

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA ANTI-CMV ELİSA TESTİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fethi BARLIK
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Mehmet PARLAK

VAN – 2017

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA ANTI-CMV ELİSA TESTİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fethi BARLIK
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Mehmet PARLAK

VAN – 2017

T.C.

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA
ANTI-CMV ELİSA TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fethi BARLIK

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

(TIP PROGRAMI)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

.....
Jüri Başkanı

.....
Üye

.....
Üye

TEZ KABUL TARİHİ

/ / 2017

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca deneyimlerini ve bilgilerini bizden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU'ya ve Sayın Doç. Dr. Yasemin BAYRAM'a; tez konusu seçimimden tezimin bitimine kadar çalışmamı sabırla takip eden, güler yüzünü eksik etmeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet PARLAK'a teşekkürlerimi borç bilirim. Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve desteklerini her daim hissettiğim kıymetli aileme, lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca tüm zorlukları beraber aştığım ve bu yolda desteğini cömertçe sergileyen sevgili Dilara Hande ÜNAL'a ve bütün dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VII
Şekiller Dizini	VIII
Tablolar Dizini.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Cytomegalovirus'un Tarihçesi.....	3
2.1.1. Sitopatoloji periyodu (1905-1956).....	3
2.1.2. Virolojik periyot	4
2.1.3. İnsan dışı CMV'nin insan CMV'si ile ilişkisi	5
2.2. Sınıflandırma	5
2.3. Morfoloji ve Yapısı.....	7
2.3.1. Genomu.....	8
2.3.2. Proteinleri ve fonksiyonları	8
2.3.3. Dirençliliği.....	9
2.3.4. Replikasyonu	10
2.4. Epidemiyoloji.....	11
2.4.1. Konjenital enfeksiyon	13
2.4.2. Perinatal enfeksiyon.....	13
2.4.3. Çocukluk ve yetişkinlikte enfeksiyon.....	14
2.4.4. Transfüzyon ve transplantasyon yoluyla taşınım.....	14
2.4.5. Bağışıklığı bozulmuş konaklarda enfeksiyon	14
2.5. Patoloji ve Patogenez.....	15
2.6. İmmünite	16
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.7.1. Semptomatik enfeksiyonların özellikleri	20
2.7.2. Normal konaklarda enfeksiyon.....	21
2.7.3. İmmun baskılanmış konaklarda enfeksiyon	22

2.7.4. Konjenital ve perinatal enfeksiyon	22
2.8. Tanı	23
2.8.1. Kültür	24
2.8.2. Shell via yöntemi	24
2.8.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi	24
2.8.4. Serolojik yöntemler.....	24
2.8.5. İmmunohistokimya	25
2.8.6. Histopatolojik test.....	26
2.8.7. Antijen tespiti testi	27
2.8.8. Virüsün izolasyonu	28
2.9. Tedavi	28
2.9.1. Nükleozid antiviraller	29
2.9.2. Diğer antiviral ajanlar	30
2.10. Korunma	31
2.10.1. Kimyasal korunma.....	31
2.10.2. Aşı.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Grubu	35
3.2. CMV-IgM ve CMV-IgG Testi.....	35
3.3. Hematolojik Parametreler	35
3.4. Biyokimyasal Parametreler.....	36
3.3. İstatiksel Değerlendirme	36
3.1. Etik Kurul Onayı.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Demografik Özellikler	38
4.2. CMV-IgM Sonuçları.....	38
4.3. CMV-IgG Sonuçları	40
4.4. CMV-IgM'in Hematolojik Parametrelerle İlişkisi.....	42
4.5. CMV-IgM'in Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi	43
4.6. CMV-IgM Pozitif Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İstatistik Analizi	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45

ÖZET	53
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	62
EKLER.....	63
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi	63
EK 2. Tez Orjinallik Raporu	64



SİMGELER VE KISALTMALAR

CMV	: Cytomegalovirus
HHV-5	: Human Herpes Virus-5
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IgM	: Immunoglobulin M
IgG	: Immunoglobulin G
CID	: Cytoplazmic Inclusion Disease
HCMV	: Human Cytomegalovirus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribo Nükleik Asit
HSV	: Herpes Simplex Virus
EBV	: Epstein - Barr Virus
UL	: Unique Large
US	: Unique Small
ORF	: Open Reading Frame
gB	: glikoprotein B
pp	: phospho protein
CD4/ CD8	: Cytotoxic Dentrific 4/ 8
AIDS	: Acquirid Immuno Deficiency Syndrome
MHC	: Major Histocompatibility Complex
PCR	: Polimerase Chain Reaction
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HIG	: Hyperimmunoglobulin
TORCH	: Toxoplasma gondii, Rubellavirus, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus
DBS	: Dried Blood Spot
ICTV	: Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 8 aylık sifilizli bir fetüsün karaciğer, akciğer ve böbreklerinde görülen “Protozoa” benzeri hücreler.	3
Şekil 2. CMV'nin temel bileşen ve özellikleri	8
Şekil 3. CMV'nin Replikasyonu	11
Şekil 4. Üreme çağındaki kadınların ve konjenital CMV enfeksiyonlu doğanların dünya çapındaki CMV seroprevalans oranları	12
Şekil 5. CMV ile enfekte plasentanın immünohistokimyasal görüntüsü	16
Şekil 6. CMV'ye karşı immün yanıtın şematik gösterimi.	18
Şekil 7. Hepatosplenomegali. Konjenital CMV enfeksiyonlu yenidoğan.....	20
Şekil 8. İnterstisyel pnömonili bir hastadan alınan akciğer dokusu.	26
Şekil 9. CMV antijeni-pozitif polimorfonükleer lökositler	27
Şekil 10. Yaş ile CMV-IgM Pozitifliği İlişkisi.....	40
Şekil 11. Yaş ile CMV-IgG Pozitifliği İlişkisi	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İntranükleer ve Sitoplazmik İnklüzyonlar Raporları	4
Tablo 2. Cytomegalovirus'un Fiziksel Özellikleri	5
Tablo 3. İnsan Patojeni Herpes Virüsler	6
Tablo 4. HCMV'nin önemli proteinleri ve fonksiyonları	9
Tablo 5. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu ve yaygın erken belirtileri	21
Tablo 6. CMV Testleri için Tanısal Testlerin Özellikleri	26
Tablo 7. CMV-IgM için ve CMV-IgG için referans aralıkları	35
Tablo 8. Hematolojik parametreler için referans aralıkları	36
Tablo 9. Biyokimyasal parametreler için referans aralıkları	36
Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri	38
Tablo 11. CMV-IgM pozitif hastaların özellikleri	38
Tablo 12. CMV-IgM Pozitifliğinin Yaşlara ve Cinsiyetlere göre Dağılımları	39
Tablo 13. CMV-IgG pozitif hastaların özellikleri	40
Tablo 14. CMV-IgG Pozitifliğinin Yaş ve Cinsiyetlere göre Dağılımı	41
Tablo 15. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda hematolojik parametrelerin dağılımı ..	42
Tablo 16. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda anormal hematolojik parametreler	42
Tablo 17. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda biyokimyasal parametrelerin dağılımı	43
Tablo 18. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda anormal biyokimyasal parametreler ...	43
Tablo 19. CMV-IgM pozitif hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonu	44

1. GİRİŞ

İnsan *Cytomegalovirus*'u (CMV) aynı zamanda *Human Herpes Virüs-5* (HHV-5) olarak da bilinmektedir. Herpes virüs ailesindeki çift iplikli DNA genomuna sahip bir virüstür. Nükleer ve sitoplazmik inklüzyonlar oluşturup invitro ortamda yavaş büyümesi ile nitelenen aynı zamanda persistent - latent enfeksiyonlar kurma yeteneği olan bir virüstür. Dünya'da en yaygın olarak bulunan immün-süpressif bir ajandır ve aynı zamanda en yaygın konjenital viral enfeksiyon sebebidir. Konjenital CMV enfeksiyonu anneden fetüse plasenta aracılığı ile kandaki virüsün taşınmasıdır. Virüs, kan dolaşımıyla vücuda yayılıp tüm doku ve organları etkilemektedir. Fetusta merkezi sinir sistemi, göz ve karaciğer en çok etkilenen organlardır. Virüsün patogenezi ise net olarak bilinmemektedir (Belet ve ark., 2003; Buller ve ark., 2003).

Yeni doğanların yaklaşık %1'ini ve 40 yaş itibari ile de yetişkinlerin en az %50 ile %80'ini enfekte eden en yaygın insan patojenidir. CMV, çocuk ve yetişkinlerde genellikle hafif veya asemptomatik olarak seyretmesine rağmen immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı bir patojen olduğu için özellikle önem taşımaktadır (Murray ve ark., 2016).

CMV enfeksiyon sıklığı, *Human İmmunodeficiency Virus* (HIV) ile enfekteli hastaların, herhangi bir sebeple immün sistemi baskılanmış hastaların ve organ nakli yapılan hastaların sayısındaki artıştan dolayı son zamanlarda artmıştır (Landolfo ve ark., 2003; Reddehase, 2013).

Konjenital CMV ile enfekte bebekler genellikle doğumda sağlıklı görünseler de bu bebeklerin çoğu ciddi sinir-gelişimsel bozukluk sürecinden geçmektedirler. Bu bozukluklar; peteşiyel döküntü, sarılık, hepatosplenomegali, koryoretinit, çoklu organ tutulumu, serebral kalsifikasyon, sinir felci, nöbetler, mikrosefali, zekâ geriliği, gelişim bozukluğu ve sensörinöral işitme kaybını içermektedir (Stephanie ve ark., 2006; Çetinkol ve ark., 2016). Konjenital CMV enfeksiyonlarının sebep olduğu hastalıklar ağır olup finansal maliyetleri de oldukça yüksektir. Amerika'da konjenital CMV'ye sahip yılda 40,000 bebeğin doğduğu tahmin edilmektedir. Bu bebeklerin yaklaşık 8000'i enfeksiyon kaynaklı kompleks cerrahi ve medikal bakım hizmetleri

gerektirmektedir. 1990'lı yıllarda konjenital CMV ile ilgili maliyetin yıllık 1,9 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (Stephanie ve ark., 2006).

CMV seropozitifliği, gelişmekte olan ülkelerde yaşamın erken dönemlerinde yaklaşık %90 iken gelişmiş ülkelerde bu oran %15 ile %65 arasında değişmektedir. Bu değişimin, enfeksiyonun erken çocukluk döneminde ve cinsel aktivitenin artmasına paralel olarak doğurganlık dönemini içeren 15-49 yaşları arasında pik yaptığı bildirilmektedir (Ataman ve ark., 2007).

İrk, cinsel aktivite, sosyo-ekonomik durum ve coğrafi konum da CMV seropozitifliğini etkilemektedir. Türkiye'de değişik gruplarda ve zamanlarda yapılan çalışmalarda bulunan seropozitiflik oranları CMV immunoglobulin G (IgG) için %40-100 arasında ve CMV immunoglobulin M (IgM) için %0-32 arasında rapor edilmiştir (Bekdaş ve ark., 2013). Buna ek olarak Türkiye'de CMV seropozitiflik oranı; gebelerde %74-91 iken erişkinlerde %95 oranında bulunmuştur (Efe ve ark., 2009).

Çalışmada, 2013-2015 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'ne başvuran 0 - 14 yaş arasındaki çocuk hastalarda CMV-IgM ve IgG seroprevalansının belirlenerek bazı hematolojik, serolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

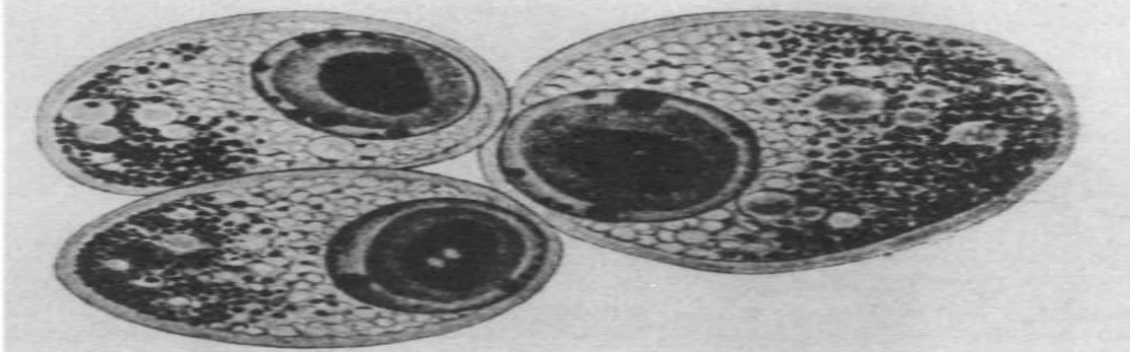
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cytomegalovirus'un Tarihçesi

CMV'nin ilk tarihinin iki periyotta sınıflandırılması uygun görülmüştür. İlk periyot boyunca virüsün sebep olduğu karakteristik sitopatolojisi anlaşılmaya çalışılmış ve tanımlanmıştır. Bu periyoda "sitopatoloji periyodu" denmiştir. İkinci periyot, virüsün izolasyonu ile başlamıştır. Bu periyoda ise "virolojik periyot" denmiştir. Her iki periyodun da CMV ile ilgili hastalıkların genişleyen spektrumlarını ayrıntıları ile sunmak için esas olduğu belirtilmiştir (Ho, 1991).

2.1.1. Sitopatoloji periyodu (1905-1956)

Ribbert, 1881 yılında sifilizli ölü doğduğu (luetik stillburn) öne sürülen bir bebeğin böbrek kesitlerinde "protozoa benzeri" büyük hücreler gördüğünü 1904'te yazmıştır. Bu protozoa benzeri hücreler 20-30 µm büyüklüğünde, çekirdekleri çok büyük ve enteresan bir şekilde yerleşmiştir. Ayrıca her birinin dış tarafı açık, bir dış zon tarafından çevrelenmiş merkezi nükleer bir gövde (Central Nuclear Body) içerdiği görülmüştür (Şekil-1) (Ho, 1991).



Şekil 1. 8 aylık sifilizli bir fetüsün karaciğer, akciğer ve böbreklerinde görülen "Protozoa" benzeri hücreler (Ho, 1991).

Löwenstein, 1907 yılında Ribbert'in laboratuvarında çalışırken tetkik ettiği 30 bebekten 4'ünün kulak altı tükürük bezlerinde inklüzyonlar bulmuştur (Ho, 1991).

1921'de Goodpasture ve Talbot; karaciğer, akciğer ve böbreklerinde eosinophilic intranükleer inklüzyon bulunan 6 haftalık bir çocuğun raporunu

hazırlamıştır. “Cytomegalia” terimi bu durumu tanımlamak için sunulmuştur (Ho, 1991).

Farber ve Wolbach, ilk defa 1932 itibari ile infant otopsilerinin %10’undan fazlasında tükürük bezinde tesadüfen 25 sitoplazmik inklüzyon gözlemlemiş ve sitoplazmik inklüzyon hastalığı (C.I.D) vakasını tanımlamıştır. Hastalar, 4 yaşında ölmüş ve inklüzyonlar tipik olarak böbrek, pankreas, karaciğer, akciğer, tiroid, hipofiz bezi ve beyinde bulunmuştur. Bu, yaşam boyunca teşhisi yapılan ilk C.I.D vakası olmuştur (Ho, 1991; Akçayöz ve Karademir, 1993).

Spesifik virolojik teşhislerden önce sitolojik idrar örneği ise en hassas ve laboratuvar teşhisinde en özel metot olmuştur (Ho, 1991).

Yine; Harvard Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü'nden Sidney Faber ve S. Burt Wolbach, 1932'de o zamana kadar yayınlanan intranükleer ve sitoplazmik inklüzyonlarla ilgili vakaları raporlarında özetlemiştir (Tablo 1) (Baumann, 2011).

Tablo 1. İntranükleer ve sitoplazmik inklüzyonlar raporları (Baumann, 2011).

ORGANLAR	VAKALAR
Böbrekler	11
Kulak altı tükürük bezi	10
Akciğerler	8
Karaciğer	8
Pankreas	2
Tiroid	3
Bağırsak	1
Dilaltı bezi	1
Epididimis	1

2.1.2. Virolojik periyot

Sitomegalovirüsler ziyadesiyle özel türler olduğundan dolayı bu dönemde hücre kültürlerinde izolasyonunu yapmak mümkün olmamıştır. CMV deney hayvanlarında da büyümemiştir. Ancak 1950’lerde kültür tekniklerinin gelişmesi ile bu virüsün izolasyonu mümkün olabilmıştır (Ho, 1991).

M. Smith 1956'da, Weller 1957'de ve Rowe 1956'da 3 farklı merkezde birbirinden bağımsız bir şekilde virüsün izolasyonunu yapmıştır (Ho, 1991).

2.1.3. İnsan dışı CMV'nin insan CMV'si ile ilişkisi

İnsan CMV'si hakkındaki bilgiler geliştirildiğinden dolayı, paralel keşifler hayvanlarda da yapılmaya başlanmıştır. CMV de olduğu gibi, 2 fazda tanımlanmış ve tablo 2'de olduğu gibi karşılaştırılmıştır (Ho, 1991).

Hayvan CMV'sinin ilk keşifleri, çeşitli deney hayvanlarının tükürük bezlerinin histopatolojik incelemelerinden sonra yapılmıştır. Leila Jackson, 48 deney hayvanından 26'sının tükürük bezi kanallarında bulunan bir intracellular protozoa'yı 1920'de ilk kez tanımlamıştır (Ho, 1991).

Tablo 2. Cytomegalovirus' un fiziksel özellikleri (Roizman, 1983).

Özellik	İnsan CMV	Fare CMV
Kapsomer Sayısı	162	162
Zarf	Mevcut	Mevcut
DNA Yapısı	Lineer Çift Sarmallı	Lineer Çift Sarmallı
Virion Boyutu	100-150 nm	100-150 nm
DNA Moleküler Ağırlığı	150×10^6 dalton	132×10^6 dalton
DNA'nın G + C Oranı (%)	57	59

2.2. Sınıflandırma

Virüsler, genomlarına göre; ya DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) ya da RNA (Ribo Nükleik Asit) içermektedirler. CMV'nin de içinde bulunduğu *Herpesviridae* DNA virüsleri içerisinde en geniş ailedir (Ongradi, 2016).

Sınıflandırma; ailedeki üyelerin genellikle virion yapılarına (çekirdeği çevreleyen ikozahedral bir kapsid, genelde yapısal olmayan tegument ve çift katmanlı bir lipid dış zar) ve 124 kbp ile 235 kbp arasında değişiklik gösteren çift zincirli DNA genomlarına dayanmaktadır. Günümüze kadar doğal konakları insanlar olan ve

insanlarda enfeksiyona sebep olan *Herpesviridae*'nin 9 farklı üyesi bilinmektedir (Tablo 3) (Sundmacher, 2009).

Virüs taksonomisi uluslararası komitesi (International Committee for the Taxonomy of Viruses (ICTV)), çok sayıda herpesvirüs üyesinin sınıflandırılması çok karmaşık olduğundan dolayı ilk başta biyolojik özelliklerine dayanarak *Herpesviridae* ailesini, konak sınıfı, yeniden üreme döngüsü, sitopatoloji ve karakterlerine göre; *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* ve *Gamaherpesvirinae* olmak üzere üç alt ailede toplamıştır (Sundmacher, 2009).

ICTV güncel verilerine göre *Alphaherpesvirinae* alt ailesinin; *Iltovirus*, *Mardivirus*, *Scutavirus*, *Simplexvirus*, *Varicellavirus* olmak üzere 5 cinsi, *Betaherpesvirinae* alt ailesinin; *Cytomegalovirus*, *Muramegalovirus*, *Proboscivirus*, *Roseolovirus* olmak üzere 4 cinsi ve *Gamamaherpesvirinae* alt ailesinin; *Lymphocryptovirus*, *Macavirus*, *Percavirus*, *Rhadinovirus* olmak üzere 4 cinsi olduğu belirtilmiştir (Anonymous, 2017).

Tablo 3. İnsan patojeni herpes virüsler (Sundmacher, 2009).

Adlandırma	Diğer Adı	Kısaltma	Genom Boyutu (Kbp)	Alt Familya	Latent Bölgesi
Human HV1	Herpes simplex virüs 1	HSV-1	152	α	Gangliyonlardaki Duyu Nöronları
Human HV2	Herpes simplex virüs 2	HSV-2	155	α	Gangliyonlardaki Duyu Nöronları
Human HV3	Varicella zoster Virüs	VZV	125	α	Dorsal kök gangliyo-nöronları, trigeminal gang. nöronları, otonom sinir sistemi gangliyonları
Human HV4	Epstein-Barr virüs	EBV	172	γ 1	Bellek B lenfosit
Human HV5	Cytomegalovirüs	CMV	235	β	CD 34+ hematopoetik kök hücre
Human HV6A	HHV-6 A türü	HHV-6A	170	β	CD 34+ hematopoetik kök hücre-monosit
Human HV6B	HHV-6 B türü	HHV-6B	168	β	CD 34+ hematopoetik kök hücre-monosit
Human HV7		HHV-7	145	β	CD4+ T lenfosit
Human HV8	Kaposi sarkoma	HHV-8	210	γ 2	B lenfosit

Yukarıdaki sınıflandırma tablosuna göre; Alfaherpesvirüsler (α) hızlı büyüyen, ve nöronlarda latent enfeksiyon kurmaya meyilli olan sitolitik virüslerdir. Üyeleri; HSV (genus *Simplexvirus*) ve Varicella-Zoster virüstür (genus *Varicellovirus*).

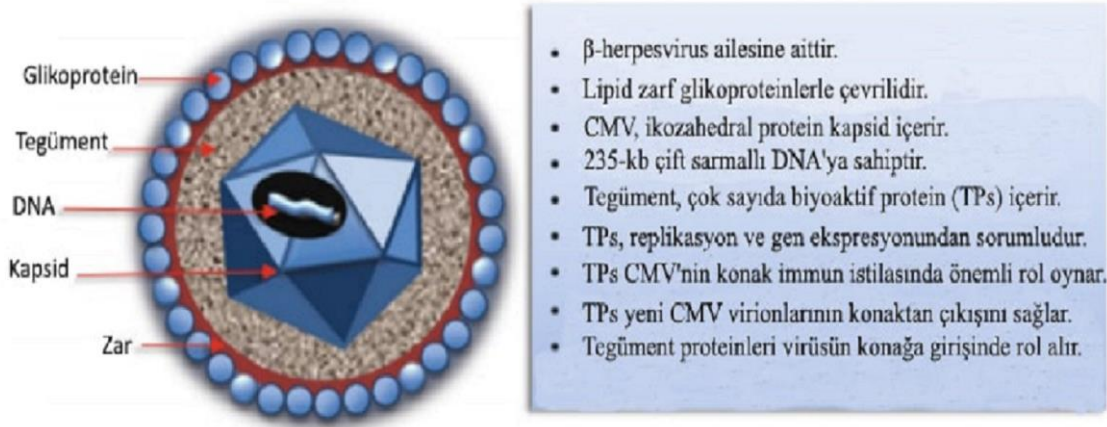
Betaherpesvirüsler (β), böbrek ve salgı bezlerinde latent kalabilmekte ayrıca sitomegalik inklüzyonlar oluşturabilmektedir. Sıkı tür özgülüğü, tükürük bezine olan tropizmi ve hücre kültüründe yavaş büyümesi betaherpesvirüsleri ayırt edici kılmaktadır. *Cytomegalovirus* bu gruptadır.

Gama herpesvirüsler (γ), lenf bezlerini enfekte eden ve orada latent kalabilen bir gruptur. EBV (genus *Lymphocryptovirus*) ve HHV-8 olarak adlandırılan kaposi sarkoma (KSHV), *Rhadinovirus* genusunda sınıflandırılmıştır (Roizman, 1992; Landolfo ve ark., 2003; Carrol ve ark., 2013).

2.3. Morfoloji ve Yapısı

CMV, tipik olarak *Herpesviridae* ailesinin morfolojik özelliklerini sergilemektedir. Hatta CMV virionu, Herpes simplex virüs (HSV) virionuna çok benzemektedir. İki arasındaki en büyük farklılık; CMV genomunun, HSV'ninkinden yaklaşık olarak %50 daha büyük olması ve insan herpesvirüsleri arasında en büyüğü olmasıdır. Yine de 162 kapsomerden oluşan 100nm ikozahedral bir kapsid ile CMV, tipik herpesvirüs görünümüne sahiptir.

CMV, 220-240 kbp lineer çift zincirli DNA genomu içeren çekirdeği, şekilsiz bir tegument veya matrix'i bulunan, 162 tübular (boru şeklinde) kapsomerden oluşmuş ve 100 nm çapta ikosahedral kapsid tarafından çevrelenmiştir. Virionun en dıştaki tabakası çok sayıda virüs kodlu glikoproteinler içeren pleomorfik, sıkı olmayan ve fosfolipidlerce zengin "zarf" adı verilen bir yapıdan oluşmaktadır. Olgun, bulaşıcı virionların büyüklüğü yaklaşık olarak 150-200 nm aralığında değişim göstermektedir (Becker ve ark., 1993; Buller ve ark., 2003; Shenk ve ark., 2008). CMV'nin temel bileşen ve özellikleri ise şekil-2'deki gibidir.



Şekil 2. CMV'nin temel bileşen ve özellikleri (Müller ve ark., 2017).

2.3.1. Genomu

CMV genomu, herpesvirüslerin en büyüğüdür ve yüksek Guanin (G) + Sitozin (C) içeriğine sahiptir. Unique Large (UL), Unique Small (US) ve tekrar bölgelerinin bir düzenini içermektedir (Mocarski ve Courcelle, 2001).

AD169 laboratuvar suşu, genomu tamamen sekanslanabilen tek suş niteliğindedir (Chee ve ark., 1990).

CMV genotiplendirmesi esas olarak, sık sık genetik polimorfizm gösteren yüzey glikoprotein dizilimlerindeki değişimlere dayanmaktadır ve 200'ün üzerinde "Open reading frame" e sahip genetik olarak farklı bir virüstür (Mujtaba G ve ark., 2016). Herpesvirüs ile korunan ORF'lerin % 25'inde viral DNA metabolizması ve replikasyon ile ilgili işlevleri kodladığı görülürken, geri kalan % 75'lik kısımların virionların olgunlaşmasına ve yapısal düzenlemesine dâhil olduğu düşünülmektedir. UL-ORF kodlayan fonksiyonlar; DNA replikasyonunda, onarımında, nükleotid metabolizmasında veya virion yapısında yer almaktadırlar. Ayrıca, CMV genomunun tekrarlanan bölgelerinde yer alan Us-ORFs'ler ve ORFs'ler, diğer herpesvirüslerden daha az korunmaktadır (Chee ve ark., 1990).

2.3.2. Proteinleri ve fonksiyonları

CMV'nin proteomu son derece karmaşıktır ve virüs düzenleyici proteinler, yapısal proteinler, konağa girişi kolaylaştıran proteinler gibi bir dizi protein

kodlamaktadır. CMV virionu yapısal olarak kapsid, tegument ve zarf olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır (Britt ve Boppana, 2004). CMV'nin proteinleri ise tablo 4'deki gibidir.

Tablo 4. CMV'nin önemli proteinleri ve fonksiyonları (Ustaçelebi, 1999).

BÖLGE	PROTEİN	FONKSİYON
Kapsid	pUL86	Büyük kapsid proteini
	MCP (pUL46)	Küçük kapsid proteini
	pp37 ve pp45 (pUL80)	Virion matürasyonu
	gB (pUL55)	Penetrasyon, füzyon, sınırlı hücre oluşumu
	gH, p86 (pUL75)	Hücreden hücreye virüs geçişi, membran füzyonu
Zarf	gL (pUL115)	gH'nin hücre yüzeyine taşınması
	gp47-52	Heparini bağlar
	US 6 gen gurubu ürünleri	MHC-II ekspresyonunun azaltılması
	gp 48 (pUL4)	Transkripsiyon ve translasyon kontrolü
	pp150 (pUL32)	Viral gen regülasyonu ve konak hücre metabolizmasının modifikasyonu
Tegument	pp65 (pUL83)	Fosfat alıcısı, protein kinazın fosforilasyondaki primer hedefi
	pp71 (pUL82)	Trans aktivatör
	pp130 (pUL28)	Matürasyon

2.3.3. Dirençliliği

CMV; erime ve donma döngülerinde, UV ışığında, lipit çözücülerde, pH 3,0'ın altında, 30dk 56°C'de ve birçok fiziksel-kimyasal işlemlerle inaktif edilebilmektedir (Jorgensen, 2015).

CMV, diğer herpesvirüsler gibi aşırı fiziksel koşullar ve yağ çözücülerine karşı hassas olan zarflı virüslerdendir. Diethyl-eter ve kloroforma karşı hassastır. Bu sayede, saflaştırılan virüsün kimyasal analizleri yapılmadan virüs parçacığının lipit içerdiği anlaşılmaktadır (Ho, 1991).

Hildebrandt ve arkadaşları sıvı nitrojende CMV'yi 3 yıl muhafaza etmişlerdir ve benzer şekilde Feldman -20°C'de CMV'nin birkaç gün içerisinde etkisini tamamen kaybettiğini gözlemlemiştir (Ho, 1991).

Hücre kültüründe saf virüs süspansiyonunun beklenmeyen dirençliliğinin aksine CMV idrarda oldukça dirençlidir. Lee ve arkadaşları (1978), bebeklerin idrarında

CMV'nin hızlı tanısı konulu bir çalışmalarında, 4°C'de birkaç gün süreyle aktivite kaybı olmadan numunelerini sakladıklarını belirtmişlerdir (Ho, 1991).

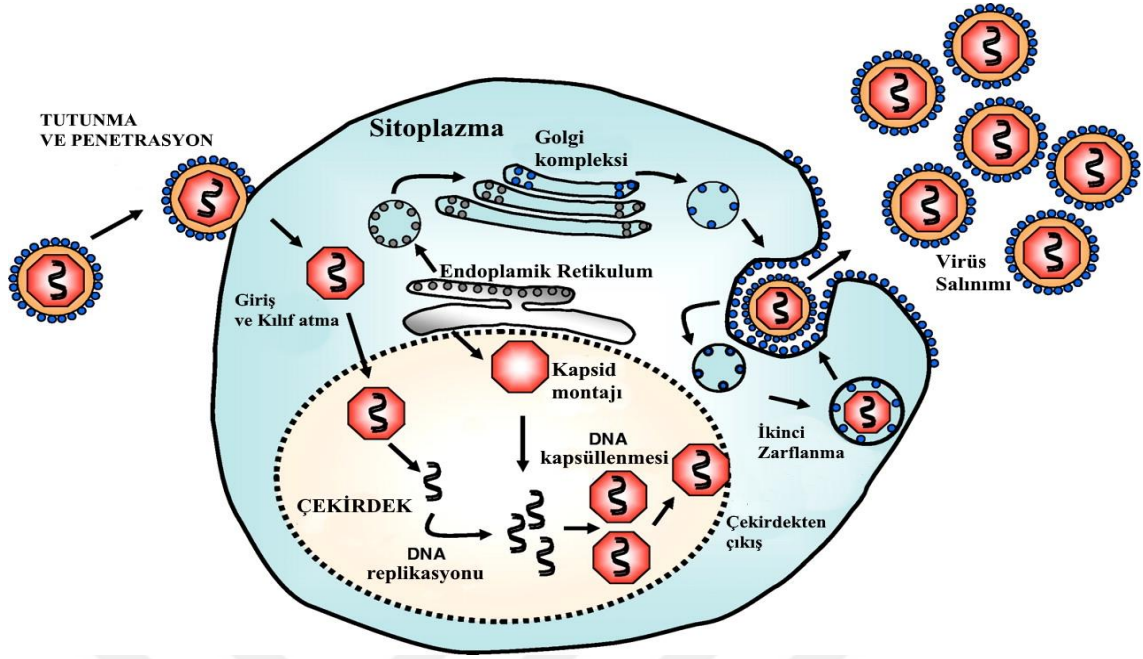
Foster ve Jack (1968); fibroblast hücre kültürleri üzerine beyaz kan numunesi aşılıyarak CMV izolesi yapmışlardır. Numunelerinin, CMV mononükleaz gelişmiş bir hastaya kan veren bir donörden gelmiş olduğunu ve 6 gün bekledikten sonra numunelerinde virüsün tekrar ürediğini ancak miktarının çok az olduğunu gözlemlemişlerdir (Ho, 1991).

2.3.4. Replikasyonu

CMV'nin replikasyonu, diğer herpesvirüslerle kıyaslandığında yavaştır. Konak reseptörleri ile viral glikoproteinlerin etkileşimiyle koordine edilerek başlatılan virüsün tutunma ve penetrasyonu, konakta yeniden düzenlenmiş bir hücre iskeletini başlatmaktadır. Virüs nükleusa vardığında litik replikasyon başlamaktadır (Baumann, 2011; Murray ve ark., 2016).

Viral DNA replikasyonu için gerekli proteinler “early faz” ile ifade edilmektedir ve DNA replikasyonundan sonra yeni virionların oluşması için gerekli proteinleri kodlayan genlerin çoğu “late gen” olarak ifade edilmektedir (Baumann, 2011).

Başarılı bir replikasyon, farklı kinetik sınıflardaki “immediate early (α), delayed early (β) ve late (γ)” viral proteinlerin düzenli sentezleri ile mümkün olmaktadır. CMV'nin replikasyonunun tamamlanması ise yaklaşık olarak 48-72 saatte gerçekleşmektedir ve sitopatik etki 7-14 gün arasında görülmeyebilmektedir (Buller ve ark., 2003; Murray ve ark., 2016).



Şekil 3. CMV'nin replikasyonu (Crough ve Khanna, 2009).

CMV, insan hücrelerine ya doğrudan füzyon yoluyla ya da endositoz yolla girer. Virüs, viral glikoproteinler (örn., gB ve gH) ile spesifik yüzey reseptörleri arasındaki etkileşimler vasıtasıyla hücreye bağlanır ve ardından zarfın nükleokapsidlerinin sitoplazmada serbes kalması için hücresel zar ile kaynaşması sağlanır. Bu nükleokapsidler, viral DNA'nın serbest kaldığı çekirdeğe taşınırlar. Replikasyon ve olgunlaşmayı viral DNA'nın kapsüllemesi ve çekirdektek çıkışı takip eder. İkinci zarflanma sitoplazmada, endoplazmik retikulum (ER) ve golgi ara bölümünde görülür. Bunu, plazma membranında ekzositoz yoluyla virion salınımı ve iki aşamalı kompleks bir son zarflanma takip eder.

2.4. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa ve Avustralya'da konjenital Cytomegalovirus' un (cCMV) tüm canlı doğumların yaklaşık %0,5 ile %0,7'sinde gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Dünyanın diğer bölgelerinde, örneğin Latin Amerika, Afrika ve Asya'daki çoğu ülkede cCMV oranları, tüm doğumların yaklaşık %1-2'sinden daha fazladır (Fowler ve ark., 2017).

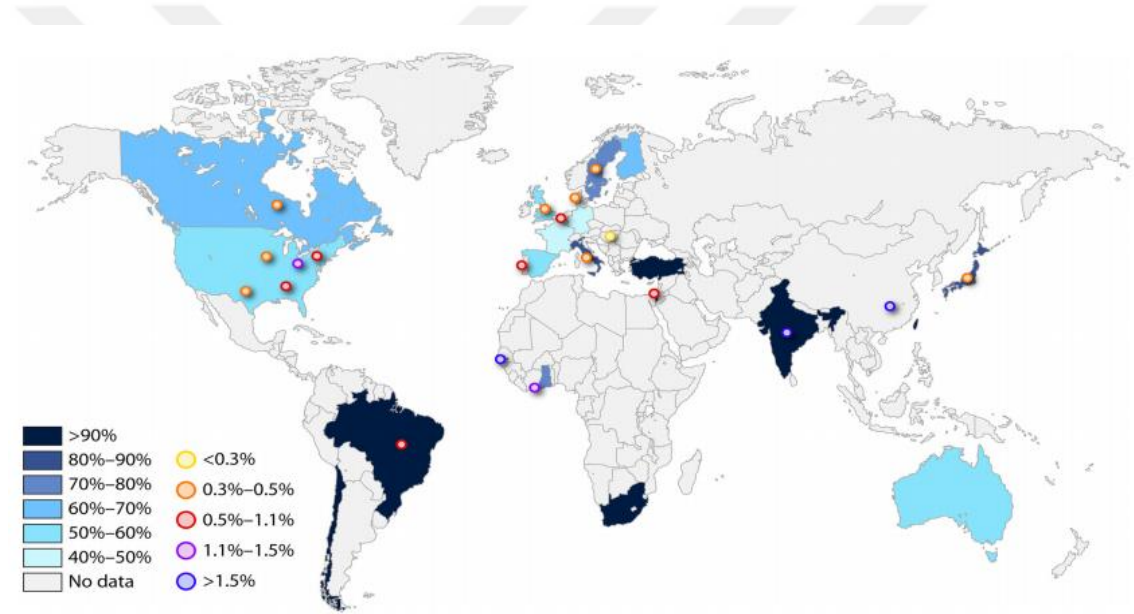
CMV enfeksiyonları endemiktir ve mevsimsel değişiklikler göstermezler. Çalışılan her popülasyonda tanımlanmıştır. CMV ediniminin kesin biçimi bilinmemekle birlikte virüs bulaşmış bir kişinin, vücut sıvıları ile doğrudan teması ile olduğu düşünülmektedir (Reddehase, 2013).

CMV seroprevalansının, gelişmekte olan coğrafi bölgeler arasında uzun zamandan beri değiştiği bilinmektedir. Afrika, Asya, Güney Amerika ülkelerinde erken çocukluk dönemlerinde virüs ile tanışıklık çok erken başlamaktadır. Buna karşılık,

Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'daki çalışmalar, çocuklarda genç yaşta CMV seroprevalans oranlarının daha düşük olduğunu göstermektedir (Reddehase, 2013).

CMV seroprevalansı, sadece coğrafi konum ile değil aynı zamanda nüfus özellikleri ve enfekte kişilere maruz kalınma varyasyonları ile de büyük çeşitlilik göstermektedir (Reddehase, 2013).

CMV seroprevalansındaki demografik farklılıklar daha yüksek enfeksiyon gruplarını tanımlamaya yardımcı olmaktadır ve virüsün bulaşmasında hangi davranış ve nedenlerin sorumlu olabileceği konusunda ipuçları sağlamaktadır (Reddehase, 2013).



Şekil 4. Üreme çağındaki kadınların ve konjenital CMV enfeksiyonlu doğanların dünya çapındaki CMV seroprevalans oranları (Reddehase, 2013).

Yüzdeler; belirtilen ülkelerdeki seropozitif toplam kadın sayısının test edilen toplam kadın sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Üreme yaşı genellikle 12-49 yaş arasında tanımlanmıştır. Haritalandırılması için bir ülkeden en az 500 kadının test edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Bu çalışmaya göre (Şekil 4), kadınlarda sıklıkla %100'e ulaşan seroprevalans oranları Afrika, Güney Amerika ve Asya'da en yüksektir. Bazı istisnalar dışında CMV seroprevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da bazen %50'den daha düşüktür.

Birçok çalışmada, CMV seropozitifliği ve beyaz olmayan ırk arasında tutarlı bir ilişki bulunmaktadır. Ortalama olarak, ABD ve Avrupa'da CMV seroprevalansı

beyazlarla kıyaslandığında, beyaz olamayanlarda yaklaşık olarak 1,6 kat daha yüksektir. Bunun sebebi bilinmemektedir fakat sosyoekonomik statü, beslenme biçimleri, çocuk bakımları ve seksüel davranışlardan kaynaklandığı muhtemeldir (Reddehase, 2013; Wang ve ark., 2016).

CMV, virüs ile enfekte kişilerin vücut sıvıları ile temas halindeki duyarlı insanlara bulaşmaktadır. Yayılma, enfekte materyal ile doğrudan temas gerektirirken hava yolu ile veya aerosollar yoluyla yayılma meydana gelmemektedir. CMV'nin ilk bulaşımı takiben bulaşıcı virüs idrar, tükürük, gözyaşı, meni ve aylar hatta yıllar sonra rahim ağzı salgısında bile bulunabilmektedir (Magel ve Tying, 2012).

İmmün baskılı konaklarda, primer enfeksiyon, re-enfeksiyon veya latent virüsün yeniden enfeksiyonu durumlarında, ciddi CMV hastalıklarına yakalanma riski yüksek olmaktadır. CMV, hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir. Solid organ nakli ve kemik iliği alıcılarının %60-70'inde görülmektedir (Magel ve Tying, 2012).

2.4.1. Konjenital enfeksiyon

CMV, konjenital enfeksiyonun en yaygın sebebidir. Yeni doğan bebeklerin yaklaşık %15'i CMV ile enfekte olmaktadır. ABD'de yeni doğanların neredeyse %1'i doğumdan önce CMV ile enfekte olmaktadır. Bunların %80'i virüsü uzun süre yayabilirler ancak yayılan virüs asemptomatik olarak seyretmektedir ve %0,1'inde ise kalıcı CMV ilişkili problemler meydana gelmektedir (gelişimsel gecikme, sensörinöral işitme kaybı (SNHL) ve fetal ölüm gibi) (Murray ve ark., 2016; Naing ve ark., 2016).

2.4.2. Perinatal enfeksiyon

ABD'de hamile kadınların yaklaşık %60'ı CMV ile enfekte olmaktadır ve hamilelikleri boyunca virüsün reaktivasyonunu geçirmeleri muhtemeldir. Enfekte annelerden doğan bebeklerin yaklaşık olarak yarısına CMV enfeksiyonu bulaşmaktadır ve yaşlarının 3- 4. haftalarında virüsü yaymaya başlarlar (Murray ve ark., 2016).

2.4.3. Çocukluk ve yetişkinlikte enfeksiyon

Ergenlerin yaklaşık %40'ı CMV ile enfekte olurlar fakat bu sayı 40 yaş itibariyle, ABD'deki yetişkinlerin %70-85'ine kadar ulaşmaktadır. CMV, gelişen ülkelerde, kalabalık ortamlarda ve düşük sosyoekonomik gruplarda daha çok yaygındır. CMV cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır ve cinsel yolla bulaşan hastalık kliniklerine katılan hastaların % 90-100'ünü enfekte olmaktadır. Menideki CMV titresinin herhangi bir vücut salgısının en yükseği olduğu tespit edilmiştir (Murray ve ark., 2016).

2.4.4. Transfüzyon ve transplantasyon yoluyla taşınım

CMV, kan nakli ile bulaşabilen virüslerden biridir. CMV-DNA içeren plazma fraksiyonları ile kan bağışlarının tanımlanması, kan bileşenlerinin güvenilirliği ile ilgili kaygılar uyandırmaktadır. Furui ve ark., yaptıkları bir çalışmada enfekte kişilerin bir kısmının plazma fraksiyonlarında serbest CMV DNA'sı olduğunu göstermişlerdir. Bu sebeple, serbest CMV virionları içeren plazma ürünlerinin kan nakli aracılığıyla bulaşıcı olup olmadığını gösteren çalışmalara gerek olduğunu belirtmişlerdir (Furui ve ark., 2013).

Kan yoluyla CMV'nin taşınımı çoğu kez asemptomatik sonuçlanmaktadır. Eğer semptom varsa da tipik olarak mononükleosise benzemektedir. Ateş, splenomegali ve atipik lenfosit genellikle transfüzyondan sonra 3-5. haftalarda başlamaktadır. Ayrıca pnömoni ve hafif hepatitis meydana gelebilmektedir. CMV, aynı zamanda organ nakli ile de aktarılabilmektedir (böbrek, kemik iliği) ve CMV enfeksiyonu, transplant alıcılarında sıklıkla yoğun immünsüpresif durumda yeniden aktive olmaktadır (Murray ve ark., 2016).

2.4.5. Bağışıklığı bozulmuş konaklarda enfeksiyon

CMV önemli bir fırsatçı patojendir. İmmün baskılı kişilerde semptomatik, primer ve rekürrent hastalıklara yol açmaktadır. Akciğer CMV hastalıkları (pömonia-pnömonitis) immün baskılı kişilerde sıklıkla meydana gelmektedir ve tedavi edilmezse ölümcül olabilmektedir (Murray ve ark., 2016).

CMV sıklıkla retinit, colitis veya özofajiste sebep olmaktadır. AIDS hastaları gibi immün yetersiz hastalarda ayrıca interstitial pnümonia ve ansefalite neden olabilmektedir. Fakat diğer fırsatçı patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonlardan ayırmak zor olabilmektedir (Carroll ve ark., 2013; Murray ve ark., 2016).

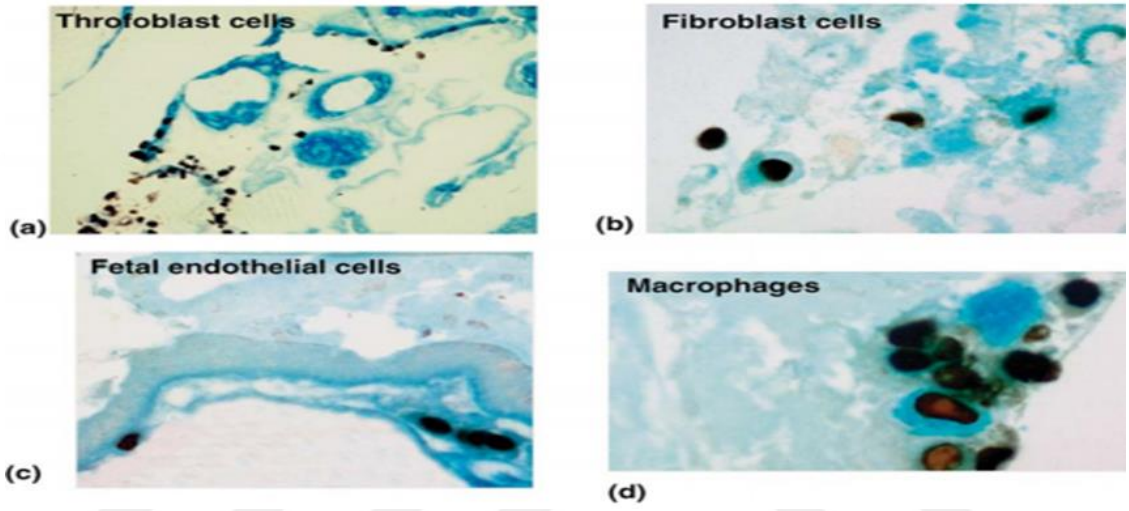
2.5. Patoloji ve Patogenez

CMV enfeksiyon patolojisinin geçmişi ve uygulaması A tipi intranükleer inklüzyonlu büyük hücreler olan “sitomegali” ile vurgulanmıştır. Akut, yeni doğan ve erişkinlerin enfeksiyonlarında CMV’nin morfolojik olarak tükürük bezleri, akciğer, karaciğer, pankreas, böbrek, göz, kulak, plasenta, sindirim sistemi, kalp, yumurtalıklar, anterior hipofiz bezi, tiroit, beyin ve cilt gibi çok çeşitli organlarda morfolojik yollarla bulaştığı saptanmıştır. Bu büyük hücrelerin litik virüs enfeksiyonunu temsil ettiği virolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Konakta, nükleokapsidler ve virüse özgü antijenler elektron mikroskopu ile gösterilmiştir. Bu büyük hücrelerin normal hücrelerden yaklaşık olarak 8 kat daha fazla olduğu (25-40 μm) ve yuvarlak-oval, 10 ile 15 μm ’lik büyük çekirdeği olduğu belirtilmiştir. Inklüzyonun kendisinin de (8- 10 μm) baykuş gözü (owl’s eye) gibi garip bir şekilde hücrenin bir ucuna doğru yer değiştirdiği gözlemlenmiştir (Ho, 1991).

Plasenta, virüs için bir giriş kapısı görevi görmekte ancak bir bariyer olarak da görev görmektedir çünkü maternal primer enfeksiyon sırasında bile bulaşlar vakaların yalnızca %40’ında görülmektedir. İkiz gebelikler bu durum için ilginç bir modeldir çünkü farklı fetüsler aynı anda aynı maternal etkilere maruz kalmaktadırlar ve tamamen farklı bir sonuç elde edilmektedir. Lazzarotto ve arkadaşları, CMV ile enfekte ikiz gebelerin üç vakasını tanımlamışlardır. 7 yeni doğanın yalnızca 6’sının enfekte olduğunu ve bu 6 kişiden ise 3’ünün semptomatik olduğunu belirtmişlerdir (Lazzarotto ve ark., 2003).

Son yıllardaki çalışmalarda, ex-vivo enfekte olmuş 3 aylık plasentaların stromal hücrelerinde yüksek CMV replikasyonu olduğu ve konjenital enfeksiyondan kaynaklı, koryonik zarlarının CMV proteini taşıdığı belirtilmiştir (Şekil 5) (Mushahwar ve ark., 2007; Pereira ve ark., 2017).

İlk fetal viremik evreden (yayılma evresi) sonra virüs, merkezi sinir sistemi, karaciğer, iç kulak, omurilik, böbrek, kanal epitel ve vasküler epitel gibi hedef organları istila edip verimli bir şekilde çoğalabilmektedir. Özellikle böbrek içindeki tübüler epitelyumun, viral replikasyon için önemli bir yer olduğu düşünülmektedir. Fetal diürez ile temizlenen amniyotik sıvı (AF) içindeki virüs, fetüse yeniden geçebilmekte ve kan dolaşımıyla daha hızlı yayılarak orofaringeal epitelde replike olmaktadır. (Mushahwar ve ark., 2007).



Şekil 5. CMV ile enfekte plasentanın immünohistokimyasal görüntüsü (Mushahwar ve ark., 2007).

(A) Mavi renk: Sitokeratin markeri, trofoblast tabakasını ve kahverengi CMV-early antijenini gösterir ($\times 200$). (B) Mavi renk: fibroblast hücreleri gösteren vimentin pozitif hücreler ve kahverengi CMV-immediate early antijenini gösterir ($\times 400$). (C) Mavi renk: endotel hücre işaretleyicisi ve kahverengi CMV-early antijenini gösterir ($\times 400$). (D) Mavi renk: CD68 markeri makrofajları ve kahverengi CMV-early antijenini gösterir ($\times 500$).

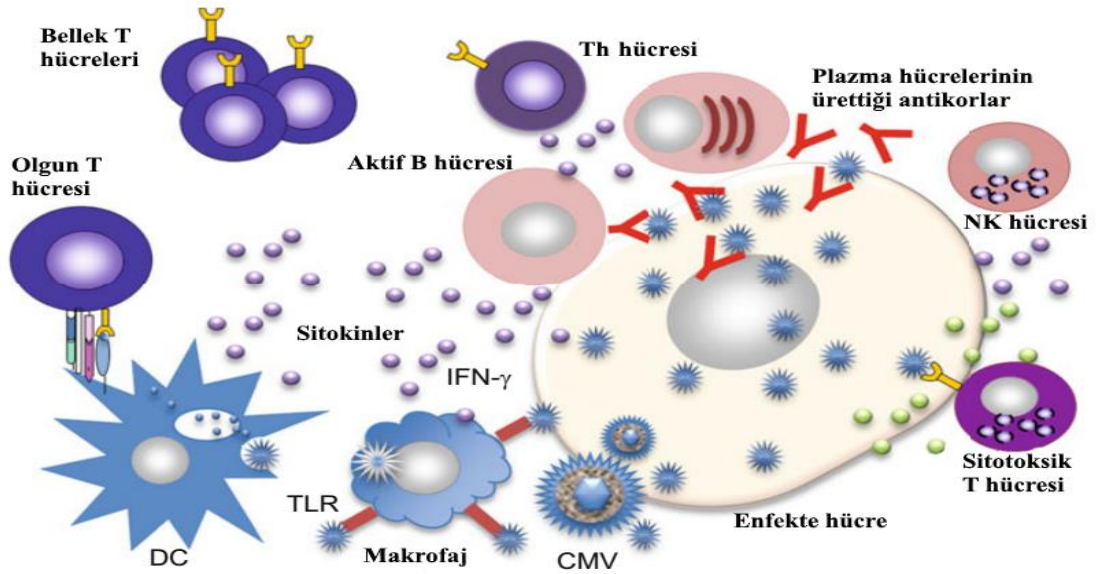
2.6. İmmünite

Hümmoral ve doğuştan bağışıklık enfeksiyona erken cevap vermek için esas iken latent olarak enfekte bireylerde CMV reaktivasyonunu engellemek ve latantlığı kontrol etmek için hümmesel immüniteye ihtiyaç vardır. CD8⁺ sitotoksik T hümmeler (CTL) ve CD4⁺ T helper (Th) hümmelerin her ikisine de CMV re-aktivasyonuna karşı etkili immün koruma sağlanması için gerek vardır. Uzun süreli koruma ve CMV lower matrix phosphoprotein 65'e karşı (pp65) bir kilit reaktivasyon CD4⁺ T hümmere yanıtı ile baskılanırken, primer enfeksiyon öncelikle CMV İmmmediate Early-1 (IE-1) antijeni hedef alan CD8⁺ T hümmere yanıtıyla baskılanmaktadır (Banas ve ark., 2017).

Hücresel immünite, CMV enfeksiyon gelişimini kontrol etmede ve anlamada esastır. Ancak, CMV immün istilada uzman bir ajandır ayrıca doğuştan ve immün yanıtta kurtulmak için çeşitli yollara sahiptir. Virüs, hücre yüzeyinde MHC I moleküllerinin ekspresyonunu önleyerek ve antijen sunan hücreler üzerindeki sitokin indüklü MHC II moleküllerine müdahale ederek hem CD8 sitotoksik T hücrelerine ve hem de CD4 T hücrelerine antijen sunumunu engeller. Viral bir protein aynı zamanda CMV ile enfekte olmuş hücrelerin NK hücresi saldırısını engeller. CMV, EBV'ye benzer şekilde, TH1 koruyucu immün yanıtı inhibe edecek bir IL-10 analogunu kodlar. CMV medulloblastoma (çocuklarda en yaygın malign beyin tümörü), lösemi ve diğer hastalıkların bir kofaktörü olarak da ilişkilendirilmiştir (Murray ve ark., 2016).

Primer CMV enfeksiyonunda virüsün replikasyonunu kısıtlamak için konak hücresine ait bir dizi karmaşık reaksiyon aktif hale gelmektedir. Doğal ve adaptif bağışıklık sisteminin dâhil olduğu çeşitli savunma sistemleri, temastan çok erken bir süre sonra virüsün yabancı doğasını algılayabilmektedirler. Reseptörlerle bağlantılı özelleşmiş patojenin, viral glikoproteinlerini ve viral genomu tanıyabilmektedir. Bağışık yanıtın erken safhasında, interferonlar ve diğer sitokinler viral enfeksiyonu kontrol altında tutmada önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, antikor üretimi, sitotoksik aktivite ve özel sitokinlere sahip T ve B hücrelerinin yanı sıra NK hücreleri de CMV taramasına katkı sağlamaktadır. B hücrelerince üretilen nötürleştirici antikorların CMV enfeksiyonu ve re-enfeksiyonu kontrol etmede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak, zarf glikoproteinleri için özel antikorları gizleyen efektör B hücrelerinin üretiminin bozulması ve atipik hafıza B hücreleri, primer CMV enfeksiyonu boyunca nötürleştirici antikor üretimini azaltabilmekte ayrıca latent CMV'nin tropizmine ve yayılımına yardımcı olabilmektedir (Şekil 6). Çok sayıda konak savunma mekanizması göz önüne alındığında, başarılı viral enfeksiyon, çok sayıda kaçamak stratejilerle mümkün olmaktadır. Bu stratejileri, bulaşıcı virionlarla ortaya çıkan bazı porteinler (örn., tegüment proteini pp65) içermektedir ve enfeksiyonun erken (early) fazı boyunca intrinsik hücre savunma mekanizmalarını engellemek için (örn., viral IE proteinleri) aktif edilmektedir. CMV hücresel immün yanıt bileşenlerini engelleyebilmektedir. Örneğin, NK-hücresi fonksiyonlarını inhibe eden en az yedi CMV geni tespit edilmiştir.

Diğer bazı genleri ise CMV peptitlerinin T hücrelerince fark edilmesini modüle etmektedirler. Bu genler ayrıca, peptitlerin MHC komplekslerine yüklenmesini engellerler ve sınıf I moleküllerinin endoplazmik retikulumdan sitozol içerisine çıkmalarına neden olurlar ve burada sitozollar bozulurlar. CMV kemokin, sitokin benzeri çok sayıda molekülü ve muhtemelen immün istilaya katılan kendi reseptörlerini de kodlamaktadır. Virüs aynı zamanda periferik kan mononükleer hücrelerinin proliferasyonunu ve bu hücrelerden sitokinlerin üretilmesini de engellemektedir. Buna ek olarak CMV, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını engelleyebilmekte ve ayrıca apoptoz sürecini başlatabilmektedir. Bu şekilde, CMV enfeksiyonu virüs ve konak arasında karmaşık bir etkileşim başlatır. CMV'nin, konağın doğuştan gelen ve uyarıcı bağışık yanıtını yıkmak için donatılmış olduğu gelişmiş mekanizmalarına rağmen, bu mekanizmalar genellikle immün yeterliliği olan bireylerde bulaşıcı virüs parçacıkları üreten hücreleri temizleyebilmektedir. Bu temzilikte, bağımsız hücreleri viral saldırıdan koruyan bağışıklık sisteminin hücre otonom bileşenleri olan intrinsik savunma da önemli bir rol oynamaktadır. Bunlara, sınırlama faktörleri olarak adlandırılan yapısal proteinler aracılık etmekte ve temel bir viral süreci inhibe ederek CMV enfeksiyonunun çok erken bir safhasında hızlıca harekete geçebilmektedirler (Müller ve ark., 2017).



Şekil 6. CMV'ye karşı immün yanıtın şematik gösterimi (Müller ve ark., 2017).

DC: dendritik hücreler; Th cell: T helper hücreler; NK cell: natural killer hücreler; IFN: interferon; TLR: toll-like receptor; CMV: cytomegalovirus.

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

CMV enfeksiyonu, konjenital enfeksiyon riski nedeniyle gebelik sırasında özellikle önem kazanmaktadır ve genellikle gebeliğin birinci veya ikinci çeyreğinde görülmektedir (Álvarez-Hernández ve ark., 2016).

Konjenital CMV enfeksiyonu dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biri olmasına rağmen, in-utero iletimi düşüktür ve sadece enfekte fetusların %1-2'sinde klinik bulgulara neden olmaktadır. Yan etkiler, fetal malformasyonlar ve fetal ölüm dahi olabilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı göz sekelleri nadiren görülmekte ve klinik spektrumu, göz malformasyonları ve fetusta enfeksiyon oluşması gebelik yaşına bağlı değişmektedir. Enfekte fetüslerin büyük çoğunluğu doğum anında asemptomatik olarak tespit edilse de, bu fetüslerde daha sonra en az bir komplikasyon gelişebilmektedir. Bu nedenle, CMV enfeksiyonu şu anda dünya çapında konjenital enfeksiyonun en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (Álvarez-Hernández ve ark., 2016).

Hamprecht ve arkadaşları, son zamanlarda, anne sütüyle beslenen, doğumunun 32. gebelik haftasında doğan 1500g veya daha az ağırlıkta olan prematüre bebeklerin CMV bulaşmasının bulaşma hızını ve klinik önemini değerlendirmiştir. 76 seropozitif annenin 73 ünde (%96), emzirme sürecindeki belirli bir noktadan alınan anne sütünden CMV-DNA tespit etmiş aynı zamanda 87 anne sütü ile beslenmiş (Human breast milk (HBM)) bebeklerin 33'ünde (%38) enfeksiyon tespit etmişlerdir. Ancak 69 seronegatif anneden doğan 80 HBM beslenen bebeklerin hiçbirine virüs bulaşmadığı da tespit edilmiştir. Bu enfekte bebeklerin toplam 16'sı (%48) en az bir klinik enfeksiyon bulgusu göstermiş olup, en yaygın olarak ise "Mutlak nötropeni" (%42) tespit edilmiştir. CMV bulaşlı dört (%25) bebeğin ise yaşamının ilk 8 haftasında şiddetli semptomatik hastalık geçirdiği tespit edilmiştir (Miron ve ark., 2005).

Yapılan bir çalışma CMV'nin, kalın bağırsak iltihabı iyileştikten sonra kolonda bulunmaya devam ettiğini göstermiş ayrıca CMV enfeksiyonunun inflamatuvar barsak hastalıklarının (IBD) şiddetlenmesinde rol aldığını ve bağırsak dokusunda CMV genomunun erken tespitinin, terapötik yaklaşımı son derece değiştirdiğini önemle belirtmiştir (Criscuoli ve ark., 2011).

2.7.1. Semptomatik enfeksiyonların özellikleri

Sitomegalik hastalığın klasik klinik tablosu; çoklu organlar, özellikle retikülo-endotelyal ve merkezi sinir sisteminin tutulumuyla karakterizedir. Belirtisiz semptomlar; zayıf beslenme, letarji ve termal dengesizliklerden oluşmaktadır. Belirgin klinik semptomlar; sarılık, hepatosplenomegali ve peteşidir (Şekil 6) (Baumann, 2011).

Shweta ve ark.'ları (2015), 0-1 yaş grubunu ele almışlardır. 0-29 günlük yeni doğan IgM pozitifliğini %27,7; 1- 6 aylık bebeklerin %15,2 ve 6 aydan büyük bebeklerin %16,7 olarak tespit etmişlerdir. Bebeklerde CMV pozitif olgularda bildirilen klinik bulgular arasında hepatosplenomegali en sık görülen özellik olarak belirtilmiştir.

Nörolojik tutulum, mikrosefali, işitme kaybı, körlük, nöbetler, hipotoni ve letarji de bu semptomlar arasındadır. En ciddi şekilde etkilenen bebeklerin ölüm oranı yaklaşık %30'dur. Ölümler genellikle; hepatik disfonksiyon, intrakranyal hemoraji, yaygın intravasküler pıhtılaşma veya süper enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır. Retiküloendotelyal sistemin anormalliklerinden kaynaklanan klinik bulgular çoğunlukla geçici olmakla birlikte nörolojik defisitler ve hasarlar, ya doğumda belirgindir ve genellikle erken yaşta ortaya çıkar ya da geç çocukluk döneminde tam olarak ortaya çıkma eğilimi göstermektedir (Tablo 5) (Baumann, 2011).



Şekil 7. Hepatosplenomegali. Konjenital CMV enfeksiyonlu yenidoğan (Baumann, 2011).

Tablo 5. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu ve yaygın erken belirtileri (Baumann, 2011).

ORGAN-SİSTEM	BELİRTİLER	% (Yüzde)
Gebelikte durum	Doğumda belirti	10- 20
	Doğumda belirtisiz	80- 90
	Ölüm oranı	7- 30
	Gelişme geriliği	50
	Erken doğum	40
Karaciğer	Hepatomegaly >3 cm	40- 50
	Konjuge hiperbilirubinemi	50
	Yüksek ALT/ AST	40- 50
Dalak	Splenomegaly	40-50
Trombosit	Thrombocytopenia	40
	Kafa içi kanama	10
	Petechiae	40
Nörolojik Sistem	Microcephaly < 2 SD	35- 45
	Koryoretinit	15- 30
	Erken işitme kaybı	35
	Erken nöbetler	15- 25
	Anormal EEG	50- 67
	Anormal beyin MRI	87

2.7.2. Normal konaklarda enfeksiyon

CMV, birçok farklı yolla kişiden kişiye bulaşabilmektedir ve bulaş için virüs taşıyan materyal ile yakın temas gerekmektedir. Virüse maruz kalındıktan sonra normal çocuk ve yetişkin bireylerde kuluçka periyodu, 4 ile 8 hafta arasındadır. Virüs sistemik enfeksiyona sebep olup, karaciğer, akciğer, özofagus, kolon, böbrek, monositler, T ve B lenfositlerden izole edilebilmektedir. Çoğu CMV enfeksiyonları semptomsuz seyretmesine rağmen hastalık, enfeksiyöz mononükleoz (öpücük hastalığı) benzeri bir hastalık tablosu göstermektedir. Tüm herpesvirüsler gibi CMV de kalıcı latent enfeksiyon oluşturmaktadır. Virüs, primer enfeksiyondan sonra idrardan ve farinksten aylar hatta yıllar sonra bile aralıklarla yayılabilmektedir. Böbreklerdeki uzun süreli CMV enfeksiyonları normal bireylerde zararsız olabilmektedir. Tükürük bezi tutulumu yaygın ve muhtemelen kroniktir. Hücresel immünite, primer enfeksiyonla baskılanmaktadır ve bunun viral enfeksiyon oluşumuna katkıda bulunduğu

düşünülmektedir. Hücresel yanıtın düzenlenmesi birkaç ayı bulabilmektedir (Carroll ve ark., 2013).

2.7.3. İmmün baskılanmış konaklarda enfeksiyon

Primer CMV enfeksiyonları immün baskılı konaklarda normal konaklardakilerden daha şiddetli olmaktadır. CMV hastalıkları için en fazla risk taşıyan bireyler; organ nakli yapılan bireyler, kemoterapi alıp kötü huylu tümörü olanlar ve AIDS'li kişilerdir. Bu kişilerde virüs yayılımı artıp, enfeksiyon yaygınlaşmaya meyilli olmaktadır. Pneumonia ise en yaygın komplikasyon olmaktadır (Carroll ve ark., 2013).

Seropozitif bireylerde, latent durumdaki CMV'ye konak immün yanıtı muhtemelen devam etmektedir. Tekrar eden enfeksiyonlar normal konaklardan daha çok, sıklıkla immün baskılanmış hastalarla ilişkilendirilmektedir. Genellikle daha az şiddetli olmasına rağmen, tekrar eden enfeksiyonlar kadar şiddetli olabilmektedir (Carroll ve ark., 2013).

2.7.4. Konjenital ve perinatal enfeksiyon

CMV, hem primer enfeksiyon hem de reaktive olmuş maternal enfeksiyon ile rahime taşınabilmektedir. Primer enfeksiyonlu hamile kadınların yaklaşık üçte biri virüsü taşımaktadır. Yaygınlaşmış sitomegalik inklüzyon bozuklukları en sık primer maternal enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Ancak, Maternal enfeksiyon sırasında gebelik süresinin fetüsteki hastalığı etkilediğinin kanıtı bulunmamaktadır (Carroll ve ark., 2013).

Seropozitif kadınların yaklaşık %1'inde dölyatağı bulaşı meydana gelmektedir. Fetal hasar, sadece bu yeniden aktif olmuş maternal enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Yenidoğan enfeksiyonları kronik olmasına rağmen subklinik seyredebilmektedir. CMV, aynı zamanda doğum süresince virüse maruz kalan annenin genital dokusundan ve anne sütünden bebeğe geçebilmektedir. Bu durumda yeni doğanlar, genellikle bazı annelik antikorları taşımakta ve perinatal olarak kazanılan CMV enfeksiyonları subklinik olarak seyretmektedir. CMV ister perinatal olarak ister döl yatağından kazanılsın, yaşamın sonraki zamanında kazanılanından daha fazla kronik enfeksiyonla (virüs ekstraksiyonu hususunda) sonuçlanmaktadır (Carroll ve ark., 2013).

2.8. Tanı

Tanı; öykü ve fizik muayenelerini takiben, spesifik ve non-spesifik laboratuvar bulgularının beraber ele alınması ile belirlenmektedir. Non-spesifik testler; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, alkalen fosfataz gibi biyokimyasal testler, kranial X-ray, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemede periventriküler kalsifikasyonların saptanması olarak sıralanabilmektedir (Tezer ve Seçmeer, 2007).

İmmünkompetan yetişkinlerde (gebe kadınlar da dahil olmak üzere) çoğu CMV enfeksiyonu asemptomatik olduğu için, CMV'ye bağlı antikorların saptanması, CMV ile enfekte olmuş bireyleri tanımlamak için kullanılan en yaygın yaklaşımdır. Serolojik kanıtlar CMV enfeksiyonunu gösteriyorsa, bir sonraki zorluk, enfeksiyonun yeni edinilen (birincil) enfeksiyonu temsil edip etmediğini veya alternatif olarak mevcut (asıl olmayan) bir enfeksiyonun yeniden enfekte edilmesini veya yeniden aktive olmasını belirlemektir. CMV immünoglobülin M (IgM) algılanması birincil enfeksiyon için çok hassas bir belirteçtir, ancak ne yazık ki, primer enfeksiyon için spesifik değildir. CMV IgM, birincil enfeksiyonu takiben aylarca saptanabilmektedir ve ayrıca enfeksiyon veya reaktivasyon sonrasında üretilebilmektedir. Benzer şekilde, çoğu seropozitif hastanın test için toplanan ilk serum örneğinde yüksek IgG düzeyleri gösterdiği için, zamanla artan CMV IgG düzeylerinin saptanması, primer olmayan CMV enfeksiyonundan birincil ayrımı yapmak için güvenilir bir yaklaşımdır. CMV IgG aviditesinin ölçümü, hamile kadınlarda ve solid organ nakil alıcılarında, birincil olmayan CMV enfeksiyonunun ayırt edilmesinde güçlü bir araç olduğu kanıtlanmıştır. IgG'nin antijene bağlanma gücü olarak tanımlanan IgG aviditesi birincil enfeksiyonu takiben uzun sürede olgunlaşmaktadır. Dolayısıyla, üretilen IgG birkaç ay veya yıl sonra bile yüksek avidite gösterirken, primer enfeksiyonu takiben ilk 3-5 ayda üretilen IgG düşük avidite göstermektedir. Hamile bir kadında düşük aviditeli CMV-IgG'nin saptanması, primer CMV enfeksiyonunun gebelikten sonra oluşmuş olabileceğini ve fetusun konjenital CMV için risk altında olabileceğini göstermektedir (Lazzarotto ve ark., 2001; Prince ve Leber, 2002; Munro ve ark., 2005).

Spesifik yöntemler ise aşağıdaki gibidir;

2.8.1. Kùltür

Hücre kùltürü, CMV tespiti için geleneksel bir yöntemdir. Bu yöntemde, insan fibroblast hücrelerine inoküle edilen klinik örnekler kullanılır ve 2 ila 21 gün arasında değişen bir süre ile inkübe edilir. Standart tüp hücre kùltür tekniğinde CMV, sitopatik etkinin (CPE) doğrudan bir virüsün titresi ile ilişkili olduğu düz, şişmiş hücrelerin odağı ile karakterize edilen tipik bir CPE göstermektedir. Ancak, bu yöntem yavaştır ve bir sonuç negatif olarak raporlanana kadar 2-3 hafta gerektirmektedir (genellikle 7-21 gün) (Ataseven ve ark., 2007; Ross ve ark., 2011).

2.8.2. Shell via yöntemi

Shell via, hızlı virüs tespiti için gereken süreyi azaltmak üzere tasarlanmış bir santrifüj amplifikasyon tekniği ile değiştirilmiş viral kùltürdür. Bu test için yine fibroblast hücre kùltürleri kullanılmaktadır (Ross ve ark., 2011).

2.8.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), nükleik asitlerin amplifikasyonuna dayanan yaygın ve hızlı bir şekilde CMV tespiti için kullanılan bir yöntemdir. Teknik genellikle, CMV'nin iyi korunmuş bölgelerinde "immediate-early" ve "late" antijen genlerini hedef alır. DNA, tam kan, lökositler, plazma veya başka herhangi bir dokudan (doku biyopsisi numuneleri) veya sıvıdan (idrara, BOS, BAL) çıkarılabilmektedir. CMV DNA'sı için PCR, niteliksel veya niceliksel olabilmekte ve burada ilgili örnekteki viral DNA miktarı ölçülmektedir (Ross ve ark., 2011).

2.8.4. Serolojik yöntemler

Serolojik testlerin, bir hastanın CMV-IgG antikoruna bakılarak CMV enfeksiyonunu geçirip geçirmediğini belirlemek açısından yararlı olduğu belirtilmiştir. IgM antikorlarının saptanması, akut veya en son geçirilen enfeksiyonun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Antikor saptamasında birçok farklı analiz mevcuttur ancak enzim bağlantılı immünosorbent analizler (ELISA) en çok kullanılan yöntemdir. CMV-IgM antikor tespiti testleri yaygın şekilde kullanılmaktadır ve IgM antikorunun katı faza selektif olarak bağlanması dayanmaktadır. Ancak CMV-IgM antikoruna için tahliller,

sahte pozitif sonuçlar verebildiğinden dolayı primer enfeksiyon için spesifikliği bulunmamaktadır. Çünkü CMV-IgM, primer enfeksiyondan sonra varlığını aylarca sürdürebilmekte ve reaktif CMV enfeksiyonlarında da pozitif olabilmektedir (Ross ve ark., 2011).

IgG avidite testleri; düşük aviditeli IgG antikorlarının enfeksiyonun başlangıcından itibaren birkaç ay boyunca var olduğunu göstermektedir ve zaman içinde IgG aviditesindeki artışın gözlemlenmesine dayanmaktadır. Bu nedenle, yüksek anti CMV-IgG aviditesi, bir kişide uzun süredir devam eden enfeksiyonu temsil etmektedir (Ross ve ark., 2011).

CMV-IgG aviditesini değerlendiren çalışmalar, primer CMV enfeksiyonu durumunda düşük CMV-IgG aviditesinin hem sensitif hem de spesifik bir belirteç olduğunu göstermiştir. Gerçekten de CMV-IgG avidansı, primer CMV enfeksiyonunun, primer olmayan CMV enfeksiyonundan ayırt edilmesi için “altın standart” olarak kabul edilmektedir ve gebelik sırasında primer CMV enfeksiyonunun tespiti için dünya çapında kullanılmaktadır. Bu nedenle primer CMV enfeksiyonlarının hızlı tespiti için avidite testinin (özellikle ilk numunenin ilk trimesterden toplandıktan sonra) CMV-IgG pozitif numunelerde yapılması gerektiği belirtilmiştir (Carlier ve ark., 2010; Dollard ve ark., 2011; Prince ve Lapé-Nixon, 2014). Fakat, CMV-IgG pozitif bireylerin başka bir CMV türü ile yeniden enfekte edilebileceği de göz ardı edilmemelidir (Wang ve ark., 2016).

2.8.5. İmmunohistokimya

İmmunohistokimya, öncelikli olarak doku veya vücut sıvısı örnekleri üzerinde uygulanmaktadır. Örnekler, biyopsi doku numunelerinin (karaciğer, akciğer) donmuş bölümlerinden veya hücreleri bir slayt üzerine santrifüj edilerek yapılmaktadır. Daha sonra erken CMV antijenlerine karşı monoklonal veya poliklonal antikorlar uygulanır ve substrat renginin değişimi ile görselleştirilen floresan etiketli antikorlar veya enzim etiketli sekonder antikorlar tarafından görselleştirilir. Fakat virüsün fokal dağılımına bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar da ortaya çıkabilmektedir (Ross ve ark., 2011).

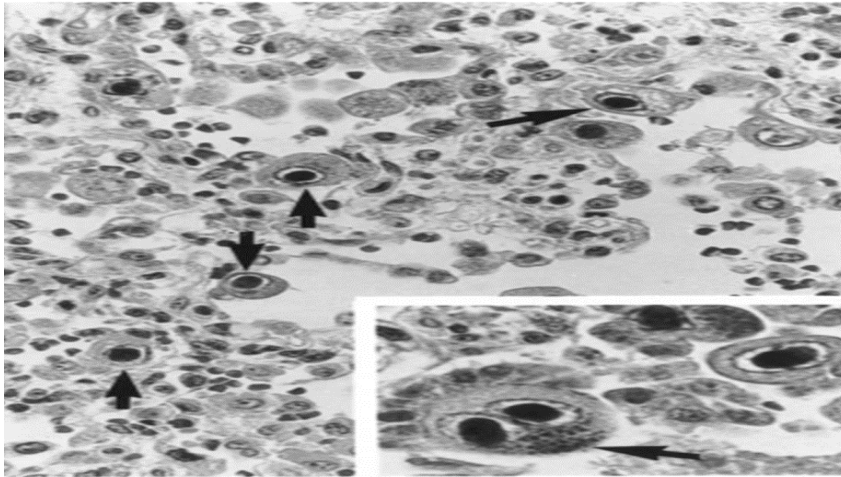
İmmünohistokimya boyama ile histolojinin duyarlılığı artabilmektedir. Hematoksilin-eozin (H&E) boyama testi ile duyarlılığı %10-87 iken immünohistokimya testi ile bu oran %78-93'e tekabül etmektedir (Tablo 6) (Ataseven ve ark., 2007).

Tablo 6. CMV testleri için tanısal testlerin özellikleri (Ataseven ve ark., 2007).

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Histoloji	10-87	92-100
Histoloji (İmmünohistokimya)	78-93	92-100
CMV IgM	100	99
CMV IgG	98-100	96-99
CMV Kültür	45-78	89-100
CMV Antijen Testi	60-100	83-100
CMV DNA testi	65-100	40-92

2.8.6. Histopatolojik test

Bazofilik intranükleer inklüzyonlara ve bazen de eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlara sahip karakteristik büyük hücreler (sitomegalik hücreler), CMV ile enfekte biyopsi veya otopsi materyalinin rutin bölümlerinde, Wright, Giemsa, hematoksilin eozin veya Papanicolaou ile boyanarak görülebilmektedir. Nükleer inklüzyon, bir "baykuş gözü" görünümündedir (Şekil 8) (Jorgensen, 2015).

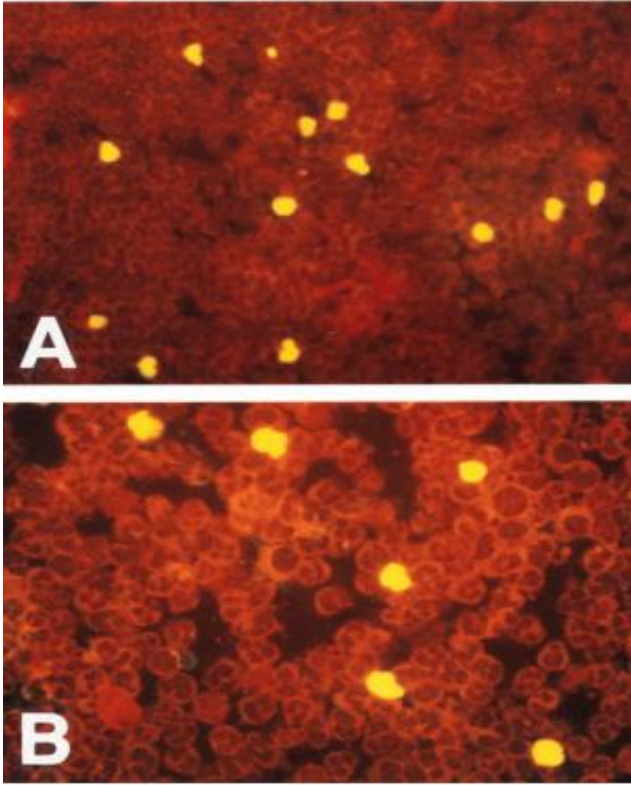


Şekil 8. İnterstisyel pnömonili bir hastadan alınan akciğer dokusu (Jorgensen, 2015).

Karakteristik olarak net halkalarla çevrili büyük intranükleer inklüzyonlara sahip çok sayıda dev hücreler (oklar) kaydedilmiştir. Sitoplazmada daha az belirgin granüler inklüzyonlar da olabilir (içe doğru).

2.8.7. Antijen tespiti testi

Bu test, viral pp65 antijenini algılayan monoklonal antikörlerin, CMV çoğaltma döngüsünün erken safhasında kan lökositlerinde eksprese edilen yapısal bir “late” protein kullanımına dayanmaktadır. Antijen, pozitif lökosit çekirdeğinin miktar tayini ile ölçülmektedir. Bu test lökositlerdeki virüsün tespiti ile sınırlıdır. Lökositlerin çekirdeklerinde pozitif boyanan sinyallerin gösterilmesi olumlu bir sonuca işaret etmektedir (Şekil 9). Antijenemi testinin dezavantajları da mevcuttur. Antijenemi testi yeterli sayıda polimorfonükleer lökosit varlığına bağlı olduğundan dolayı, özellikle nötropenik hastalarda yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Ancak, bu testi kullanarak CMV semptomlarının başlangıcından önce tespit edilebilme avantajı da bulunmaktadır (Jorgensen; 2015).



Şekil 9. CMV antijeni-pozitif polimorfonükleer lökositler (Jorgensen, 2015).

pp65'e karşı yönlendirilmiş bir monoklonal antikör kullanıldığında nükleer boya görüntülenmiştir. Büyütme, $\times 100$ (A) ve $\times 400$ (B).

2.8.8. Virüsün izolasyonu

Aktif enfeksiyon sırasında CMV çoğu doku ve organın yanı sıra vücut sıvılarında da (idrara, kan, sperma, süt, dışkı, tükürük, servikal akıntılar) bulunabilmektedir. Ancak, in vitro hücre kültürü sırasında, CMV genellikle sadece insan fibroblastlarında replike olmaktadır. Dolayısıyla, bir hastadan bulaşıcı virüsü ve in vitro kültürü izole etmek için çeşitli insan fibroblast dizileri gerekmektedir. Virüs, solunum salgıları (örn., tükürük, boğaz sürüntüsü ve bronkoalveolar lavaj sıvısı) ve antikoagüle edilmiş tam kan (lökositler) tanı amaçlı sık kullanılanlarıdır. Ancak boğaz sürüntüsü ve idrardan daha kolay şekilde alınabilmektedir. Kültürlerde, büyük intranükleer inklüzyonlara sahip yarı saydam hücrelerin sitolojik değişikliklerini gözlemlemek için genellikle 2-3 hafta gerekmektedir. Virüs, replikasyonunu gerçekleştirdikten sonra konak hücre içinde kalmaktadır (John, 2010; Carrol ve ark., 2013; Jorgensen, 2015).

2.9. Tedavi

Günümüzde, konjenital CMV enfeksiyonunu önlemek veya tedavi etmek için kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Gözlemsel çalışmalarda, hem tedavi hem de korunma için CMV-HIG (Hyperimmunoglobulin) kullanımı bildirilmiştir. 2005 yılında Nigro ve arkadaşları, ilk olarak primer enfeksiyonu olan kadınlarda CMV-HIG'nin etkilerini inceleyen gözlemsel bir grup araştırmalarının sonuçlarını bildirmişlerdir. HIG verilenlerin %16'sında, buna karşılık HIG almayan kadınların ise %40'ında HIG etkisi doğrulanmıştır (P = .02). Orijinal çalışmada yer alan bir başka hasta raporunda, yazarlar, CMV-HIG'nin uygulanması ile kafa ve abdominal ultrason stigmalarının gerilediğini bildirmişlerdir (Hughes ve ark., 2016; Morsico ve Kimberlin, 2017).

Yakın tarihte gebe bir annenin bebeğine CMV ile enfeksiyonunu önlemek ve enfekte olmuş ise enfekte fetüsün tedavisi için, hiperimmunogloblini intrauterin olarak kullanılmış olup sonuçlarının tatmin edici olduğu görülmüştür (Dalgıç, 2007).

Günümüzde gansiklovir veya valasiklovir ile antenatal (doğum öncesi) tedavi önerilmemektedir çünkü etkili olup olmadığı ispatlanamamıştır (Hughes ve ark., 2016).

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda virüs enfeksiyonlarının tedavisi de özel sorunlar ortaya koymaktadır. Bazı durumlarda, antiviral ajanların yetersiz konak savunmaları nedeniyle virüsün direncini de arttırabilmektedir. Uyum içinde çalışan böbrek veya diğer organ fonksiyonları, test edilen ilaçların farmakodinamik özelliklerini değiştirebilmektedir. Sıklıkla, antiviral ajanların kendilerinin immün-süpressif özellikleri, kendi toksisitesini önemli ölçüde arttırabilmektedir (Ho, 1991).

2.9.1. Nükleozid antiviraller

En önemli ve onaylanmış asiklovir olan nükleozid antiviraller, herpes simpleks tip 1 ve 2'ye ve *Varicella-Zoster* (VZV) virüslerine karşı etkili olduğu kapsamlı klinik araştırmalarla gösterilmiştir. Şimdiye kadar keşfedilen nükleosidler CMV'ye karşı daha az etkilidir ancak asiklovir, gansiklovir ile yakından ilişkili olan bir bileşimin hastalarda CMV replikasyonunu baskılamada ve retiniti iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir. Ama yine de, CMV'ye karşı ideal nükleozid antiviral halen bulunmamaktadır (Ho, 1991).

Gansiklovir, 1982'de sentezlenen bir asiklovir nükleozid olup *Herpesviridae*'nin güçlü bir inhibitörüdür. CMV'ye karşı olağan dışı etkisi ile nükleosidler arasında eşsiz kabul edilmektedir. Bu nükleosid analoglarının etkisi, viral polimerazı inhibe ederek viral DNA sentezini engelleyen trifosfatların oluşumuna bağlıdır (Ho, 1991).

Gansiklovir, gastrointestinal sistemde CMV hastalığının bastırılmasında etkili olduğu bulunmuştur; daha önce de belirtildiği gibi sıklıkla AIDS hastalarında ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Örneğin, Dietrich ve arkadaşları (1988), gastrointestinal sistem CMV hastalığı olan 69 AIDS hastasını tedavi etmişlerdir. Tutulma yerleri; kolon (%67), yemek borusu, karın (%22), rektum (%7), karaciğer (%3) ve ince bağırsak (% 1,4) olarak tespit edilmiştir. Gansiklovir, ikiye bölünmüş olarak günlük dozda 14 gün boyunca 20mg/kg intravenöz olarak verilip, bakım tedavisi günlük olarak 6mg/kg olduğu belirtilmiştir. Klinik yanıt iyileşme %75, stabil yanıt %13 ve %12'de yanıtız olarak görülmüştür. İdrar hacimleri, %69 oranında negatif hale gelmiştir. Yedi hastada orta lökopeni, üç hastada şiddetli lökopeni izlenmiştir. Klinik yanıt tedavinin başlangıcından itibaren en az 4 hafta geçmiş ve bu sonuçlar, gansiklovirin CMV retiniti

üzerindeki etkisine benzemekte ancak gansiklovirin pnömoni üzerindeki etkisinden oldukça farklı olduğu belirtilmiştir (Ho, 1991).

Gansiklovir'in yaygın kullanımı ile direnç problemleri artmaktadır. Erice ve arkadaşları (1989), uzun süreli gansiklovir tedavisi alan üç hastanın kanından gansiklovire dirençli üç CMV suşunun var olduğu bildirmiştir. Hepsi immünsüpresif hastaların, biri lösemi olan bir kadın ve AIDS'li iki erkek, sonunda CMV hastalığının virolojik kanıtı ile öldüğü belirtilmiştir. Üç hastanın her birinde direnç farklı bir mekanizma ile geliştiği belirtilmiştir. Birinci hastada, başlangıçta izole edilen suş, zaten gansiklovire nispeten dirençli olduğu ve ikinci hastada ise, başlangıçta duyarlı bir suşun dirençli hale geldiği tespit edilmiştir. İki suşun genetik kimliği, restriksiyon enzim profili tarafından kanıtlanmıştır. Üçüncü hastada, genetik olarak farklı dirençli suş ortaya çıkmıştır (Ho, 1991).

2.9.2. Diğer antiviral ajanlar

Foskarnet

CMV'nin DNA polimerazını direkt olarak bağlayan bir pirofosfat analogu olan foskarnet, uzayan viral DNA ile birleşmediği gibi bir kompetitif inhibitördür. İki durumda kullanılmaktadır; gansiklovir tolere edilmediğinde ve gansiklovire dirençli CMV retinitli hastalar. Yan etkilerinin, nefrotoksisite ve metabolik toksisite olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Renal yetmezlik, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi de geliştirebildiği de belirtilmiştir. Foskarnete dirençli vakalar da mevcuttur (Tezer ve Seçmeer, 2007).

Sidafovir

Sidofovir, gansiklovire dirençli CMV infeksiyonlarında kullanılır çünkü sitozinin nükleotid analogu olup, fosfonat grubu içermekte ve viral enzimler tarafından fosforillenmesine (ATP üretimi) de gerek yoktur. Sidofovir, trifosfata hücrel enzimler sayesinde çevrilir ve viral DNA polimerazın aktif inhibitörüdür. Uzun vadede intraselüler bir yoğunluğu mevcuttur sidofovirin. Genellikle CMV retinitli olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır ve haftada bir kez olarak 5mg/kg verilir. Sidofovir, nekroz ve renal tübüler hücrelerde geri dönüşsüz dejenerasyonlar meydana

getirebilmektedir. Bu yüzden tedaviye başlamadan, oral probenesid verilerek renal tübül hücrelere etkisi engellenmektedir (Tezer ve Seçmeer, 2007).

2.10. Korunma

Doku ve organ naklinden ve tedavi tatmin edici boyuta ulaşmadıktan sonra CMV enfeksiyonu ve hastalığı yaygınlaştığından dolayı korunmanın çeşitli metotları keşfedilmiş ve bazılarının başarılı olduğu belirtilmiştir. Şu anda en umut verici önlemlerin, asiklovir veya immunglobulin uygulaması olduğu belirtilmektedir (Ho, 1991).

2.10.1. Kimyasal korunma

Asiklovir

Hem hücre kültürlerinde hem de hastalarda CMV enfeksiyonları için terapötik bir madde olarak asiklovir kullanımı başarısız olmuştur. Bu cesaret kırıcı ihtimallere rağmen asiklovir, nakil yapılan alıcılarda CMV enfeksiyonunu veya hastalığı önlemede etkili olduğu bildirilmiştir. Meyers ve ark. (1988), nakilden 5 gün öncesinden 30 gün sonrasında kadar 86 CMV seropozitif kemik iliği alıcılarına 8 saatte, 1m² vücut yüzeyine 500mg asiklovir uygulamıştır. CMV seropozitif olan ancak HSV için bu pozitifliği sergilenmeyen 65 hasta kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Çoğunlukla interstisyel pnömoni olan sitomegalik hastalık, 19 (%22) asiklovir alıcıda ve 25 (%38) kontrol grubunda gelişmiştir (P = 0.008). Transplantasyondan sonraki ilk 100 gün içinde hayatta kalma, asiklovir alıcılarda anlamlı şekilde artmıştır. Sitokinovirüs enfeksiyonu, asiklovir alıcılarda %87'den %70'e kadar anlamlı şekilde azalmıştır (Ho, 1991).

Asiklovir, CMV profilaksisi için uygun bir adaydır. Bazı yönlerden immunglobülininden daha caziptir. Oral olarak uygulanabilmektedir. Asiklovir'in neden etkili olduğu ise bilinmemektedir (Ho, 1991).

İmmün globülin

İmmünglobulin veya hiperimmünglobulin, bir takım viral hastalığın önlenmesinde faydalıdır. CMV'ye karşı hiperimmün globulin, organ nakillerinin seronegatif alıcıları gibi risk altındaki hastalarda primer enfeksiyonun önlenmesinde

etkili olabilmektedir. Muhtemelen, enfeksiyonu önlemezse bile, enfeksiyonun morbiditesini düşürebilmektedir. İmmün globulinin, seropozitif kişilerde latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonunu engellemede etkili olduğu beklenmemektedir çünkü kişilerin dolaşımında antikorlar zaten mevcuttur. Fakat morbiditeyi etkileyebildiği düşünülmektedir (Ho, 1991).

Condie ve ark. (1979), insan- γ -globulin'in (200mg/kg) büyük dozlarının, yan etkileri olmadan 10 gün içinde intravenöz olarak verilebileceğini göstermiştir. Kullanılan malzeme, 10mg/ ml değerinde monomerik, tatlandırılmış IgG içerdiğini belirtmişlerdir. Kontrolsüz bir çalışmada, hastaların %71'i, hayatı tehdit eden enfeksiyonlar açısından bu dozajlardan yararlanmışlardır. Tedaviye yanıt verenlerde, IgG uygulamasını takiben CMV'ye karşı antikorlarda anlamlı bir artış kaydetmişlerdir (Ho, 1991).

Bazı bebekler için hiperimmünglobulin infüzyonunun vakaları iyileştirdiği, maternal serokonversiyon teşhisinin ise CMV bulaşmasını, fetal patolojileri ve gebelik bozukluklarını azaltmak için erken tedaviye olanak sağlayabileceğini göstermiştir (Pereira ve ark., 2017).

2.10.2. Aşı

CMV'ye karşı test edilen herhangi bir aşı henüz lisanslanmamış olduğundan hijyenik uygulamalar (elle yıkama ve vücut sıvılarıyla temasından kaçınmak, özellikle çocuk idrarını ve tükürük ile temastan kaçınmak) ilgili eğitim ve danışmanlık, konjenital CMV enfeksiyonu oranını azaltmanın tek aracı olarak kalmaya devam etmektedir ve bu nedenle bunların uygulanmasının esas olduğu belirtilmiştir (Binda ve ark., 2016).

Zayıflatılmış CMV aşısı

CMV enfeksiyonuna karşı aşılama 1970'lerin başında, insan fibroblastlarında pasajı yapılmış iki canlı-zayıflatılmış aşı adayı olan AD169 ve iyi karakterize edilmiş Towne suşuyla başlatılmıştır. Her iki suşla aşılamadan sonra ortaya çıkan semptomların hafif derecede olduğu ve enjeksiyon bölgesi ile sınırlı kaldığı görülmüştür. Test edilen gruplarda virüsün yayılmadığı veya latent olarak kalmadığı gözlemlendiği için

zayıflatılmış canlı aşının güvenli ve iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır. Ayrıca, değerlendirilen farklı yollar arasından subkutanöz aşılamanın, CMV'ye özgü nötrleştirici antikorların ve lenfoproliferatif hücresel yanıtın üretilmesinde en etkili yol olduğu keşfedilmiştir. Zayıflatılmış canlı Towne suşu aşısının etkisi, seropozitif organ bağışçılarında böbrek nakli yapılan seronegatif bireyler ve çocukları gündüz bakımına katılan seronegatif kadınlar olmak üzere iki yüksek riskli grupta analiz edilmiştir. Böbrek transplant alıcılarında yapılan çoklu bağımsız çalışmalarda, nakilden önce Towne suşu ile aşılamanın (aşılanmamış bireylerle kıyaslandığında) CMV enfeksiyon oranını değıştirmede rapol edilmiştir. Ancak aşının, primer CMV enfeksiyonundan sonra birçok rahatsızlığı %84-100 oranında azalttığı görülmüştür. Towne aşısı yapılan ikinci grupta ise çocukların annelerine CMV bulaştıramadığı ancak doğal seropozitif annelere vürüsün nadiren bulaştığı tespit edilmiştir. Bu son gözlemde, zayıflatılmış canlı Towne aşısının birçok klinik denemesinde, ortak bir problem olan vahşi tip (wild type) immüniteyi ortaya çıkaramadığı da ileri sürülmüştür (Bialas ve ark., 2014).

Alt birim CMV aşıları

Şimdiye kadar gerçekleştirilen çoğu alt birim aşıları öncelikle yüzey glikoprotein olan gB'ye odaklanmıştır. gB proteini, CMV'nin doğrudan fibroblast hücrelere tutunmasında rol alır ve seropozitif plazmada bulunan antikorları etkisizleştirmede önemli bir hedef niteliğindedir (Bialas ve ark., 2014).

CMV'nin hücreye girişi ile ilgili mevcut bilgi, ilgili virion yüzeyinde çok sayıda glikoprotein kompleksi içerdiğini öne sürmektedir. Glikoproteine karşı nötrleştirici antikorların tüm CMV izolatlarına karşı geniş koruma sağladığı belirtilmiştir. Bu nedenle dikkatler gH, gL, UL128, UL130 ve UL131'den (epitel hücre tropizmi için önemli olan) türeyen ikinci glikoprotein kompleksine karşı nötrle edici antikorlar ortaya çıkaran bir aşı geliştirmeye odaklanmıştır. Hem gB proteini hem de pentamerik kompleksi hedef alan gelecekteki aşı platformlarının, CMV varyantının maternal enfeksiyonuna ve konjenital bulaşmasına karşı korunmak için gereken bağışık yanıtların belirlenmesinde anahtar rolü olacağı da belirtilmektedir (Bialas ve ark., 2014).

Halen devam eden diğer aşı stratejileri, hem nötrleştirici antikorları hem de hücrel immün yanıtları ortaya çıkarmak için tasarlanmış CMV vektörü aşısı ve DNA aşıları içermektedir (Bialas ve ark., 2014).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma, 2013-2015 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde, CMV'nin etken olarak düşünüldüğü 0-14 yaş diliminden çocuk hastaların, CMV-IgM ve CMV-IgG serolojik test sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda CMV-IgM sonucu pozitif bulunan olgularda bunların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Van'ın nüfusu 2013 yılı resmi sayımına göre 1.070.113 ve 2015 yılı sayımına göre de 1.096.397'dir. 2016 yılı itibari ile bu rakam resmi verilere göre 1.100.190 iken 2017 itibari ile bu rakamın 1.109.969 olacağı tahmin edilmektedir (Anonim, 2017).

3.2. CMV-IgM ve CMV-IgG Testi

Hastalardan alınan kan örnekleri 10.000 rpm'de 15dk santrifüj ile serumları ayrılarak en geç iki saat içerisinde Cobas E601 (Roche Diagnostics, Germany) analizatörü kullanılarak CMV-IgM ve CMV-IgG açısından araştırıldı. CMV-IgM için ve CMV-IgG için referans aralıkları tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. CMV-IgM için ve CMV-IgG için referans aralıkları.

Test Adı	Negatif	Gray Zon	Pozitif	Birimi
CMV-IgM	<0.7	0.7-1	≥1	COI
CMV-IgG	<0.5	0.5-1	≥1	IU/ml

3.3. Hematolojik Parametreler

CMV-IgM sonucu pozitif olanlarda Tam kan sayımı (CBC), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) sonuçları karşılaştırılmıştır. Hematolojik parametreler için referans aralıkları tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hematolojik parametreler için referans aralıkları.

Parametre Adı	Referans Değer	Birimi
Tam Kan Sayımı	Anemi (Hb)	<11 g/dL
	White Blood Cells (WBC)	>11 000 / mm ³
	Lenfosit (LY)	25-50 %
	Nötropeni	<1500/mm ³
	Eozinofili	>0,5/mm ³
	Trombositopeni	<150 000 / mm ³
Prothrombin time (PT)	>15	Saniye
Partial thromboplastin time (PTT)	>40	Saniye
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)	>20	mm/h

3.4. Biyokimyasal Parametreler

CMV-IgM sonucu pozitif olanlarda aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve C-reaktif protein (CRP) sonuçları karşılaştırılmıştır. Biyokimyasal parametreler için referans aralıkları tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Biyokimyasal parametreler için referans aralıkları.

Parametre Adı	Referans Değer	Birimi
Yüksek LDH	>500	U/L
Yüksek CRP	>5	mg/L
Yüksek AST	>40	U/L
Yüksek ALT	>40	U/L

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından, kategorik değişkenlere göre yapılan karşılaştırmalarda Tek yönlü Varyans analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayısı, kategorik değişkenler arası ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Oranlar arası fark için Z testi ile oran karşılaştırması yapılmıştır.

Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 10.03.2015/08 kararıyla onaylanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmanın yürütüldüğü 2013 - 2015 tarihleri arasında 0-14 yaş aralığında 1.385 çocuğun CMV-IgM ve CMV-IgG testleri yapılmıştır. Bu çocukların 1.363'üne CMV-IgM; 742'sine CMV-IgG ve 740'ına CMV-IgM ve CMV-IgG birlikte bakılmıştır. Bu çocukların 803'ünün erkek (%58) ve 582'sinin kız (%42) olduğu belirlenmiştir. Hastaların özellikleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet	N	%	YAŞ			
			Ortalama	SS	Min	Max
Erkek	803	58	3,3	3,8	0	13
Kız	582	42	3,5	3,9	0	14
Toplam	1.385	100	3,4	3,9	0	14

n: bakılan hasta sayısı, SS: standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum.

4.2. CMV-IgM Sonuçları

CMV-IgM bakılan 1.363 hastanın 790'ı (%58) erkek, 573'ü (%42) kız hastalardan oluşmaktadır. CMV-IgM bakılan 1.363 hastanın 146'sı pozitif ve gray zone olarak tespit edilmiştir. Gray zone hariç tutulduğunda 112 (%8,2) hastanın CMV-IgM açısından pozitif olduğu belirlenmiştir. Erkek ve kız hastalarda pozitiflik oranı %8,2 (erkek: 65/790, kız: 47/573) olarak bulunmuştur. CMV-IgM pozitif hastaların özellikleri tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. CMV-IgM pozitif hastaların özellikleri.

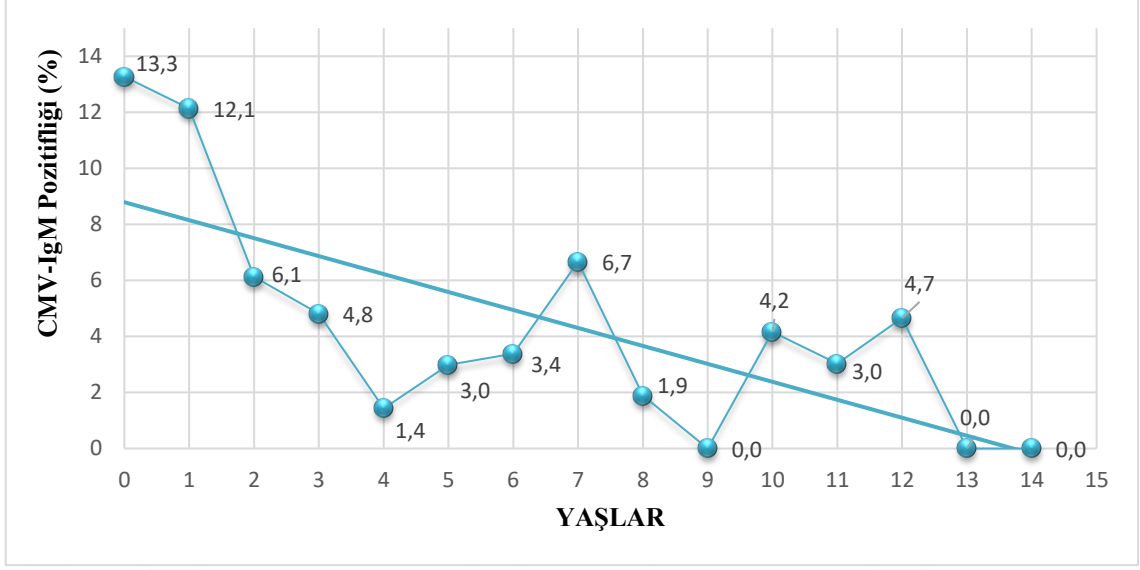
Cinsiyet	N	%	YAŞ			
			Ortalama	SS	Min	Max
Erkek	65	58	1,6	2,7	0	12
Kız	47	42	1,3	2,8	0	12
Toplam	112	100	1,5	2,7	0	12

n: bakılan hasta sayısı, SS: standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum.

Çalışmada IgM seropozitifliği ile yaş arasında istatistik olarak önemli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Buna göre çocukların yaşlarındaki 1 birimlik (yıl) artışa karşılık IgM görülme oranı %0,69 yani yaklaşık %1 azalma göstermektedir. Bu durumda bireylerin yaşlarından yararlanılarak IgM seropozitifliği tahmin edilmek istendiğinde bu tahminlerdeki doğruluk oranı %71,3 olacaktır. Diğer bir ifade ile IgM seropozitifliğindeki varyasyonun %71,3'ü yaştaki varyasyon ile açıklanabilmektedir. CMV-IgM pozitif hastaların yaşlara göre pozitiflik oranları tablo 12 ve şekil 10'da verilmiştir.

Tablo 12. CMV-IgM pozitifliğinin yaşlara ve cinsiyetlere göre dağılımları.

Yaşlar	N	CMV-IgM pozitif			
		Erkek	Kız	Toplam	%
0	437	28	30	58	13,3
1	239	21	8	29	12,1
2	98	4	2	6	6,1
3	83	3	1	4	4,8
4	70	0	1	1	1,4
5	67	2	0	2	3,0
6	59	2	0	2	3,4
7	60	2	2	4	6,7
8	53	0	1	1	1,9
9	48	0	0	0	0,0
10	48	1	1	2	4,2
11	33	1	0	1	3,0
12	43	1	1	2	4,7
13	24	0	0	0	0,0
14	1	0	0	0	0,0
TOPLAM	1.363	65	47	112	8,2



Şekil 10. Yaş ile CMV-IgM pozitifliği ilişkisi.

4.3. CMV-IgG Sonuçları

CMV-IgG bakılan 742 hastanın 420'si (%57) erkek, 322'si (%43) kız hastalardan oluşmaktadır. CMV-IgG bakılan 742 hastanın 717'si pozitif ve gray zone olarak tespit edilmiştir. Gray zone hariç tutulduğunda 707 (%95,3) hastanın CMV-IgG açısından pozitif olduğu belirlenmiştir. Erkek hastalarda pozitiflik oranı %95 (399/420); kız hastalarda pozitiflik oranı ise %95,7 (308/322) olarak bulunmuştur. CMV-IgG pozitif hastaların özellikleri tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. CMV-IgG pozitif hastaların özellikleri.

Cinsiyet	n	%	YAŞ			
			Ortalama	SS	Min	Max
Erkek	399	95.0	2.9	3.8	0	13
Kız	308	95.7	3.4	3.8	0	14
Toplam	707	100	3.1	3.8	0	14

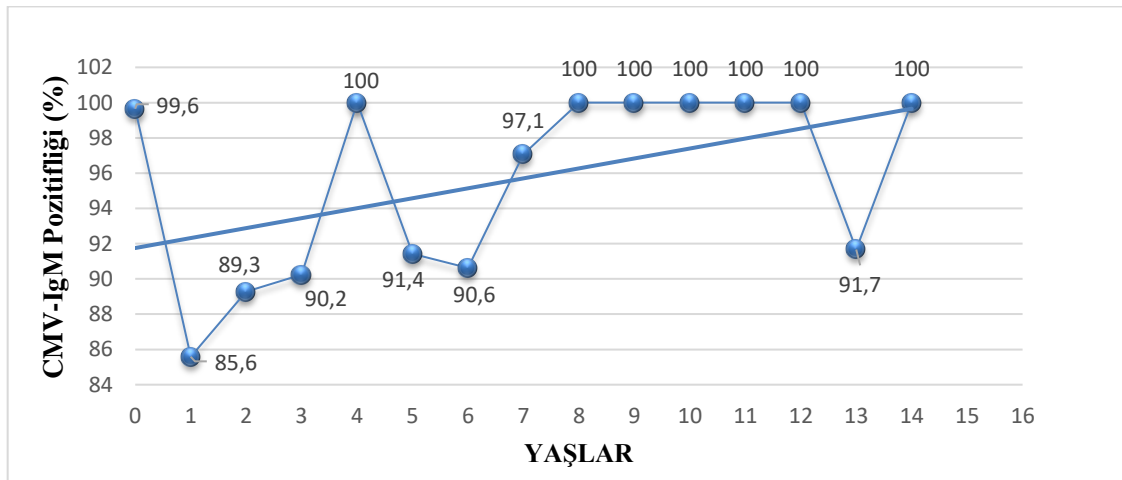
n: bakılan hasta sayısı, SS: standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum.

Benzer şekilde IgG seropozitifliği ile yaş arasında istatistik olarak önemli bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu ilişkiye göre; çocukların yaşlarındaki 1 birimlik (yıl) artışa karşılık IgG görülme oranı %0,567 yani yaklaşık %1 artış göstermektedir. Bu durumda bireylerin yaşlarından yararlanılarak IgG seropozitifliği tahmin edilmek

istendiğinde bu tahminlerdeki doğruluk oranı %48,6 olacaktır. Diğer bir ifade ile IgG seropozitifliğindeki varyasyonun %48,6'sı, yaştaki varyasyon ile açıklanabilmektedir. CMV-IgG pozitifliğinin yaşlara göre dağılımı tablo 14 ve şekil 11'da belirtilmiştir.

Tablo 14. CMV-IgG pozitifliğinin yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı.

Yaşlar	N	CMV-IgG pozitif			%
		Erkek	Kız	Toplam	
0	285	171	113	284	99,6
1	111	53	42	95	85,6
2	56	30	20	50	89,3
3	41	21	16	37	90,2
4	29	14	15	29	100
5	35	18	14	32	91,4
6	32	15	14	29	90,6
7	34	14	19	33	97,1
8	24	11	13	24	100
9	22	13	9	22	100
10	22	9	13	22	100
11	12	6	6	12	100
12	26	17	9	26	100
13	12	7	4	11	91,7
14	1	-	1	1	100
TOPLAM	742	399	308	707	95,3



Şekil 11. Yaş ile CMV-IgG pozitifliği ilişkisi.

4.4. CMV-IgM'in Hematolojik Parametrelerle İlişkisi

CMV-IgM sonucu pozitif olarak saptanan 112 hastanın hematolojik parametreleri tablo 15'de verilmiştir. Referans aralıkları dışında saptanan anormal hematolojik parametreler ise tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 15. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda hematolojik parametrelerin dağılımı.

Parametre Adı	Test Edilen Hasta Sayısı	Ortalama	St. Sapma	Minimum	Maximum	
Tam Kan Sayımı	WBC	109	14,0	11,7	2,3	99,9
	LY	109	8,3	8,6	0,5	82,4
	NE	76	4,0	4,3	0,3	32,7
	EO	76	0,3	0,3	0,0	1,9
	Hb	109	10,9	2,0	5,6	15,9
	PLT	109	301,1	192,3	0,2	786,0
PT	68	16,9	12,4	11,8	110,0	
PTT	68	32,3	7,9	20,5	73,6	
ESR	41	19,1	12,3	3,0	57,0	

Hemoglobin (Hb), White Blood Cells (WBC), Lenfosit (LY), Nötrofil (NE), Eozinofil (EO), Prothrombin time (PT), Partial thromboplastin time (PTT), Trombosit (PLT), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

Tablo 16. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda anormal hematolojik parametreler.

Parametre Adı	n	%	Referans Aralığı
Leukopenia	3	2,7	<4000
Lökositoz	61	54,5	>11000
Neutropenia	12	10,7	<1500
Eosinophilia	11	9,8	>0.5
Anemia	56	50,0	<11
Thrombocytopenia	26	23,2	150.000
Pancytopenia	1	0,9	Hb, WBC ve PLT düşüklüğü
PT yüksekliği	22	19,6	15
PTT yüksekliği	7	6,3	40
ESR yüksekliği	15	13,4	20

Hemoglobin (Hb), White Blood Cells (WBC), Prothrombin time (PT), Partial thromboplastin time (PTT), Trombosit (PLT), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR).

4.5. CMV-IgM'in Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

CMV-IgM sonucu pozitif olarak saptanan 112 hastanın biyokimyasal parametreleri tablo 17'de verilmiştir. Referans aralıkları dışında saptanan anormal biyokimyasal parametreler ise tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 17. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda biyokimyasal parametrelerin dağılımı.

Parametre Adı	Test Edilen Hasta Sayısı	Ortalama	St. Sapma	Minimum	Maximum
ALT	111	94,8	96,8	7,0	461,0
AST	110	119,1	164,1	17,0	1466,0
LDH	90	600,9	422,3	4,2	2765,0
CRP	86	18,9	41,6	3,2	268,0

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase CRP, C-reactive protein.

Tablo 18. CMV-IgM sonucu pozitif hastalarda anormal biyokimyasal parametreler.

Parametre Adı	n	%	ReferansAralığı
LDH yüksekliği	44	39,3	>500
CRP yüksekliği	35	31,3	>5
AST yüksekliği	83	74,1	>40
ALT yüksekliği	62	55,4	>40

4.6. CMV-IgM Pozitif Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İstatistik Analizi

CMV-IgM pozitif hastaların, pozitiflik değeri ile bu pozitifli değerinin hematolojik, serolojik ve biyokimyasal parametrelerin her biri ile ayrı ayrı korelasyonu hesaplanmıştır. Korelasyonda anlamlı çıkan değerler %49.1 ile CRP (C-reaktive protein) olduğu dikkat çekmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. CMV-IgM pozitif hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonu.

Değerler	CMV-IgM	WBC	LY	NE	EO	Hb	Plt	PT	PTT	ALT	AST	LDH	CRP	ESR	Yaş
CMV-IgM	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
WBC	,036	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LY	-,034	,932**	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NE	,121	,837**	,483**	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EO	-,104	,587**	,486**	,512**	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hb	-,072	,172	,157	,152	,243*	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plt	-,068	,047	,013	,175	,252*	,240*	1	-	-	-	-	-	-	-	-
PT	,008	-,036	-,097	,024	,089	,060	-,007	1	-	-	-	-	-	-	-
PTT	,051	-,028	-,045	-,054	-,131	-,158	,078	,173	1	-	-	-	-	-	-
ALT	-,013	,143	,135	,070	,010	,087	-,004	,070	-,019	1	-	-	-	-	-
AST	-,012	,667**	,766**	,060	-,083	,000	-,179	,037	,242*	,444**	1	-	-	-	-
LDH	-,042	,354**	,365**	,140	,042	-,075	-,216*	,062	-,043	,088	,372**	1	-	-	-
CRP	,491**	,148	-,033	,495**	,030	-,064	-,215*	,107	-,217	-,031	,001	,094	1	-	-
ESR	-,068	-,206	-,256	-,067	-,183	-,030	-,235	-,043	-,376	-,247	-,269	-,251	,579**	1	-
Yaş	-,100	-,139	-,160	-,020	-,158	,246**	-,117	,073	-,222	,065	-,126	-,190	,010	,331*	1

* p<0.05, ** p<0.01; Hemoglobin; Hb, White Blood Cells; WBC, Lenfosit; LY, Nötrofil; NE, Eozinofil; EO, Trombosit; PLT, Prothrombin time; PT, Partial thromboplastin time; PTT, Eritrosit sedimantasyon hızı; ESR, Alanine aminotransferase; ALT, Aspartate aminotransferase; AST, C-reactive protein; CRP, Lactate dehydrogenase; LDH.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm dünyada yaygın bir şekilde bulunan *Cytomegalovirus* (CMV), tek kaynağı insan olup her yaştan, cinsiyetten ve ırktan bireyleri enfekte edebilen bir patojen olarak bilinmektedir. CMV enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülmekle birlikte bulaş genellikle çocukluk çağında, seksüel yolla, organ transplantasyonu, kan transfüzyonuyla, bazen plasenta yoluyla ve çoğunlukla yakın temasla kazanılmaktadır hatta erişkin toplumların neredeyse tamamının virüse maruz kaldığı düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde seroprevalans oranı %30-70 olduğu düşünülmekte hatta Afrika'nın bazı yerlerinde %100 olarak görülmektedir. Fakat homoseksüel erkekler, riskli grupları teşkil etmekte ve seroprevalans oranı bu gruplarda %90 ve daha fazlasını oluşturmaktadır. Primer CMV enfeksiyonları, başta çocukluk çağında veya ergenlik çağında görülmekle birlikte genellikle sağlıklı çocuk ve erişkinlerde asemptomatiktir. Semptomatik CMV enfeksiyonları, tipik olarak spesifik olmayan ateşli bir hastalık veya kendiliğinden sınırlayıcı mononükleoz sendromu şeklinde kendini göstermektedir. Ancak, immün yetmezlikli hastalarda ciddi veya uzun süreli semptomatik CMV enfeksiyonu bildiren birçok rapor bulunmaktadır (Tezer ve Seçmeer, 2007; Alan ve ark., 2013; Bekdaş, 2013; Vilibic-Cavlek ve ark., 2017).

TORCH gurubuna karşı ortaya çıkan IgM tipi antikorlar primer veya rekürren enfeksiyonuna işaret ederken IgG tipi antikorlar geçirilmiş enfeksiyon olduğuna işaret etmektedir. IgM antikorları IgG antikorlarının oluşmasından sonra negatifleşmesinin yanı sıra uzun süre pozitif olarak da kalabilmektedirler. Yalnızca CMV-IgM pozitifliği primer enfeksiyona işaret etmemektedir. CMV-IgM pozitifliği, akut enfeksiyonun dışında re-aktivasyon durumunda da yalancı pozitiflik gibi ortaya çıkabilmektedir. Bundan dolayı, bu yalancı pozitiflik durumuna takılmamak için CMV-IgG titre takibi ve 14 günlük bir zaman diliminden sonra 4 katı kadar bir artışın varlığını gösterilmesi gerekliliği belirtilmiştir (Karakoç ve ark., 2016; Sağlam ve ark., 2016).

Türkiye'de CMV seropozitifliği ele alındığında; erişkinlerde %95 olup gebelerde %74-91 oranında tespit edilmiştir (Efe ve ark., 2009).

Kurtoğlu ve ark.'ları 2003 yılının tamamını kapsayan, Türkiye'nin doğusunda CMV antikorlarının prevalansını değerlendiren çalışmalarında CMV-IgM'i %4,3 ve

CMV-IgG'yi %75,3 oranında tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Okur ve ark. 2012'deki çalışmalarında CMV-IgM seropozitifliğini %9,1 olarak tespit ederken CMV-IgG seropozitifliğini %93,1 olarak bulmuşlardır (Kurtoğlu ve ark., 2008; Okur ve ark., 2012). Belirtilen oranlar, çalışmamızdaki oranlarla (CMV-IgM: %8,2 ve CMV-IgG: %95,3) uyumlu olup seropozitifliğin yüksek oralarda bulunmuş olması, CMV enfeksiyonu açısından Van'ın yüksek bir risk grubu içinde bulunduğunu göstermektedir. CMV-IgM ve CMV-IgG pozitiflik oranlarını Türkiye illerine göre baz alan bazı çalışmaları ele alacak olursak, Efe ve ark. 2009'da Van'da %1,7-99,5; Ocak ve ark. 2007'de Hatay'da %0,4-94,9; Tamer ve ark. 2009'da Kocaeli'de %0,7-96,4 olarak tespit etmişlerdir (Toklu, 2013).

Yine Türkiye'de CMV seroprevalansları; Afyon %84,3, Ankara %92,6, Aydın %92,6, Antalya %94,9 ve Hatay %97,3 olarak belirtilmiştir (Altındış ve ark., 2002; Yücel ve ark., 2002; Yilmazer ve ark., 2004; Satılmış ve ark., 2007; Uyar ve ark., 2008). Çalışmaların neredeyse tamamı çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Ataman ve ark.'ları (2007), Antalya'da 1-6 yaş grubunun seropozitifliğini %82,1 olarak belirlerken 7-14 yaş gurubunda bu oranın %92 olduğunu göstermişlerdir. Bu oranların diğer yaş grubuna göre (15-49) daha yüksek olmasına da dikkat çekmişlerdir. Toppare ve ark.'ları (1994), Ankara'da 4-12 yaş grubunun seroprevalansını %74 olarak tespit ederken Hızel ve ark.'ları (1995), Ankara'da 0-15 yaş grubunun seroprevalansını %90,6 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamız Ataman ve ark.'ları ile Hızel ve ark.'larının çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Toppare ve ark.'larının çalışmasındaki oran farkının ise kullanılan yöntemin etkisi olabileceği gibi sosyoekonomik durum ve hijyen koşullarına bağlı olarak virüsün yaygınlaşmış olabileceğini de düşündürmektedir.

Cengiz ve ark.'ları (1996), 0-15 yaş grubunun serumlarında CMV antikor seropozitifliğinin CMV-IgG'de %87,5 ve CMV-IgM'de %10,7 olduğunu ve enfeksiyonun yaş ile birlikte arttığını belirtmişlerdir. CMV ile birlikte Rubella virüsü seropozitifliğinin de birlikte değerlendirildiği çalışmada CMV-IgG pozitifliği, Rubella-IgG pozitif bireylerin tamamında görüldüğünü de belirtilmişlerdir. Cengiz ve ark.'larının çalışması ile çalışmamızdaki seropozitiflik oranının (%95,3) korelasyon gösterdiği görülmektedir.

Sadece CMV-IgM seropozitiflik prevalansı çalışmalarına bakacak olursak, Tekerekoğlu ve ark.'ları %0,4; Çakıcı ve ark.'ları %0,6; Duran ve ark.'ları %1,9; Bakıcı ve ark.'ları %9,2; Hindistan'da değerlendirilen bir çalışmada ise %5,33 oranında bulunmuştur (Efe ve ark., 2009). Çalışmamızda, CMV-IgM seropozitifliği %8,42 olarak bulunmuş olup Bakıcı ve ark.'larının çalışması ile uyumluluk göstermektedir.

Uluslararası CMV serpozitifliğini ele alacak olursak; Hollanda'da (% 45,6), Fransa'da (% 49,5), Almanya'da (% 57,25) ve İspanya'da (% 62.8) daha düşük prevalans oranları bildirilirken, Macaristan, Türkiye ve Rusya'da seroprevalans oranları sırasıyla; % 86, % 80,9 ve 94,8 olarak bildirilmiştir (Vilibic-Cavlek ve ark., 2017).

Li ve ark.'larının (2017) yaptıkları çalışmada 0-14 yaş grubu hastaların CMV-IgG pozitifliği %97,5 iken CMV-IgM pozitifliği %2,8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmalarında 2003-2004 yılları arasında Çin'in Guangxi ilinde CMV seropozitiflik oranının %98,6 olduğunu da belirtmişlerdir. Çalışmamızda, CMV-IgG pozitifliği %95,3 oranında iken CMV-IgM pozitifliği %8,2'dir. Aynı yaş guruplarını ele alan bağımsız çalışmalarda çalışmamız, gerek Li ve ark.'larının çalışması ile gerekse Guangxi ilinin seropozitifliği ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Fildişi sahillerinin kırsal bir bölgesinde CMV seropozitiflinin değerlendirildiği bir çalışmada, CMV-IgG için %100 iken CMV-IgM için %10,2 olarak bulunmuştur. Ayrıca Kenya için CMV-IgM %8,1 ve Nijerya için bu değer %11 olarak belirtilmiştir (Anoh ve ark., 2017). Bu değerler, çalışmamızdaki bulgularla (CMV-IgG: %95,3: CMV-IgM: %8,2) korelasyon göstermektedir. Çalışmalardaki seropozitiflik oranlarının benzerlik göstermesinde sosyo-ekonomik statülerin ve hijyenin rolünün olduğunu düşündürmektedir. Örneğin, temiz içme suyuna erişimin olmaması muhtemelen CMV-pozitif sekresyonlarla teması kolaylaştırabilmektedir (Anoh ve ark., 2017).

Hırvatistan popülasyonu seropozitifliğinin değerlendirildiği bir çalışmada CMV-IgG pozitifliği %74,4 ve CMV-IgM pozitifliği %4,3 olarak belirtilmiştir. Yaş ile CMV-IgG antikorlarının arttığı, çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da gösterilmiştir fakat bulunan seropozitiflik oranının Hırvatistan serpozitifliği ile korelasyon göstermediği görülmektedir (Vilibic-Cavlek ve ark., 2017).

Siddiqui ve ark.'ları, Pakistan serpozitifliğinin %90'dan daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Aynı sınırlarda 2016 yılında Mujtaba ve ark.'ları, gebe kadınlarda CMV-IgG pozitifliğinin %97,5 olduğunu belirtirken yeni doğanlarda bu oranın %58,5 olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde 2015'de Rizvi ve ark.'ları, kan donörlerinde bu oranın %96,5 olduğunu gösterirken Mahmood ve ark.'ları, 2014'de bu oranın %97,8 olduğunu göstermişlerdir (Siddiqui ve ark., 2017).

Vogit ve ark.'larının (2015) Almanya'yı ele aldıkları geniş kapsamlı bir çalışmada 2003-2006 yılları arasında 1-17 yaş grubunun CMV-IgG seropozitifliğini %93 olarak tespit etmişlerdir. Bu oran bizim çalışmamızdaki oran ile (%95,3) korelasyon göstermektedir. Ancak çalışmalarında dikkat çeken nokta 1-2 yaş arası yaş grubunun CMV-IgG seropozitifliğinin %56-57 olmasıdır. Çünkü bu değer, bizim tıp merkezimize başvuran 1-2 yaş grubu hastaların CMV-IgG seropozitifliğine (%85-89) oldukça uzaktır. Aynı çalışmada, göçmen kökenli çocuk ve ergenlerin CMV seroprevalanslarının (11-13 yaş göçmen serpozitifliği %71) Almanya'daki çocuk ve ergenlere (%19) göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Serpozitifliği sosyoekonomik statü (SES) bazında da değerlendirildiği çalışmada CMV seroprevalansının, SES'in azalması ile arttığı da dikkat çekmiştir (düşük gelirlilerde CMV serprevalansı %72, orta gelirlilerde CMV serprevalansı % 61, yüksek gelirlilerde CMV serprevalansı %55). Yine aynı çalışmada, Almanya'da yaşayan Türk kökenli vatandaşlarının CMV-IgG seropozitifliğini %77, Rus kökenlilerin %83, Güney Avrupa-merkez kökenlilerin %81, Batı Avrupa kökenlilerin %84, Polonya kökenlilerin %87, Arap kökenlilerin %78 olarak belirtmişlerdir (Vogit ve ark., 2015).

2011-2012 yılları arasında ulusal sağlık ve beslenme araştırması anketi, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1-5 yaş çocuklarda CMV seroprevalansını değerlendirmiştir. Çalışmada, CMV-IgG seroprevalansı %20,7 olup en düşük seroprevalans oranının %12,3 ile 1 yaş grubunda ve en yüksek oranın ise %31,1 ile 5 yaş gurubuna ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kız ve erkek CMV-IgG seroprevalanslarında önemli bir farkın olmadığı da belirtilmiştir (Lanzieri ve ark., 2015). Çalışmamız, bu seropotiflik oranlarına göre oldukça yüksek bulunmuştur.

Dollard ve ark.'ları (2014), çocuk bakım merkezindeki 6-60 aylık çocukların tükürük ve kan numunelerini araştırmışlardır. CMV-IgG pozitifliğini %27 olarak

belirlemişlerdir. Bu pozitifliğin tamamını ise 12 aylık siyah ırk çocukları oluşturmuş ve bu çocuklar, sosyoekonomik statüleri düşük ailelerden olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak çalışmalarında sosyoekonomi, yaş ve ırk faktörleri ile CMV antikör pozitifliği arasında istatistiksel bir anlam olmadığı da belirtilmiştir. Çalışmamızda 12 aylık bebeklerin CMV-IgG seropozitifliği %85-99 oranındadır ve bu çalışma ile uyum göstermediği görülmektedir.

Konjenital enfeksiyon boyunca fetal akciğerler, özellikle CMV'nin hedefi olup hastaları solunum yolu hastalıklarına karşı savunmasız bırakmaktadır (Bissinger ve ark., 2002; Gabrielli ve ark., 2009). CMV tarafından enfekte edilen en savunmasız organlardan biri karaciğerdir ve CMV, yenidoğan hepatit sendromuna (NHS) sebep olmaktadır (Jiwa ve ark., 1989; Liu ve ark., 2007). Zhang ve ark.'ları (2014), Çini'in güneydoğusunda hastaneye yatırılan çocukların CMV antikörlerini araştırmışlardır. 0-14 yaş gurubunu değerlendirdikleri çalışmada antikörlerin oranlarını CMV-IgG pozitif hastalarda %83 olarak belirlerken CMV-IgM pozitif hastalarda %10,8 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmalarında, CMV-IgG/IgM pozitif hastalarda 28 günlük grubun IgG konsantrasyonlarının solunum yolu enfeksiyonlu bireylerde önemli derecede daha düşük olduğu da dikkat çekmişlerdir. Çalışmamızdaki seropozitiflik oranı, Zhang ve ark.'larının çalışması ile uyum gösterdiği görülmektedir. Benzer şekilde Zhang ve ark.'ları, Çin'in güneydoğu CMV seroprevalans değerini 0-14 yaş grubunda %83,7 olarak hesaplarken, Çin'in doğusunda Zhao ve ark.'ları 20 yaştan küçük grupta %33,5 olarak ve Sun ve ark.'ları 6 yaştan küçük grupta bu değeri %42,5 olarak hesaplamışlardır (Zhang ve ark., 2014). Bu yüksek oran farkının ise yine sosyoekonomik durum ve hijyenden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Enfeksiyonlar, doku hasarları, immünolojik süreçler gibi tablolar organizmada belirli süreçte sistematik bir yanıt başlatmaktadırlar. Bu tablo akut faz yanıtını oluştururken, yanıt sonucu oluşan maddelere ise akut faz reaktanları denmektedir. C-reaktif protein (CRP), özellikle interlökin-6 ile sitokinlerin kontrolü altında karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır (Yücel, 2014). Bazı çalışmalar, serum CRP seviyeleri ile CMV enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. Nubling ve ark. immünkompetan hastalarda aktif CMV enfeksiyonu sırasında hafif yükselmiş CRP seviyeleri gözlemlemiştir. Muhlestein ve ark.'ları, koroner arter hastalığı olan CMV

seropozitif hastalarda yüksek mortalite ve yüksek CRP düzeyleri gözlemlenmiştir. Costalonga ve ark.'ları, aktif CMV enfeksiyonlu hastalardaki klinik bulguların şiddeti ile serum CRP düzeylerinin yükselmesi arasında bir ilişki olduğunu gözlemlenmiştir. de Matos ve ark.'ları, Brezilya'nın Bahia eyaletindeki CMV seroprevalansını ele aldıkları çalışmalarında hastaların serum numunelerinde bulunan CRP düzeyleri ile CMV arasında yüksek değişkenlik olduğunu istatistiksel olarak bulmuşlardır (de Matos ve ark., 2011). Çalışmamızdaki CRP titresini ile CMV arasında istatistiksel anlamlılık, de Matos ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluluk göstermektedir.

Zhu ve ark.'ları (1999), CMV enfeksiyonunun yüksek CRP seviyelerini yasayan bir inflamatuvar yanıtı tetiklediğini ve kısmen CMV indüklü inflamasyon yoluyla koroner arter hastalığına zemin hazırladığını göstermişlerdir. Ayrıca, CMV seropozitifliğinin yüksek CRP düzeyleri ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu ve bunun da CMV'nin bir subklinik inflamatuvar yanıt uyandırabileceğini belirtmişlerdir.

Neuberger ve ark.'ları (2006), anne sütünden bulaşan CMV enfeksiyonunun prematüre bebekler için ciddi akut risk oluşturduğunu belirlemek için yaptıkları çalışmada, bu bebeklerin CRP konsantrasyonlarının yüksek olduğunu (10-20 mg/L) tespit edip istatistiksel olarak da anlamlı bulmuşlardır ($p = .001$).

Costalonga ve ark.'ları (2009), böbrek transplant alıcılarında CMV'nin tüberküloz ve bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde CRP'nin potansiyel bir role sahip olduğunu göstermişlerdir. CMV'li kişilerin, tüberküloz veya bakteriyel enfeksiyon olan gruplar arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldığında CMV hastalığı olan grubun tüberküloz ve bakteriyel enfeksiyon olan gruplardan ($p < 0.05$) daha düşük CRP düzeyleri (18,4 mg/L, 0,28-44 mg/L) gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu durum, çalışmamızda olduğu gibi CMV'li kişilerde CRP'nin anlamlı yükselmesine işaret etmektedir.

Allison ve ark.'larının (2008) yaptığı bir çalışmada; yaş ve cinsiyete endekli, orta değerin üzerinde CRP düzeyleri olan bireylerin CMV antikor düzeylerinin önemli ölçüde yüksek seviyede olmasını istatistiksel olarak anlamlı bulurlarken, HSV-1 antikor düzeylerini anlamlı bulmamışlardır. Hatta CRP ve CMV antikor seviyelerinin, en az bir Apolipoprotein E-4 (APOE) varlığında 2 katına çıktığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda,

CMV-IgM pozitif hastaların yüksek CRP düzeylerindeki anlamlı istatistiksel oranın (%49,1; $p<0.01$) bu çalışma ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Joseph ve ark.'ları (2000), CRP ile CMV seropozitifliği arasındaki etkileşimin, CMV seropozitif olanlarda CRP düzeylerinin düşük aralıklarda olmadığını ortaya koymuşlardır.

Araştırmalar, CRP artışı ile CMV antikör titrelerinin artışı arasında bir korelasyon olduğunu desteklemektedir ancak bu iki biyolojik belirteç arasındaki etkileşimin hatta IL-6, TNF gibi enflamatuvar belirteçlerin CMV ile mortalite arasındaki ilişkinin mediatörleri veya etki düzenleyicilerinin rollerinin belirsiz olduğunu da ortaya koymaktadır (Simanek ve ark., 2011). Örneğin, Muhlestein ve ark.'ları (2000), koroner arter hastalarında CRP, *Chlamydia pneumoniae*, CMV ve *Helicobacter pylori* gibi inflamasyon markırlarını ele almışlardır. CRP veya CMV seropozitifliğinin artması ile ilişkili mortalite riskinin büyük çoğunluğu, her iki risk faktörünün mevcut olduğunda ortaya çıktığını belirtmişlerdir. CRP düzeyleri yükselmiş seropozitif hastalarda en yüksek mortalite oranının kaydedildiği belirtilmiştir. Fakat CMV seropozitifliği veya CRP'nin yükselmesinin mortalite üzerinde tek başına çok az etkiye sahip olduğunu da belirtmişlerdir.

Çalışmamızda CMV düzeyi ile hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasında korelasyon açısından incelendiğinde sadece CRP ile istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Hematolojik açıdan lökositoz, anemi, trombositopeni saptanan hastaların oranı sırasıyla %55, %50 ve %23 bulunmuş ancak korelasyon anlamlı bulunmamıştır. LDH, AST ve ALT yüksekliği için bulunan oran sırasıyla %39, %74 ve %55 olmasına rağmen değerler korelasyon göstermemiştir. Biyokimyasal parametreler ile CMV pozitifliği arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda; Dreher ve ark.'ları (2014), yenidoğan 100 bebekte yüksek AST oranını %75 olarak tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Zani ve ark.'ları (2015), CMV'li yenidoğanlarda AST oranını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Çalışmamız, Dreher ve ark.'larının çalışması ile istatistiksel bir anlam taşımakta olup (AST oranı: %74,1) Zani ve ark.'larının çalışması ile de benzerlik göstermektedir. Fabbri ve ark.'ları (2011), fetal kan örneklerinde AST değerinin normalden yüksek olduğunu belirleyerek bu etkenin CMV profilaksisinde faydalı

olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamız, Fabbri ve ark.'larının çalışması ile uyumluluk göstermektedir.

Sonuç olarak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun odabaş Tıp merkezine 2013-2015 yılları arasında başvuran 0-14 yaş arasındaki çocukların CMV seropozitiflik oranı %95,3 olarak saptanmıştır ve bu oran yüksek risk grubunu temsil etmektedir.

CMV'ye özgü IgG ve IgM antikorlarının yaşla ilişkisi, yapılan diğer çalışmaların neredeyse tamamıyla ve literatürdeki bilgilerle benzerlik göstermiştir (CMV ile karşılaşmış bireylerin serumunda özgül CMV antikorlarından IgM antikorunun yaş ilerledikçe azalırken IgG antikorunun yaş ilerledikçe artmaktadır).

Çalışma grubumuzda araştırılmış olan hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden CRP'nin CMV-IgM pozitif hastalarda anlamlı derecede yükseldiği belirlenmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu anlamlı istatistiksel ilişkiye göre; yükselmiş CRP tespitinin CMV profilaksisine yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

Lökositoz, anemi, trombositopeni, LDH, AST ve ALT yüksekliği saptanan hastaların oranı yüksek olmasına rağmen bu değerler CMV için elde edilenlerle korelasyon göstermemiştir.

Gün geçtikçe CMV seropozitifliğini ele alan çalışmalara daha çok ihtiyaç olmakla birlikte yapılmış olan çalışmalarda hastaların serum parametrelerini de değerlendiren analizlere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Her yaş grubunu etkileyebilen ve ciddi hasarlar verebilen bu virüsün seropozitiflik artışında en çok sosyo-ekonomik statü, hijyen ve cinsel aktivite rol oynadığından dolayı bu virüsün yıkıcı etkisini ve ortaya çıkardığı finansal maliyetlerini en aza indirmek için bu üç etmenin kontrolünün sağlanması ile mümkün görünmektedir.

ÖZET

Barlık F. Pediatrik yaş grubunda anti-CMV elisa testi sonuçlarının değerlendirilmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıp Programı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2017. *Cytomegalovirus* (CMV), çift iplikli DNA genomuna sahip bir virüs olup Herpes virüs ailesinde yer almaktadır. Çocuk ve yetişkinlerde genellikle hafif veya asemptomatik olarak seyretmesine rağmen immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı bir patojen olarak önem taşımaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde CMV enfeksiyonu ile yaşamın erken dönemlerinde karşılaşmaktadır. Çalışmada, çocuk hastalarda CMV-IgM ve IgG seroprevalansının belirlenerek bazı hematolojik, serolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2013-2015 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde, CMV'nin etken olarak düşünüldüğü 0-14 yaş diliminden çocuk hastaların, CMV-IgM ve CMV-IgG serolojik test sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Aynı zamanda CMV-IgM sonucu pozitif bulunan olgularda bunların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma süresince 1385 çocuğun CMV-IgM ve CMV-IgG testleri yapılmıştır. Bu çocukların 803'ünün erkek (%58) ve 582'sinin kız (%42) olduğu belirlenmiştir. CMV-IgM bakılan 1.363 hastanın 112'si (%8,2) pozitif olduğu belirlenmiştir. Erkek ve kız hastalarda pozitiflik oranı aynı bulunmuştur. Çalışmada IgM seropozitifliği ile yaş arasında istatistik olarak önemli bir ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Buna göre çocukların yaşlarındaki 1 birimlik (yıl) artışa karşılık IgM görülme oranı %0,69 yani yaklaşık %1 azalma göstermektedir. CMV-IgG bakılan 742 hastanın 707'sinin (%95,3) pozitif olduğu belirlenmiştir. Erkek ve kız hastalarda bulunan oran (%95 ve %96) istatistik olarak benzer bulunmuştur. Benzer şekilde IgG seropozitifliği ile yaş arasında istatistik olarak önemli bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre çocukların yaşlarındaki 1 birimlik (yıl) artışa karşılık IgG görülme oranı %0,567 yani yaklaşık %1 artış göstermektedir. CMV-IgM pozitif hastaların, pozitiflik değeri ile bu pozitiflik değerinin hematolojik, serolojik ve biyokimyasal parametrelerin her biri ile ayrı ayrı korelasyonu hesaplanmıştır. Korelasyonda anlamlı çıkan değerler %49,1 ile CRP (C-reaktive protein) olduğu dikkat çekmiştir. CMV seropozitifliği için bulunan oranlar ülkemizin gelişmişlik düzeyine göre uygun olarak bulunmuştur. CMV seropozitifliği ile hastaların serum parametrelerini de değerlendiren çalışmalara daha çok ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Biyokimyasal parametreler, CMV, CMV-IgG ve CMV-IgM, Hematolojik parametreler.

SUMMARY

Barlık F. Evaluation Of Anti-CMV Elisa Test Results In Pediatric Age Group, Van Yuzuncu Yil University, Health Sciences Institute, Department of Medical Microbiology, Programme of Medicine, M.Sc. Thesis, Van, 2017. Cytomegalovirus (CMV) is a virus with a double-stranded DNA genome and is located in the family of Herpes viruses. Although it is usually mild or asymptomatic in children and adults, it is of importance for being an opportunistic pathogen in immunocompromised patients. In developing countries, CMV infection is encountered in the early stages of life. In this study, the aim is to determine the seroprevalence of CMV-IgM and IgG in pediatric patients and to evaluate its relationship with some hematological, serological and biochemical parameters. Serological test results of CMV-IgM and CMV-IgG in 0-14 aged children with CMV were analyzed retrospectively in the blood samples sent to Microbiology Laboratory of Dursun Odabaş Medical Center of Van Yüzüncü Yıl University in 2013-2015. At the same time, in CMV-IgM-positive cases, their relationship with hematological and biochemical parameters was investigated. During the study, 1385 children were tested for CMV-IgM and CMV-IgG. 803 of these children were male (58%) and 582 were female (42%). CMV-IgM was found to be positive in 112 (8,2%) of the 1363 patients examined. Positive rates were the same in male and female patients. There was a statistically significant relationship between IgM seropositivity and age in the study ($p < 0.01$). In accordance with this, the incidence of IgM has decreased by 0,69%, or about 1%, compared to 1 unit (year) increase in children's age. It was found that the results of 707 (95,3%) of 742 patients examined for CMV-IgG were positive. The rates found in male and female patients (95% and 96%) were statistically similar. Likewise, there was a statistically significant relationship between IgG seropositivity and age ($p < 0.05$). Accordingly, the incidence of IgG has increased by 0,567%, or about 1%, compared to 1 unit (year) increase in children's age. The positivity value in CMV-IgM positive patients was calculated and the correlation of this positivity value for each of the hematological, serological and biochemical parameters were analysed separately. CRP (C-reactive protein) with 49,1% was noted as the most significant value in correlation. Rates for CMV seropositivity were found to be appropriate according to the level of development of our country. it can also be noted that there is need for further studies evaluating the serum parameters of patients with CMV seropositivity.

Key words: Biochemical parameters, CMV, CMV-IgG and CMV-IgM, Hematologic parameters.

KAYNAKLAR

- Aiello AE, Nguyen HOT, Haan MN (2008). C-reactive Protein mediates the effect of apolipoprotein E on Cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*, 197, 1, 34-41.
- Akçayöz A, Karademir S (1993). Sitomegalovirus enfeksiyonu; otopsi olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni*, 10, 1, 61-63.
- Alan S, Okulu E, Karbuz A, Kahvecioğlu D, Kılıç A, Atasay B, Arsan S (2013). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekte kazanılmış Sitomegalovirüs enfeksiyonu. *Journal of Current Pediatrics*, 11, 3, 138-41.
- Altindis M, Tanir HM (2002). Gebe kadınlarda Toxoplasma gondii ve Sitomegalovirus antikorları sıklığı. *Genel Tıp Derg*, 12, 1, 9-13.
- Alvarez-Hernandez L, Cuevas-Castillejos JE, Cuevas-Castillejos H, Aboitiz-Rivera CM, Blachman-Braun R (2016). Different clinical manifestations in two siblings with Cytomegalovirus infection. *Rev Med Hosp Gen (Mex)*, 80, 3, 174-77.
- Anoh AE, Mossoun A, Akoua-Koffi C, Couacy-Hymann E, Pauly M, Leendertz SA, Leendertz FH (2017). Seroprevalence of Cytomegalovirus infection among a rural population of Cote d'Ivoire. *Viral Immunol*, 30, 1, 54-57.
- Anonim 1 (2017). <http://www.nufusu.com/il/van-nufusu>. Erişim Tarihi: 28.07.2017.
- Anonim 2 (2017). <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>. Erişim Tarihi: 18.03.2017.
- Ataman Ş, Çolak D, Günsere F, Çolak T, Şenol Y, Aktekin MR, Gültekin M (2007). Antalya'da Sitomegalovirus seroepidemiolojisinin toplum kaynaklı kesitsel bir çalışma ile araştırılması ve Türkiye verilerinin derlenmesi. *Mikrobiyol Bül*, 41, 545-555.
- Ataseven H, Yüksel İ, Ülker A (2007). Sitomegalovirus ve inflamatuvar barsak hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji*, 11, 1, 40-47.
- Banas B, Böger CA, Lückoff G, Krüger B, Barabas S (2017). Validation of T-Track[®] CMV to assess the functionality of Cytomegalovirus-reactive cell-mediated immunity in hemodialysis patients. *BMC Immunology*, 18, 15.
- Baumann GH (2011). Congenital Cytomegalovirus Infection Epidemiology-Diagnosis-Therapy. pp 4-8, Springer-Verlag Wien, Germany.
- Baumann GH (2011). Congenital Cytomegalovirus Infection Epidemiology-Diagnosis-Therapy. In: Orlikowsky TW (Eds.). Clinical Outcome: Acute Symptoms and Sleeping Hazards. pp 93-95, Springer-Verlag Wien, Germany.
- Becker Y, Darai G, Huang E (1993). Molecular Aspects of Human Cytomegalovirus Diseases. 1th Ed. pp 303-305, Springer-Verlag, Germany.
- Bekdaş M (2013). Hastanede izlenen Sitomegalovirus enfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi. *Medical Journal of Bakirkoy*, 9, 39-41.
- Belet N, Aslıoğlu N, Küçüköğüt S (2003). Two cases of congenital Cytomegalovirus infection associated with disseminated intravascular coagulation. *Pediatrics International*, 45, 593-594.

- Bialas, KM, Swamy GK, Permar SR. (2015). Perinatal Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol*, 42, 61-75.
- Binda S, Pellegrinelli L, Terraneo M, Caserini A, Primache V, Bubba L, Barbi M (2016). What people know about congenital CMV: an analysis of a large heterogeneous population through a web-based survey. *BMC Infectious Diseases*, 16, 1, 513.
- Bissinger AL, Sinzger C, Kaiserling E, Jahn G (2002). Human Cytomegalovirus as a direct pathogen: correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical and pathological findings in a case of congenital inclusion disease. *J Med Virol*, 67, 200–206.
- Britt WJ, Boppana S (2004). Human Cytomegalovirus virion proteins. *Hum Immunol*, 65, 5, 395-402.
- Bueno V, Lord MJ, Jackson AT (2017). The Ageing Immune System and Health. In: Müller L, Hamprecht K, Pawelec G (Eds.). *The Role of CMV in Immunosenescence*. pp 53-68, Springer International Publishing, Switzerland.
- Buller RS, Storch GA, Arens MQ (2003). Human Cytomegalovirus. pp 1-2, ASM Press, Washington, DC.
- Carlier P, Harika N, Bailly R, Vranken G (2010). Laboratory evaluation of the new access[®] Cytomegalovirus immunoglobulin IgM and IgG assays. *J Clin Virol*, 49, 192-197.
- Carroll KC, Butel J, Morse S (2016). Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology. 27th Ed. pp 470-474, The McGraw-Hill Companies, United States.
- Cengiz AT, Kıyan M, Dolapçı Gİ, Aysev D, Tibet M (1996). Çeşitli yaşlardan çocukların serumlarında ELISA ile Sitomegalovirus (CMV) ve Rubella virus IgG-IgM antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Büil*, 30, 87-94.
- Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cemy R, Horsnell T, Hutchison CA (1990). Analysis of the protein-coding content of the sequence of human Cytomegalovirus strain AD-169. *Top Microbiol Immunol*, 154, 125-169.
- Costalonga EC, Melo NC, Rodrigues CE, Sette LH, Ianhez LE (2009). The potential role of C-reactive Protein in distinguishing Cytomegalovirus from Tuberculosis and bacterial infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant*, 23, 5, 710-715.
- Criscuoli V, Rizzuto MR, Montalbano L, Gallo E, Cottone M (2011). Natural history of Cytomegalovirus infection in a series of patients diagnosed with moderate-severe Ulcerative Colitis. *WJG*, 17, 633-638.
- Crough T, Khanna R (2009). Immunobiology of human Cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*, 22, 1, 76-98.
- Çetinkol Y, Çalgın MK, Yıldırım AA (2016). Ordu ilinde hamilelik döneminde önemli viral patojenlerin araştırılması. *ODÜ Tıp Dergisi*, 3, 64-67.
- Dalgıç N, (2007). Konjenital Sitomegalovirus enfeksiyonu. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*, 33, 33-39.

- de Matos SB, Meyer R, Lima FWDM (2011). Seroprevalence and serum profile of Cytomegalovirus infection among patients with hematologic disorders in Bahia State, Brazil. *Rev Med Virol*, 83, 2, 298-304.
- Doerr R (1968). Virology Monographs. In: Hanshaw JB (Eds.). Cytomegaloviruses. 1th Ed. vol. 3, 9-10, Springer-Verlag, Austria.
- Dollard SC, Keyserling H, Radford K, Amin MM, Stowell J, Winter J, Hyde TB (2014). Cytomegalovirus viral and antibody correlates in young children. *BMC Research Notes*, 7, 1, 776.
- Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ (2011). National prevalence estimates for Cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between High IgM antibody titer and Low IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol*, 18, 1895-1899.
- Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, Ross SA (2014). Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital Cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 164, 4, 855-859.
- Duran B, Toktamış A, Erden Ö, Demirel Y, Mamik BA, Çetin M (2002). Doğum öncesi bakımda tartışmalı bir konu: TORCH taraması. *CÜ Tıp Fak Derg*, 24, 185-190.
- Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G (2009). Van yöresindeki gebelerde Sitomegalovirüs, Rubella ve Toksoplazma antikörlerinin seroprevalansı. *Van Tıp Derg*, 16, 6-9.
- Fabbi E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Gerna G (2011). Prognostic markers of symptomatic congenital human Cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG*, 118, 4, 448-456.
- Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, Boppana SB (2017). A targeted approach for congenital Cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *PEDIATRICS*, 139, 2.
- Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K (2013). Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion*, 53, 2190-2197.
- Gabrielli L, Bonasoni MP, Lazzarotto T, Lega S, Santini D, Foschini MP, Guerra B, Baccolini F, Piccirilli G, Chierighin A, Petrisli E, Gardini G, Lanari M, Landini MP (2009). Histological findings in fetuses congenitally infected by Cytomegalovirus. *J Clin Virol*, 46, 4, 16-21.
- Hizel S, Parker S, Onde U (1995). Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey. *Pediatr Int*, 41, 506-509.
- Ho M (1991). Cytomegalovirus Biology and Infection. 2nd Ed. pp 1-321, Plenum Publishing Corporation, New York.
- Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C (2016). Society for maternal-fetal medicine (SMFM), diagnosis and antenatal management of congenital Cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 214, 5-11.
- Jiwa NM, Raap AK, van de Rijke FM, Mulder A, Weening JJ, Zwaan FE, The TH, van der Ploeg M (1989). Detection of Cytomegalovirus antigens and DNA in tissues fixed in formaldehyde. *J Clin Pathol*, 42, 749-754.

- Jorgensen JH, Pfaller MA (2015). Manual of Clinical Microbiology. In: Landry ML, Caliendo A, Ginocchio C, Tang Y, Valsamakis A (Eds.). 11th Ed. vol. 1, pp 1718-1724, ASM Press, Canada.
- Karakoç ZÇ, Taşçıoğlu D, Tekin S, Şimşek B (2016). Sağlıklı erişkinde akut Sitomegalovirus hastalığı: dört olgu sunumu. *Klinik Dergisi*, 29, 39-42.
- Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Keşli R, Tuncer O, Berktaş M (2008). Türkiye'nin doğusunda çocuklarda rubella, CMV ve HSV antikörlerinin prevalansı. *Türk Mikrobiyo Cem Derg*, 38, 137-142.
- Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D (2003). The human Cytomegalovirus. *Pharmacol Ther*, 98, 269-297.
- Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, Bialek SR, Cannon MJ, Carroll MD, Dollard SC (2015). Seroprevalence of Cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the national health and nutrition examination survey of 2011 to 2012. *Clin Vaccine Immunol*, 22, 2, 245-247.
- Lazzarotto T, Gabrielli L, Foschini MP, Lanari M, Guerra B, Eusebi V, Landini MP (2003). Congenital Cytomegalovirus infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome. *Pediatrics*, 112, 2, 153-157.
- Lazzarotto T, Galli C, Pulvirenti R, Rescaldani R, Vezzo R, La Gioia A, Nordin M (2001). Evaluation of the Abbott AxSYM Cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM) assay in conjunction with other CMV IgM tests and a CMV IgG avidity assay. *Clin Diagn Lab Immunol*, 8, 1, 196-198.
- Li JJ, Huang X, Wang H, Guo XY, Ge SX, Zhang J (2017). Baseline antibody level may help predict the risk of active human Cytomegalovirus infection in a HCMV seropositive population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36, 5, 863-868.
- Liu Z, Tian Y, Wang B, Yan Z, Qian D, Ding S, Song X, Bai Z, Li L (2007). Serum proteomics with SELDI-TOF-MS in congenital human Cytomegalovirus hepatitis. *J Med Virol*, 79, 1500-1505.
- Lurain NS, Kapell KS, Huang DD, Short JA, Paintsil J, Winkfield E, Benedict CA, Ware CF, Bremer JW (1999). Human Cytomegalovirus UL144 open reading frame: sequence hypervariability in lowpassage clinical isolates. *J. Virol*, 73, 10040-10050.
- Magel GD, Tyring S (2012). Herpesviridae – A Look into This Unique Family of Viruses. In: Csire M, Mikala G (Eds.). Human Herpesviruses in Hematologic Diseases. 1st Ed. pp 137-139, InTech, Rijeka-Croatia.
- McDougall JK (1990). Current Topics in Microbiology and Immunology. In: Rasmussen L (Eds.). Cytomegaloviruses; Immune Response to Human Cytomegalovirus Infection. 1st Ed. pp 234-235, Springer Berlin Heidelberg. New York.
- Miron D, Brosilow S, Felszer K, Reich D, Halle D, Wachtel D, Eidelman A, Schlesinger Y (2005). Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol*, 25, 299-303.
- Morsico C, Kimberlin DW (2017). Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*, 43, 38.

- Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Madsen TE, Bair TL, Pearson RR, Anderson JL (2000). Cytomegalovirus seropositivity and C-reactive Protein have independent and combined predictive value for mortality in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Circulation*, 102, 16, 1917-1923.
- Mujtaba G, Khurshid A, Sharif S, Alam MM, Aamir UB, Shaukat S, Zaidi SSZ (2016). Distribution of Cytomegalovirus genotypes among neonates born to infected mothers in islamabad, Pakistan. *PloS one*, 11, 1-14.
- Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, Rawlinson WD (2005). Diagnosis of and screening for Cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol*, 43, 9, 4713-4718.
- Murray PR (2016). Medical Microbiology. 8th Ed. pp 441-442, Elsevier Incorporated, Canada.
- Mushahwar IK (2007). Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn. In: Lazzarotto T, Landini MP (Eds.). Diagnosis of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. vol. 13, pp 5-6, Elsevier B.V., Netherlands.
- Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, Zuylen WJ, Basha J, Rawlinson WD (2016). Congenital Cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 56, 9-18.
- Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, Jahn G, Goelz R (2006). Case-Control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted Cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr*, 148, 3, 326-331.
- Novotny J, Rigoutsos I, Coleman D, Shenk T (2001). Silico structural and functional analysis of the human Cytomegalovirus (HHV5) genome. *J Mol Biol*, 310, 1151-1166.
- Okur M (2012). Van gölü havzasında 0–18 yaş grubu çocuklarda Sitomegalovirus, Rubella ve Toksoplazma seroprevalansı. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2012, 13-16.
- Ongradi J (2016). Herpesviridae. In: Kaur G and Chandra M (Eds.). Herpesvirus in Bovines: Importance of Bovine Herpesvirus Type 1. 1th Ed. pp 219-221, InTech, Croatia.
- Pereira L, Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J (2017). Congenital Cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta xxx*, 1-9.
- Pignatelli S, Dal Monte P, Rossini G, Chou S, Gojobori (2003). Human Cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selective pressure. *J Gen Virol*, 84, 647-655.
- Prince HE, Lapé-Nixon M (2014). Role of Cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol*, 21, 1377-1384.
- Prince HE, Leber AL (2002). Validation of an in house assay for Cytomegalovirus immunoglobulin G (CMV IgG) avidity and relationship of avidity to CMV IgM levels. *Clin Diagn Lab Immunol*, 9, 4, 824-827.

- Reddehase MJ (2013). Cytomegaloviruses from Molecular Pathogenesis to Intervention. In: Suresh B. Boppana, William J. Britt (Eds.). Synopsis of Clinical Aspects of Human Cytomegalovirus Disease. vol. 2, pp 2-27, Caister Academic Press, Norfolk, UK.
- Roizman B (1983). The Herpesviruses. 1th Ed. vol. 2, pp 2, Plenum Press, New York.
- Roizmann B, Desrosiers, RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson, AC, Studdert MJ (1992). The Family Herpesviridae: an Update. *Arch Virol*, 123, 425-449.
- Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB (2011). Diagnosis of Cytomegalovirus Infections, 11, 466-474.
- Sağlam D, Sarıgüzel FM, Öz HT, Yağmur G, Erçal BD (2016). Doğurganlık çağındaki kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus prevalansının araştırılması. *Abant Medical Journal*, 1, 5, 47-51.
- Satılmış A, Güra A, Ongun H, Mendilcioglu I, Çolak D, Oygür N (2007). CMV Seroconversion in Pregnants and the Incidence of Congenital CMV Infection. *Turk J Pediatr*, 49, 30-36.
- Shenk TE, Stinski MF (2008). Human Cytomegalovirus. In: Gibson W (Eds.). Structure and Formation of the Cytomegalovirus Virion. vol. 325, pp 187-189, Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- Shweta B, Nupur G, Archana A, Inderjeet G, Suman G, Manisha B, Shashi K (2015). The study of congenital Cytomegalovirus, Rubella and Herpes Simplex Virus-2 infections in infants. *Apollo Medicine*, 12, 1, 11-14.
- Siddiqui AR, Ibrahim S, Siddiqui AA, Moss P, Lalani EN (2017). Human Cytomegalovirus: a neglected public health area of significant relevance to women, the foetus and new born. time for action!. *JPMA*, 67, 6, 827-289.
- Simanek AM, Dowd JB, Pawelec G, Melzer D, Dutta A, Aiello AE (2011). Seropositivity to Cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PloS one*, 6, 2.
- Sinclair J (2010). Cytomegalovirus Protocols. In: Yurochko AD, Huang ES (Eds.). Immunological Methods for the Detection of Human Cytomegalovirus. vol. 33, pp 5-14, © Humana Press Inc., Totowa, New Jersey.
- Staras S, Dollard S, Radford K, Flanders W, Pass R, Cannon M (2006). Seroprevalence of Cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*, 43, 1143-51.
- Sundmacher R (2009). Color Atlas of Herpetic Eye Diseases/ A Practical Guide to Clinical Management. pp 1-161, Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- Tezer H, Seçmeer G (2007). Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38, 1-7.
- Toklu GD (2013). Antibodies frequency against Toxoplasmosis, Rubella virus and Cytomegalovirus in pregnant women. *J Clin Anal Med*, 4, 38-40.
- Toppare MF, Öztürk O, Kitapçı F, Şenses DA, Kaya S, Dilmen U (1994). Türkiye’de 4-12 yaş grubu çocuklarda ELISA metodu ile sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül*, 28, 166-169.

- Ustaçelebi Ş (1999). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. In: Bilgiç A, Özacar T (Editörler). İnsan Sitomegalovirusu. 835-840, Güneş Kitabevi Ltd. Sti, Ankara.
- Uyar Y, Balci A, Akcali A, Cabar C (2008). Prevalence of Rubella and Cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiologia*, 31, 4, 451-455.
- Vilibic-Cavlek T, Kolaric B, Belder N, Vrtar I, Tabain I, Mlinaric-Galinovic G (2017). Seroepidemiology of Cytomegalovirus infections in Croatia. *Wien Klin Wochenschr*, 129, 129-135.
- Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A (2015). Cytomegalovirus seroprevalence among children and adolescents in Germany: data from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. *Open forum infectious diseases*, 3, 1, 1-7.
- Wang C, Dollard SC, Amin MM, Bialek SR (2016). Cytomegalovirus IgM seroprevalence among women of reproductive age in the United States. *PloS one*, 11, 3.
- Yazgan H, Yazgan Z, Uzun L, Gürel A (2011). C-Reaktif Protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimentasyon hızının klinik pratikte kullanımı. *KBB-Forum*, 10, 4, 70-73.
- Yilmazer M, Altindis M, Cevrioglu S, Fenkci V, Aktepe O, Sirthan E (2004). Toxoplasma, Cytomegalovirus, Rubella, Hepatitis B and Hepatitis C seropositivity rates in pregnant women who live in Afyon region. *Medical Journal Kocatepe*, 49-53.
- Yurochko D, Miller WE (2014). Human Cytomegaloviruses methods and protocols, 1th Ed. pp 1-15, Springer Science+Business Media, New York.
- Yücel A, Bozdayi B, Imir T (2002). Seroprevalence of TORCHE antibodies among pregnant women in Gazi University Hospital. *Turkish Journal of Infection*, 16, 3, 279-283.
- Yücel D (2014). C-Reactive Protein vs. high-sensitivity C-reactive Protein: What is the difference?. *Türk Biyokimya Dergisi*, 39, 1, 43-44.
- Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF (1999). Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *Journal of Infectious Diseases*, 180, 3, 702-7.
- Zani A, Quaglia A, Hadzic N, Zuckerman M, Davenport M (2015). Cytomegalovirus-associated biliary atresia: an aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg*, 50, 10, 1739-1745.
- Zhang Q, Gao Y, Peng Y, Fu M, Liu YQ, Zhou QJ, Zheng XQ (2014). Epidemiological survey of human cytomegalovirus antibody levels in children from southeastern China. *Virology journal*, 11, 1, 123.
- Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Epstein SE (1999). Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation as reflected by elevated C-Reactive Protein levels. *J Am Coll Cardiol*, 34, 6, 1738-1743.



ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Van'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Van'da tamamladı. 2009-2013 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. 2014 yılı itibari ile Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü bünyesinde, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisansına devam etmektedir.



EKLER

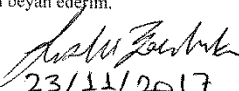

EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi

 <div style="text-align: center;"> <p>T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU</p> </div> 					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik yaş grubunda anti-CMV ELISA testi sonuçlarının değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç.Dr. Melmet PARLAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	<input type="checkbox"/> Tüm gözetimsel çalışmalar <input type="checkbox"/> Anket çalışmaları <input checked="" type="checkbox"/> Değer ve görünümlü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif analiz taramaları ve benzeri gözetimsel çalışmalar <input type="checkbox"/> Nan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahvil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerde yapılacak çalışmalar <input type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerde yapılacak çalışma <input type="checkbox"/> Hücre veya doku kültürü çalışmaları <input type="checkbox"/> Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlanmaya yatkın olarak genetik materyalde yapılacak araştırmalar <input type="checkbox"/> Mesajlılık faaliyetlerinin sınırları içerisinde yapılacak araştırmalar <input type="checkbox"/> Gıda katkı maddeleriyle yapılacak deneysel çalışmalar <input type="checkbox"/> Egzersiz gibi stres fizyolojisi ile ilgili araştırmalar <input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar <input type="checkbox"/> Yaygın alışkanlıklardan değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir belanın doğrudan müdahalesini gerektirmeyen yapılacak olan tüm araştırmalar			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
	DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input checked="" type="checkbox"/>			
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		<input type="checkbox"/>			
YILLIK BİLDİRİM		<input type="checkbox"/>			
SONUÇ RAPORU		<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazış, Literatür ve CD.			

Sayfa 1

Adres : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü Van	
Tel : 432-2150470	
Faks : 432-2168352	
e-posta: etikkurul@gmail.com	

EK 2. Tez Orjinallik Raporu

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU	
Tarih: 23/11/2017	
Tez Başlığı / Konusu: Pediyatrik Yaş Grubunda Anti-CMV ELİSA Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	
Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 74. sayfalık kısmına ilişkin, 23/11/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNITIN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 3 (üç) tür. Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir: - Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)	
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.	
Gereğini bilgilerinize arz ederim.	
Tarih ve İmza  23/11/2017	
Adı Soyadı: Fethi BARLIK Öğrenci No: 149302002 Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji Programı: Statüsü: Y.Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/>	
DANISMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Mehme BARLAK  (Unvan, Ad Soyad, İmza)	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)