periyodik olarak ultrason ile izlenmelidir; ancak infekte bebeklerin sadece %5-25'inde konjenital enfeksiyonun ultrason kanıtı olduğu unutulmamalıdır (örn:serebral ve abdominal kalsifikasyon, hidrops, mikrosefali, ventrikülomegali, asit, ekojenik fetus bağırsağı)
- Konjenital CMV enfeksiyonu için bulunan herhangi bir şüpheli ultrason bulgusu, kesin tanı için amniyosentez gibi bir tanısal işlemi düşündürmelidir.
- Eski çalışmalarda invaziv fetal tanısal testlerin artmış perinatal HIV geçişiyle ilişkili olduğu söylene de, güncel verilerde etkin ART tedavisi altında ve saptanamayan HIV RNA düzeyleri olan gebelerde riskin minimal olabileceği belirtilmekte

- Eğer fetal CMV infeksiyonu doğrulanırsa, intrauterin tedavi için standart bir seçenek bulunmamaktadır.
- Etkili bir intrauterin tedavi olmadığı sürece hamilelikte rutin CMV infeksiyonu taraması önerilmemektedir. **Hamilelikte asemptomatik maternal CMV infeksiyonunun sadece bebeğe geçisi önlemek için tedavi edilmesi endike değildir.**

CMV infeksiyonu tedavisinde öneriler:

- **CMV'ye bağlı hastalığı önleme:** En iyi yol CD4 sayısını >100 hücre/mm³ tutabilmek için ART kullanımı
- **CMV retinitinin yönetimi:**
 - *Başlangıç tedavisi için seçim bireyselleştirilmeli ve lezyonların lokalizasyonu ve ciddiyeti, immünsüpresyonun düzeyi, eşlik eden medikasyonlar, tedaviye uyum gösterebilme gibi faktörler göz önünde bulundurulmalı
 - *Karşı göz tutulumunu engellemek, CMV'ye bağlı visseral hastalığı önlemek ve sağkalımı iyileştirmek için mümkün olduğunca sistemik tedavi verilmeli

• Acil görme tehlikesi yaratan lezyonlarda tedavi:

Tercih edilen tedavi: 7-10 gün boyunca toplam 1-4 doz foskarnet ve gansiklovirin intravitreal injeksiyonları (+) 14-21 gün boyunca 900 mg po 2x1 valgansiklovir, sonrasında 900 mg 1x1/gün

Alternatif tedavi: intravitreal injeksiyon + aşağıdaki sistemik tedavilerden biri:

- * Gansiklovir 5 mg/kg iv 2x1 14-21 gün, sonrasında 5 mg/kg iv 1x1
- * Gansiklovir 5 mg/kg iv 2x1 14-21 gün, sonrasında valgansiklovir 900 mg po 1x1
- * Foskarnet 60 mg/kg iv 3x1 veya 90 mg/kg iv 2x1 14-21 gün, sonrasında 90-120 mg/kg iv 1x1
- * Sidofovir 5 mg/kg/hafta iv 2 hafta, sonrasında 5 mg/kg her hafta, öncesinde ve sonrasında SF hidrasyonu ve probenesid uygulaması (bu rejim sulfa allerjisi olanlarda probenesid ile çapraz reaksiyon riskinden dolayı kullanılmamalıdır)

• Periferal lezyonlarda tedavi: yukarıda belirtilen sistemik antiviral tedavilerden biri, ART ile immün iyileşme oluşana kadar ilk 3-6 ay kullanılmalı

- **IRU**: bütün CMV retinit lezyonlarının immün iyileşme oluşana ve lezyon boyutları iyice küçülene kadar tedavisi IRU gelişim riskini azaltabilir. IRU gelişirse tedavisi perioküler kortikosteroid veya kısa süreli sistemik steroiddir.
- **CMV retinitinde kronik idame tedaviyi sonlandırma:**
 - * CMV tedavisinin en az 3-6 ay olması, lezyonların inaktifleşmesi ve ART kullanımıyla birlikte CD4 sayısının 3-6 aydır >100 hücre/mm³ olması
 - * Tedavinin sonlandırılmasına mutlaka göz hastalıkları konsültasyonu sonrasında karar verilmeli, tedavi kesildikten sonra IRU gelişimi veya relapsın erken saptanabilmesi için 3 ayda bir oftalmolojik izlem yapılmalı. Uzun süreli immün rekonstitüsyon sağlandıktan sonra da periyodik izlemler devam etmeli.
- **Kronik idame tedaviyi yeniden başlatmak:** CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olduğunda

- **CMV özefajit/kolit yönetimi:** dozlar CMV retiniti ile aynı

Tercih edilen tedavi: Gansiklovir 5 mg/kg 2x1, hasta oral tedaviyi tolere eder hale geldikten sonra valgansiklovir tablet 900 mg 2x1 şeklinde devam edilebilir

Alternatif tedavi:

1. Foskarnet 60 mg/kg iv 3x1 veya 90 mg/kg iv 2x1 (gansiklovir toksisitesi veya direnci durumunda)
2. Semptomlar oral absorpsiyona engel olacak kadar ciddi değilse oral valgansiklovir
3. Hafif vakalarda ART ertelenmeden başlanabilirse CMV tedavisi vermemek düşünülebilir.

Tedavi süresi: 21-42 gün veya bulgu ve belirtiler kaybolana kadar

NOT: İdame tedavi genellikle gerekmemekte, ancak relaps olursa düşünülmeli

- **CMV pnömonisinde yönetim:**

- * İlaç dozları CMV retinitindeki ile aynı
- * HIV + hastalarda CMV pnömonisinde tedavi tecrübeleri sınırlı, iv gansiklovir veya foskarnet kullanımını uygun

★ Oral valgansiklovirin rolü ve optimal tedavi süresi net değil

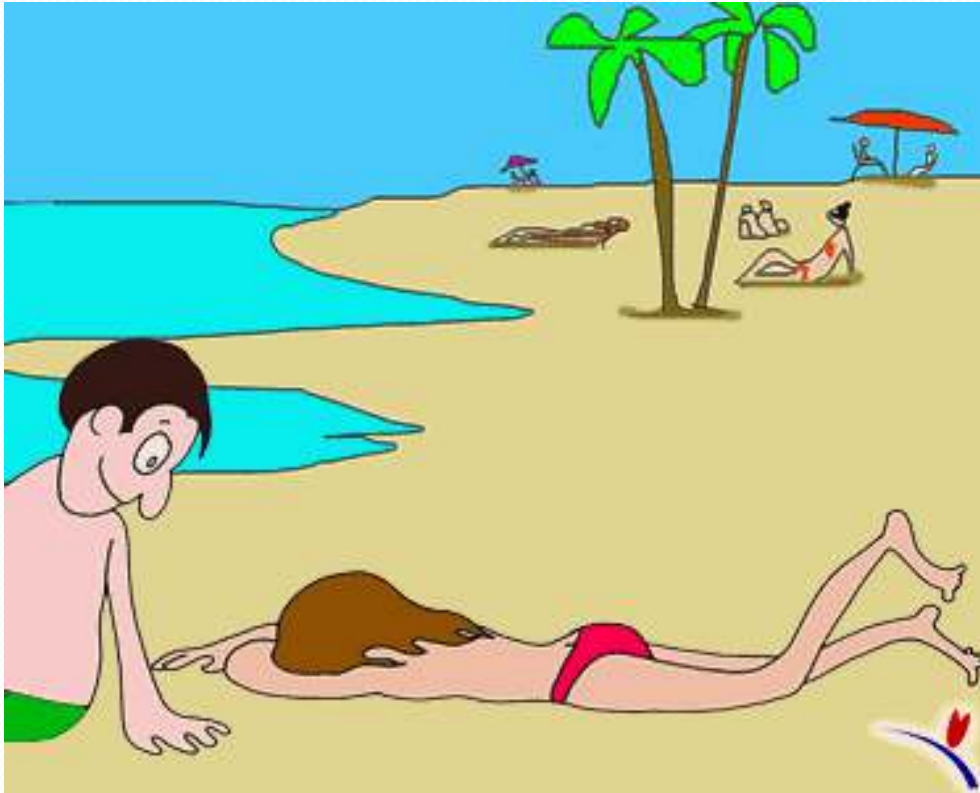
- **CMV'ye bağlı nörolojik hastalık yönetimi:**

- * İlaç dozları CMV retinitindeki ile aynı
- * Tedaviye bir an önce başlanmalıdır
- * Hastalığı stabilize etmek ve tedavi yanıtını arttırmak için iv gansiklovir ve iv foskarnet kombinasyonu

★ Oral valgansiklovirin rolü ve optimal tedavi süresi net değil

- * Viral supresyon ve immün rekonstitüsyon sağlamak için ART planlanmalı

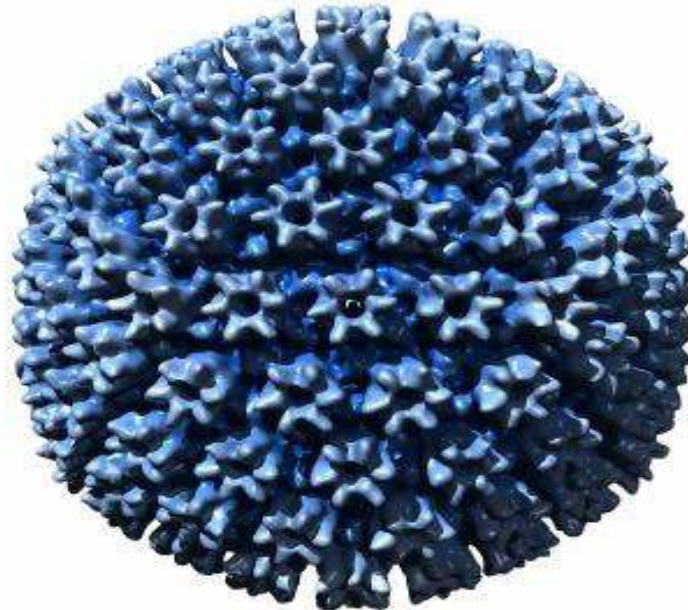
Ne bekliyordunuz ?

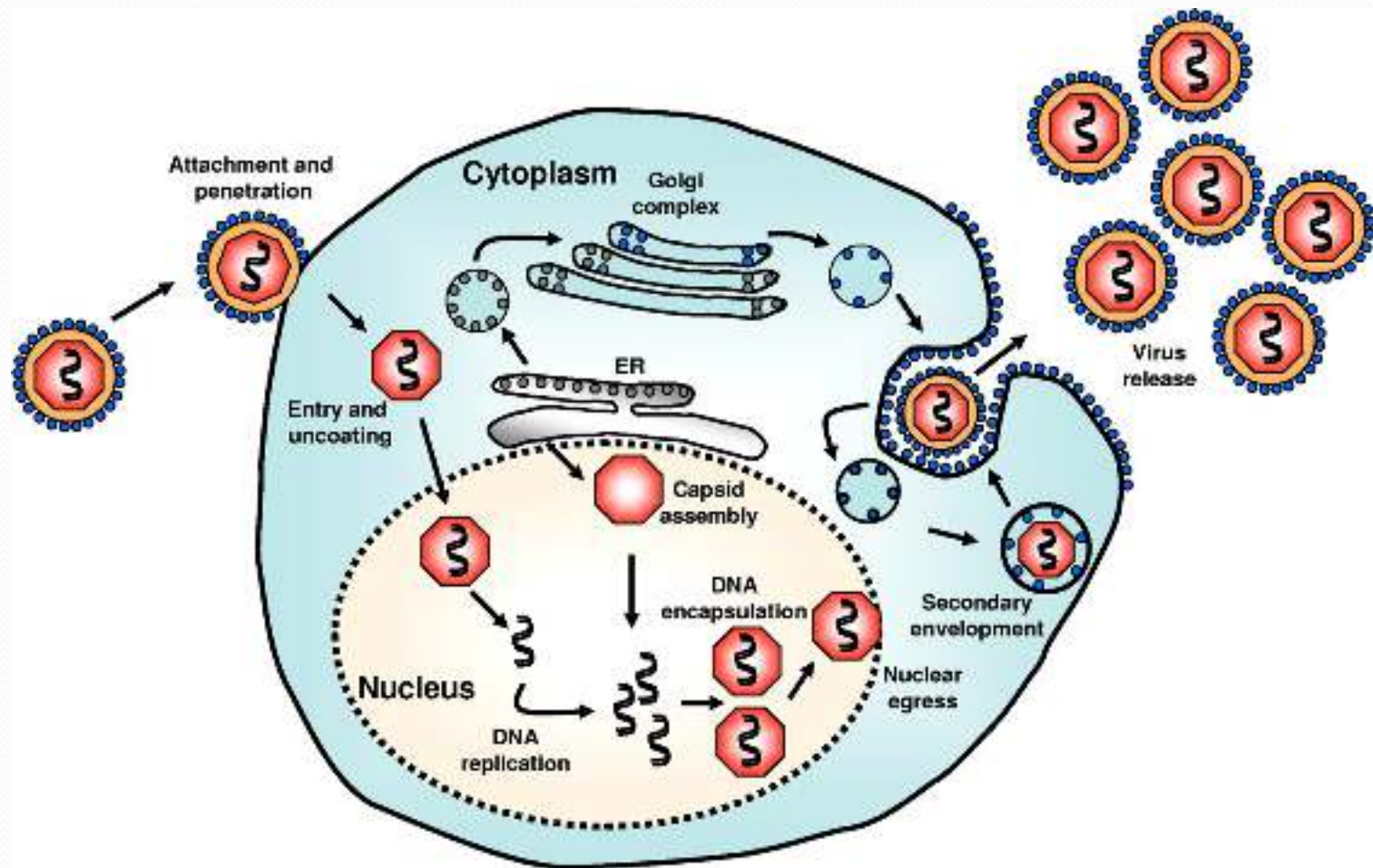


Sitomegalovirüs: Bir Herpes Virüs:

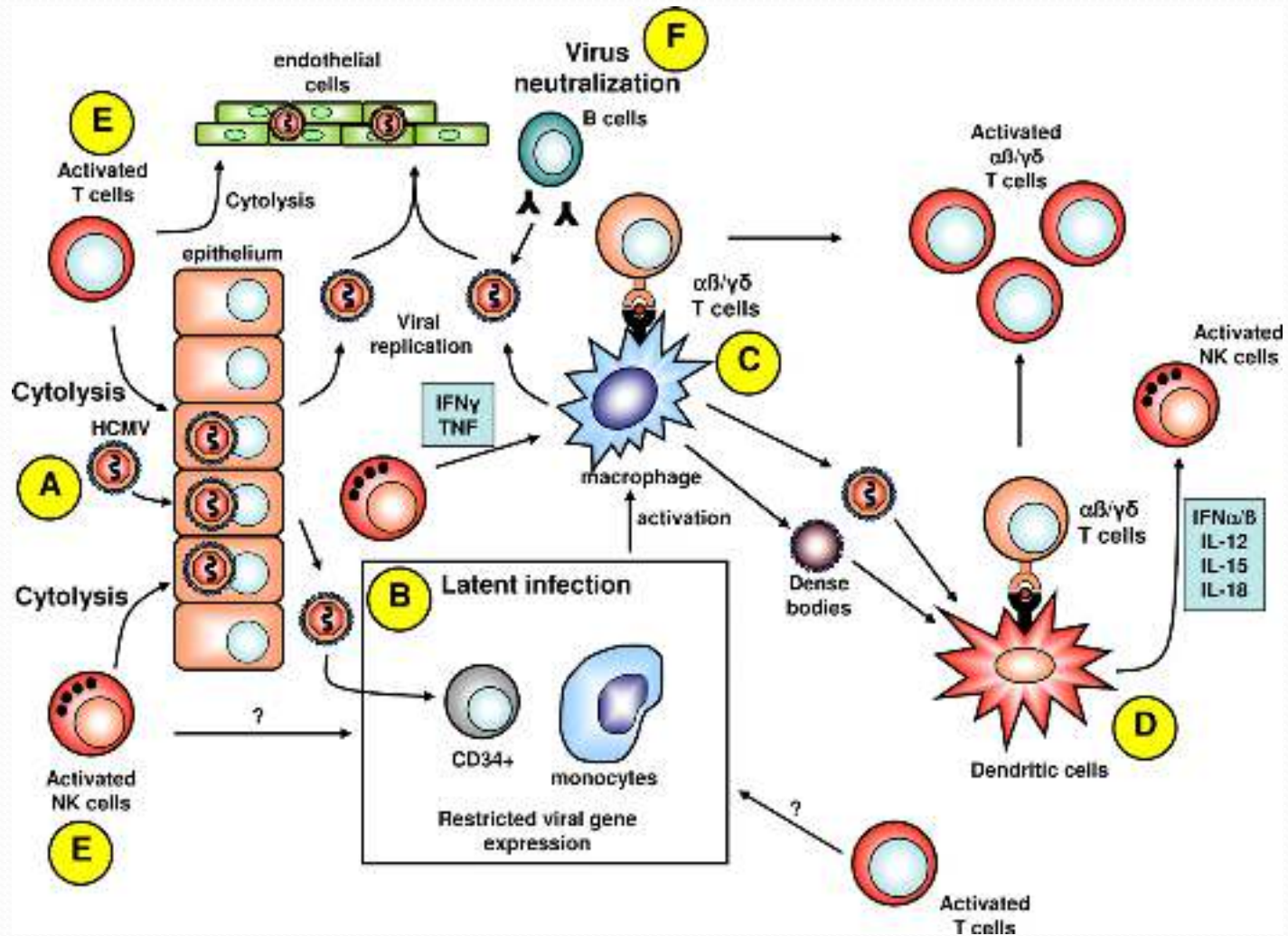
Çift zincirli lineer DNA,
Lipit membran üzerinde 162 hexagonal protein kapsomer

CMV herpes virusler içerisinde en geniş genoma sahip üye
(230-240 kilobaz çift)





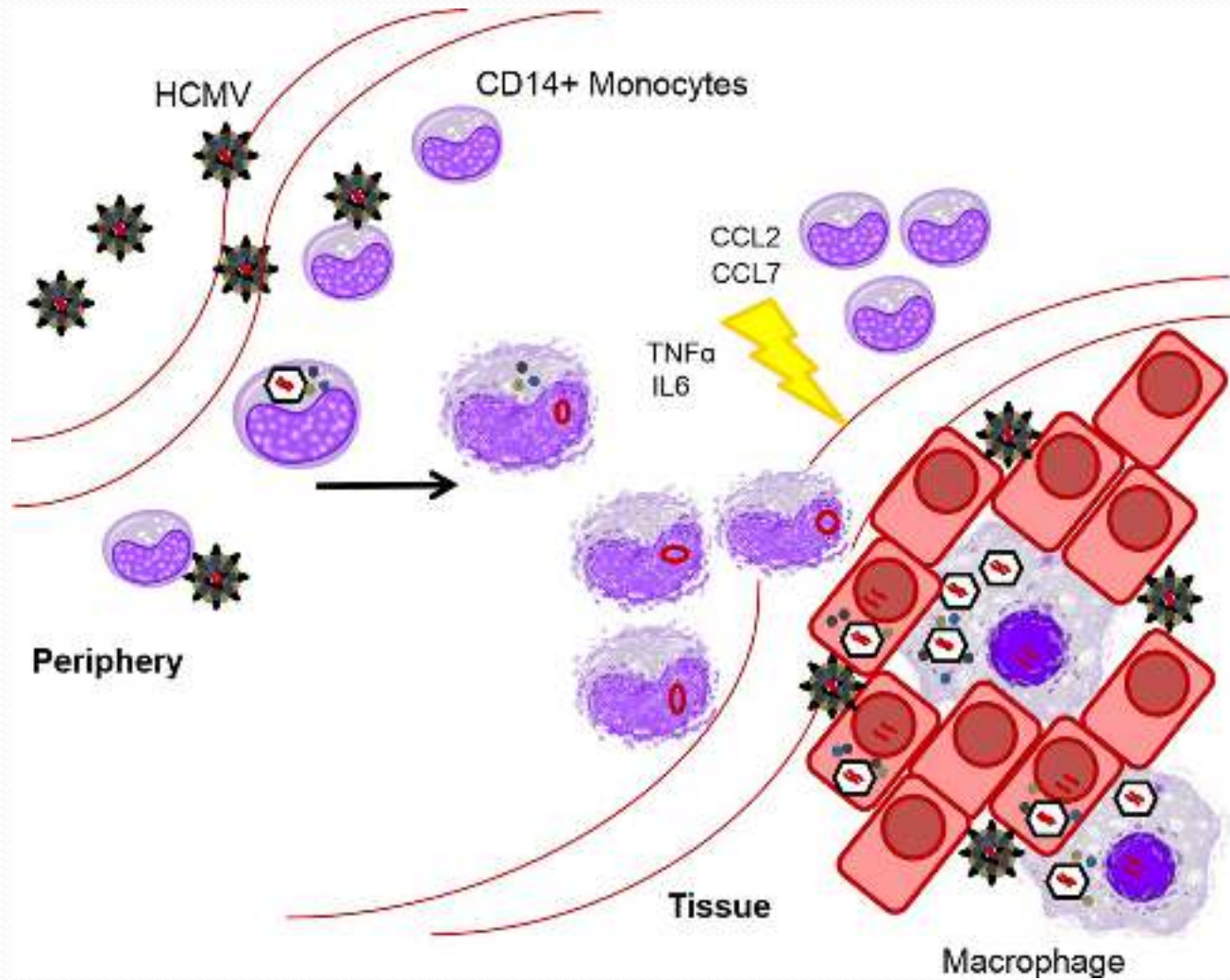
Immune control of HCMV by innate and adaptive immunity.



Tania Crough, and Rajiv Khanna Clin. Microbiol. Rev. 2009;22:76-98

Clinical Microbiology Reviews

Model of HCMV latency, reactivation, and dissemination.



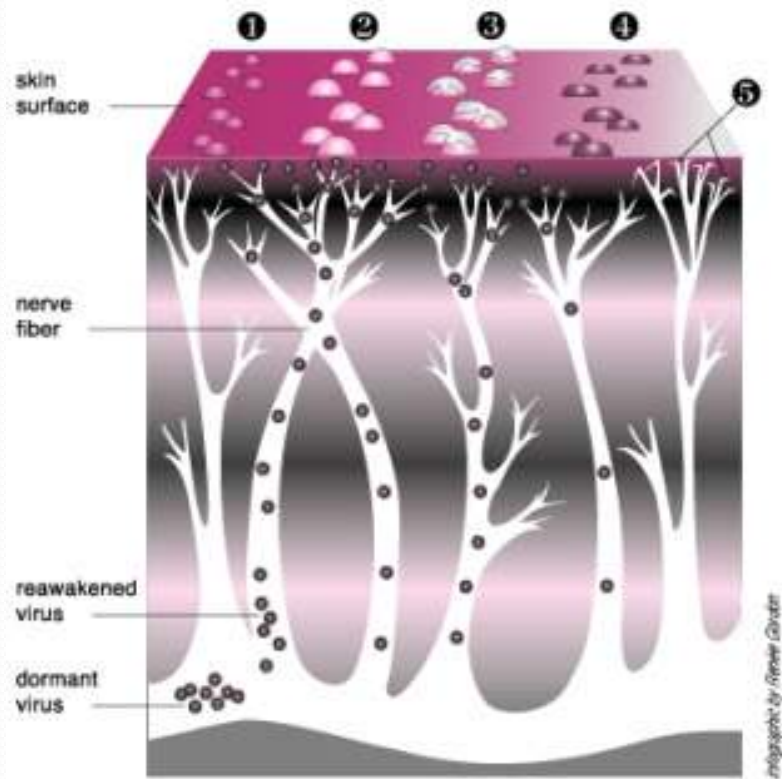
Vanessa M. Noriega et al. J. Virol. 2014;88:9391-9405

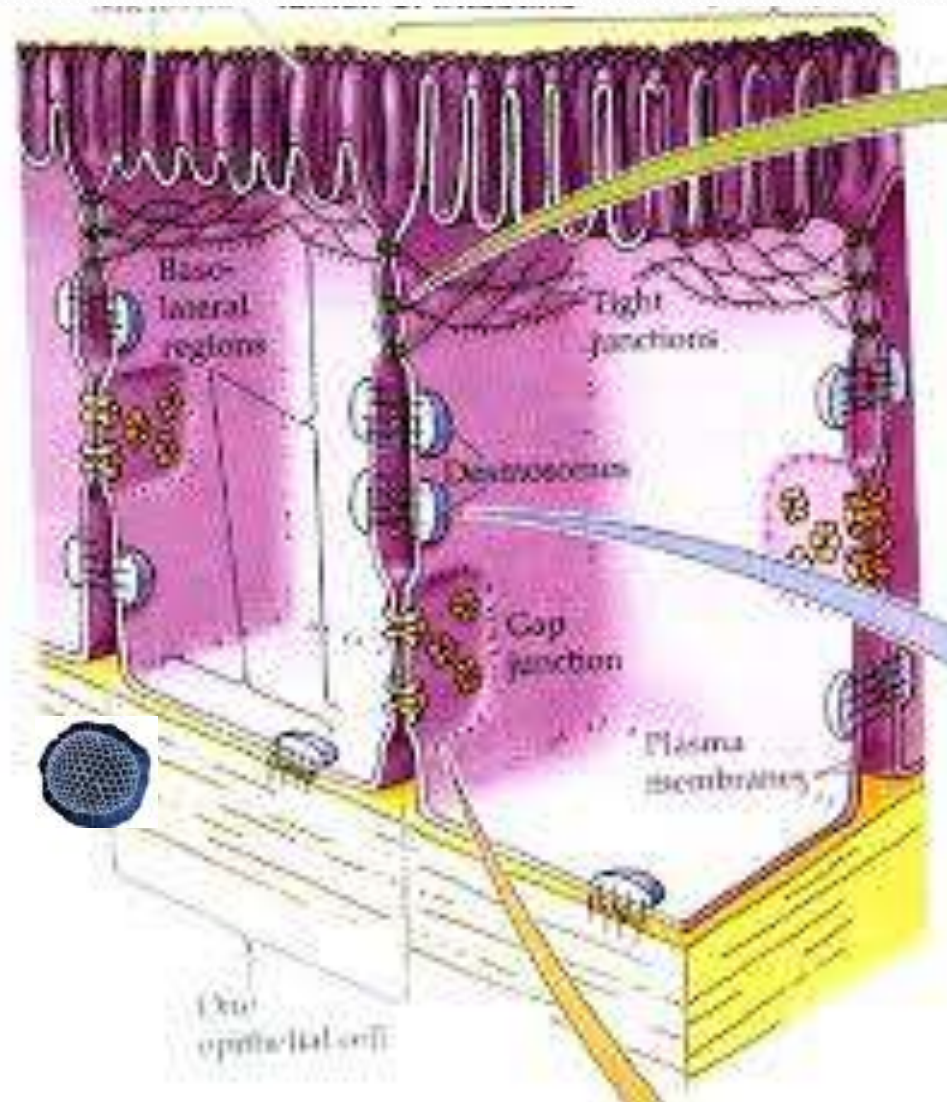
Journal of Virology

KAÇIŞ MEKANİZMASI LATENTLİK

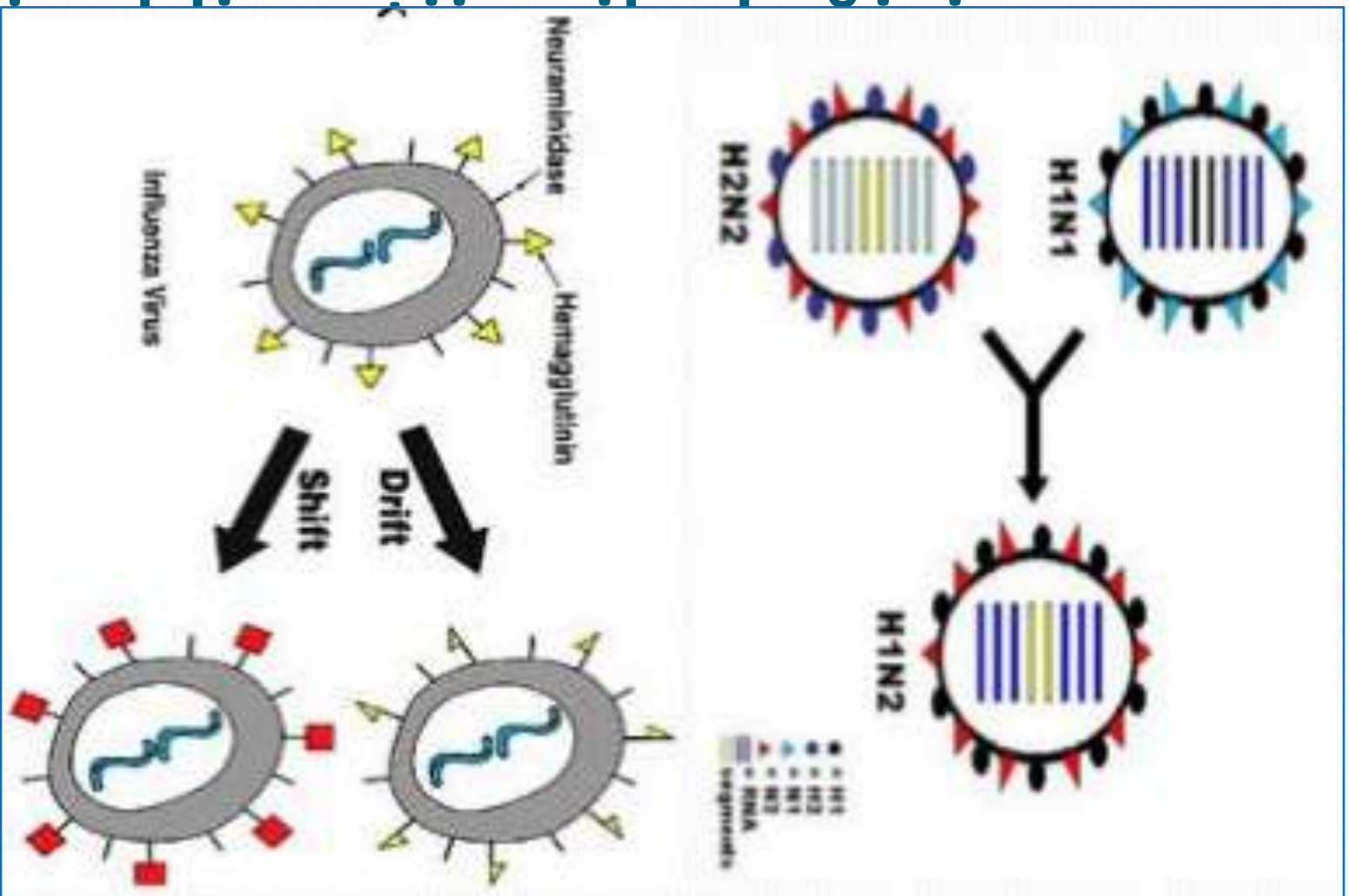


ORTAYA ÇIKMAMA





Südtiroler ...

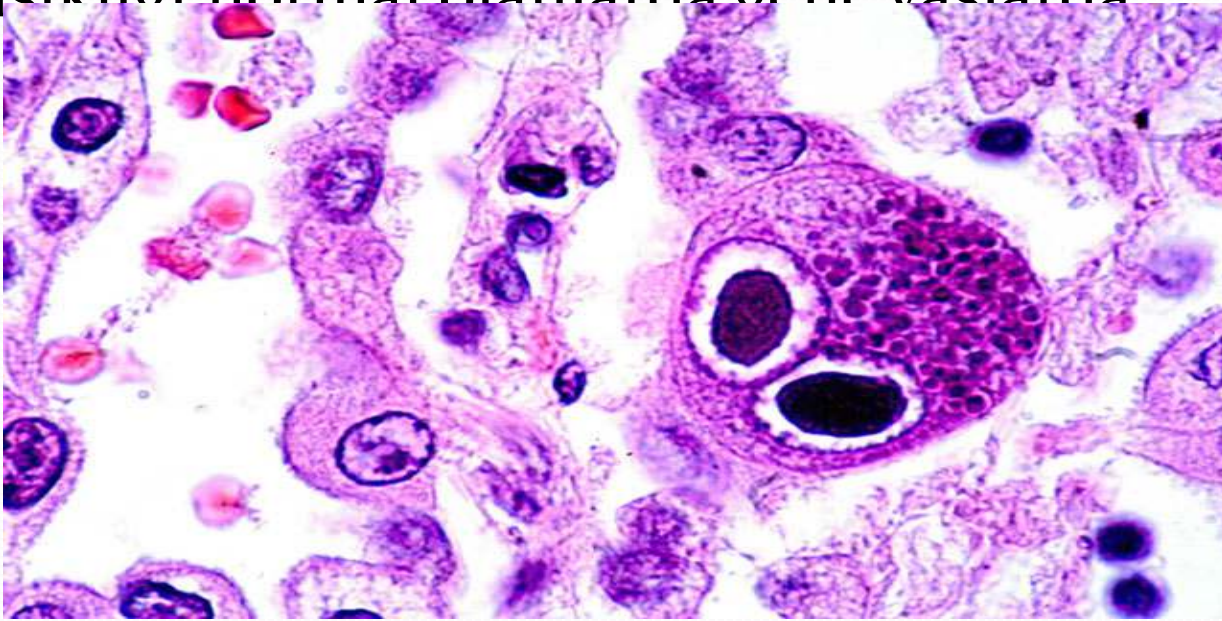


O KADAR ÇOK MEKANİZMA VAR Kİ



CMV KLİNİK TABLOLAR

- Bağımsıklığı normal olanlarda genç vaslarda



BAĞIŞIKLIĞI BASKILANANLARDA

- SADECE BİR ORGANA SINIRLI ENFEKSİYON
- GENEL TUTULUM
- ÇOK ÇOK SIK DEĞİL (BİZ BİRAZ DAHA FAZLA GÖRÜYORUZ)

GIS'de: KOLİT

- İshal, ateş k
- İskemik kol



Aşağıdakiler de olabilir

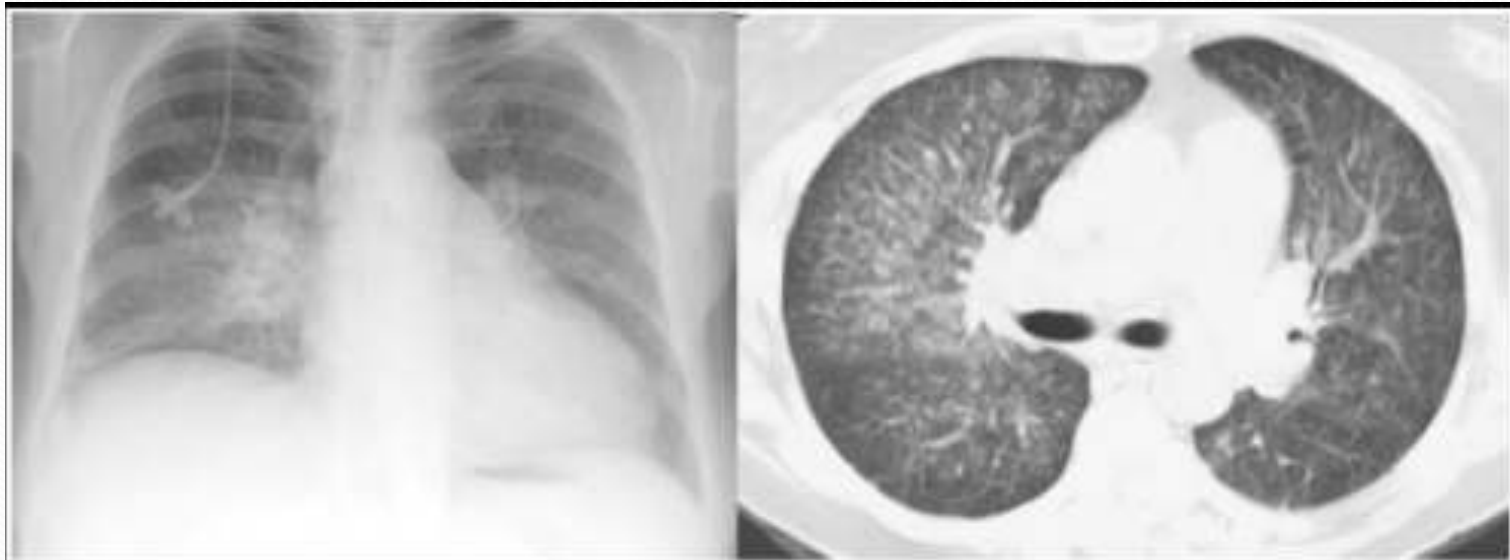
- **Hepatit,**
- **Gastroduodenit,**
- **Gastrik ülserler,**
- **Kolanjit,**
- **Pankreatit**

KVS'DE:

- Hem immüno kompetan hem immünsüpresif hastalarda
- Perikardit
- Miyokardit

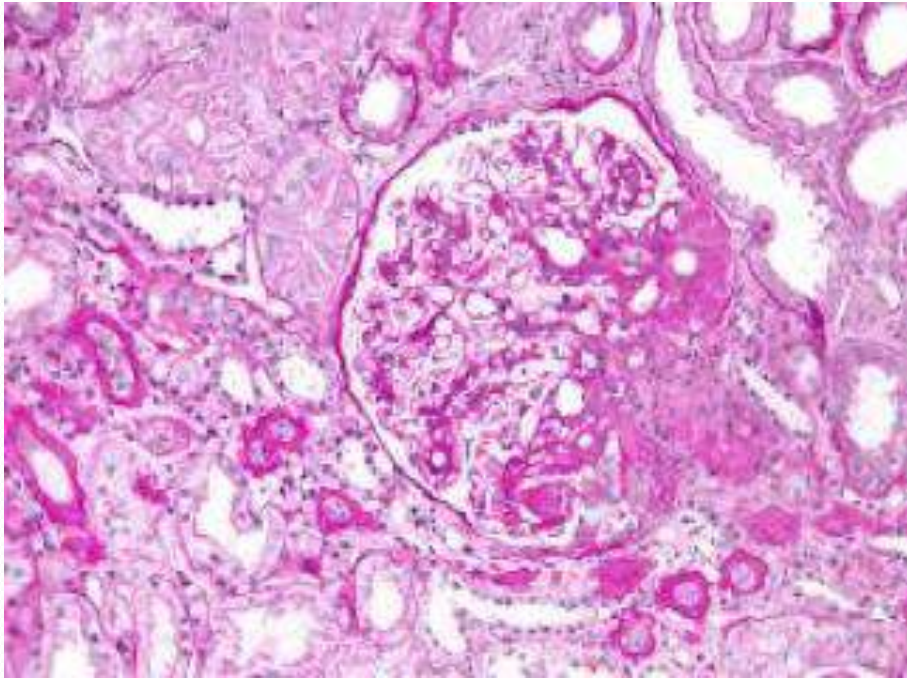
Solunum sistemi

- Pnömoni



Üriner

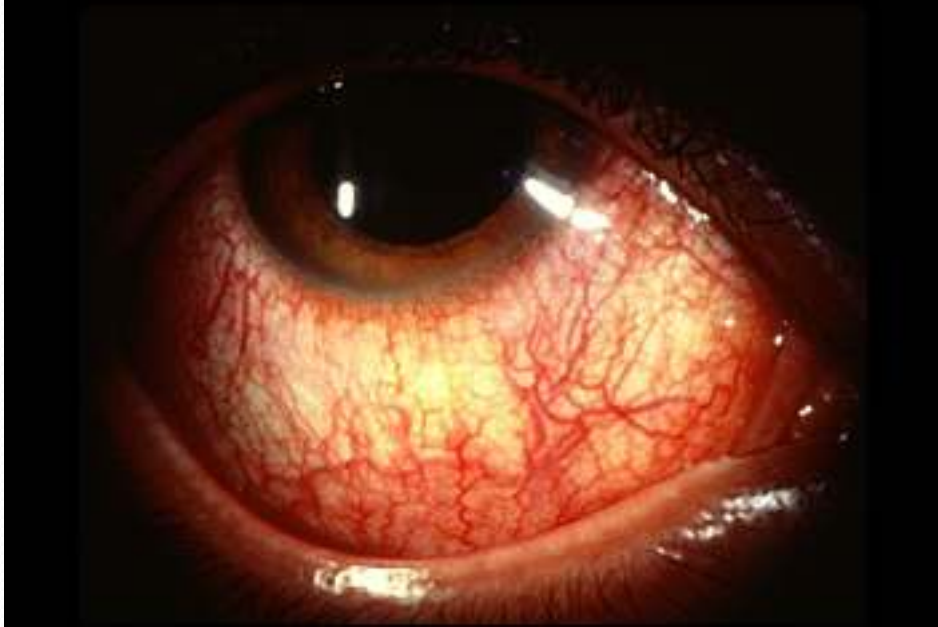
- Fokal Segmental glomerüloskleroz



DERİ: Eritema multiforme



GÖZ: retinit-korioretinit-optik nörit



Nörolojik olarak

- Guillain-Barré sendromu:

Genellikle daha genç hastalarda, solunum yetersizliği ve kraniyal sinir hasarları

- Ensefalit:

Motor defisitler (localized güçsüzlük, parapleji),
Duyu bozuklukları (hipoestezi, paraestezi....,)
Dezorientasyon, konfüzyon.

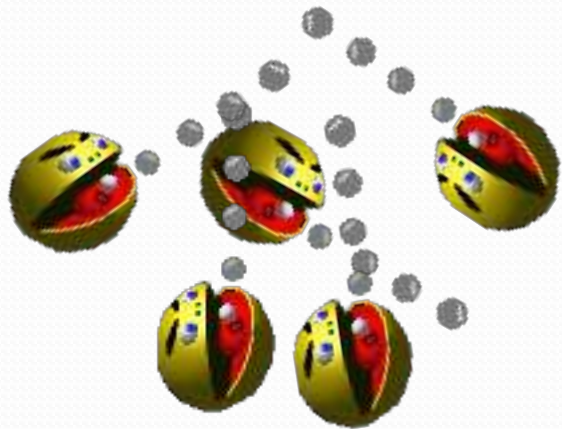
- Transvers myelit

YANI ÇOK ÇEŞİTLİLİK GÖSTERİYOR



ASIL SIKINTI NERDE?

- Enfeksiyonu adölesan dönemde geçiriyoruz
- Genelde sıkıntı olmadan iyileşiyoruz
- TC'de prevalans %90-97



Özellikle

- YÜKSEK DOZ STEROİT
- KEMOTERAPİ
- DİĞER.....zimab, zumab, omab-bumab

On the other hand, it is important to underline that, in patients receiving biological drugs, presenting fever of unknown origin, particularly if associated with rash, hepatitis or visual field defects, clinicians should be aware of the risk of CMV reactivation and specific diagnostic tools should be performed.

İyi bir şey yaparken Ne yaptığımızın farkında olalım



Kedi Nerde?



PEKİ NASIL TANIYALIM

- İyi klinik bakı, aklımıza gelmesi
- CMV-DNA PCR İLE (steril örnekler)
- CMV ANTİJENEMİ



SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONLARI

Cytomegalovirus (CMV) Hastalığı
Konjenital CMV Enfeksiyonu

ICD-10 B25

ICD-10 P35.1

EPİDEMİYOLOJİSİ

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları genellikle çocukluk çağında asemptomatik veya subklinik olarak geçirilir; genel toplumda seroprevalans %50-85'dir. Nadir olarak infeksiyöz mononükleoz (İM) benzeri klinik tabloya neden olur.

Virüsle karşılaşma enfekte kişilerin vücut salgıları (idrar, tükürük, semen, servikal salgı, gözyaş, anne sütü), kan ve organ transplantasyonu ile olur.

Konjenital CMV hastalığı yenidoğanda %0.5-2.5 sıklıkla görülür. Bağışıklık sistemi bakanmış olgularda da fırsatçı patojendir ve bu kişilerde virüs ya primer enfeksiyona neden olur ya da seropozitif olguda reaktivasyon veya reenfeksiyon söz konusudur.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Primer hastalık İM benzeri bir tabloya neden olabilir. Epstein-Barr virüs (EBV) negatif bulunan İM benzeri hastalık vakalarında CMV araştırılmalıdır.

Virüsün konjenital hastalığa neden olma ihtimali nedeniyle gebelikte primer enfeksiyon geçirilmesi önemlidir. Seronegatif annenin gebelikte geçirdiği primer enfeksiyon konjenital sendrom için risk faktörüdür. Yenidoğan ve çocuklarda konjenital anomalilerde ve sağlıklı tablosunda CMV enfeksiyonu araştırılmalıdır.

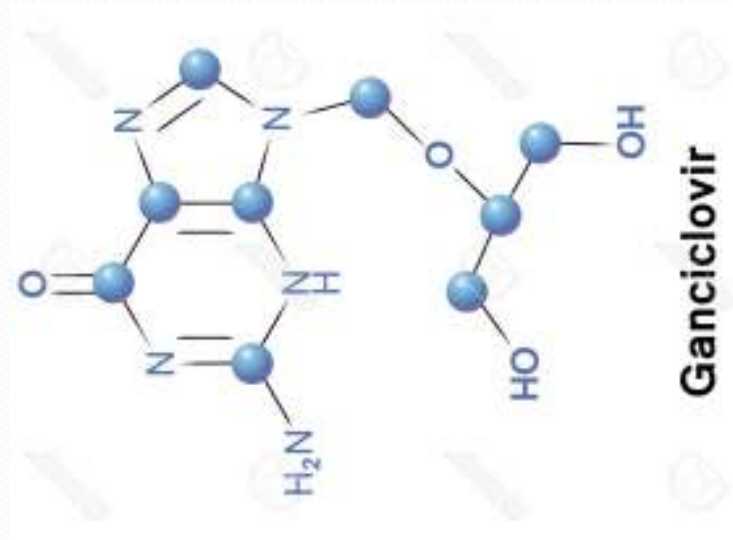
Transplantasyon sonrası 1-6. aylarda İM benzeri tablo, ateş, greft disfonksiyonu, pnömoni gibi klinik tablolara yol açabilir. Transplantasyon sonrası geç dönemde ve HIV/AIDS'tilerde CMV retinitine neden olur.

Hangi laboratuvar incelemelerini isteyebilirim?	Sonuçları ne kadar zamanda alabilirim?	Sonuçları nasıl yorumlamalıyım?
Seroloji - ELISA (CMV IgM ve IgG)	1 gün*	CMV IgM'in POZİTİF bulunması; (1) akut primer enfeksiyonu destekler; klinik tablo akut primer enfeksiyon ile uyumlu değilse ve CMV IgG pozitif ise CMV IgG avidite testi yapılır. (2) reaktivasyon durumunu da gösterir. CMV IgG'nin POZİTİF bulunması; (1) CMV IgM'in negatif olması halinde geçirilmiş enfeksiyonu gösterir, (2) CMV IgM'in pozitif olması halinde ve klinik tablo akut primer enfeksiyon ile uyumlu ise akut enfeksiyonu gösterir.
Seroloji – CMV IgG Avidite testi	1 gün*	CMV IgM pozitif, IgG pozitif olgularda avidite indeksi düşük ise akut ve yakın zamanda (3-6 ay) geçirilmiş enfeksiyonu, avidite indeksi yüksek ise eskiden geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Avidite indeksinin düşük/yüksek kriterleri kullanılan kite göre değişir.
CMV antijenemi testi		>1 pozitif hücre/200.000 hücrede rapor edilir. Ancak CMV hastalığı ile korelasyonu ve "preemptif" izlemde anlamlılığı; hastanın bağışıklık durumuna, klinik tablosuna, transplantasyon tipine ve merkeze göre değişir.
Moleküler testler – Kantitatif CMV DNA	1 gün*	CMV latent bir virüs olduğu ve her zaman vücutta bulunabileceği için sonuçlar; viral yüke, örnek tipine, hastanın bağışıklık durumuna, klinik tablosuna, transplantasyon tipine, vakanın seropozitif olup olmamasına göre değerlendirilir.
Moleküler testler – İdrarda, BOS'da, dokularda CMV DNA	2-3 gün*	İdrarda CMV DNA pozitifliği: – Primer enfeksiyonda (örn.; yenidoğanda CMV sendromu) anlamlıdır. Seropozitif olguda latent virüs saptanıyor olabilir. BOS'da CMV DNA pozitifliği: – Pozitif sonuç SSS tutulumunu gösterir. Dokularda CMV DNA pozitifliği: – İnvaziv hastalık tablosu varsa anlamlıdır; aksi takdirde CMV ile karşılaşmış kişide latent virüsün nükleik asidi saptanmış olabilir.
Hücre kültüründen CMV izolasyonu	3-7 gün (bazen 14. güne kadar uzar)*	Kullanım alanı sınırlıdır. Postpartum ve konjenital CMV'nin <i>in-utero</i> tanısında ve doku invazyonu ile seyreden hastalığın gösterilmesinde yararlı olabilir. CMV'nin izolasyonu ayrıca fenotipik antiviral duyarlılık testleri için de gereklidir.

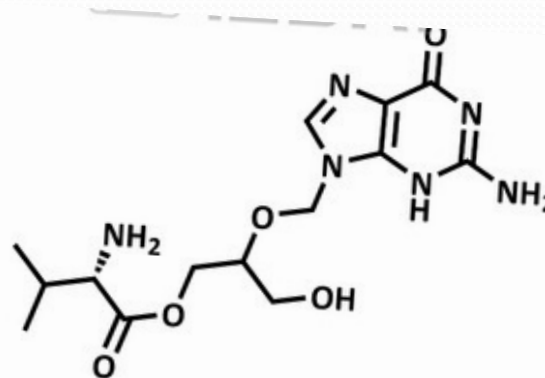
* Sonucun çıkış süresi için laboratuvar ile bağlantı kurunuz!

TEDAVI

- Gansiklovir



- Valgansiklovir



Bazen o kadar basit olmayabilir



Mutlu olmanın sırları





SON...

