

# CMV İNFEKSİYONLARININ TANISI

CMV enfeksiyonu normal bireylerde genellikle klinik belirti vermeden geçirilir. Primer enfeksiyon sonrası virus vücutta latent olarak kalır, immun sistemde zayıflama halinde replike olmaya başlar. CMV, aynı zamanda en sık görülen konjenital enfeksiyon nedenidir. Bu nedenlerle özellikle immunsuprese hastalarda ve gebelerde CMV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı önem taşımaktadır. Laboratuvar tanı için geliştirilmiş yöntemler arasında serolojik yöntemlerle özgül antikorların saptanması, moleküler testlerle viral nükleik asitlerin saptanması, CMV antijenemi testi yer almaktadır. Kantitatif PCR ile viral yük saptanması, tanıda olduğu kadar tedaviye yanıtın takibinde de oldukça duyarlı ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir.

# CMV İNFEKSİYONLARININ TANISI

Sitomegaloviruslar (CMV) (Human Herpes Virus 5= HHV 5) herpesvirus ailesinin beta herpes virus grubunda bulunurlar.

CMV infeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, genellikle çocukluk ve genç erişkin yaş grubunda geçirilmektedir. Bu viruslar insandan insana yayılıp latent (sessiz) infeksiyonlara neden olurlar. (1,2)

CMV'yi çevreleyen zarf, glikoproteinlerden oluşur. Nötralizan antikorlar bu glikoproteinleri hedef alır. Zarf ve iç kapsid proteinleri konağın hücresel yanıtının hedefini oluştururlar. Bu proteinlerin en önemlisi pp65'dir. Yapısal pp65 ve pp150 proteinleri ciddi immün yanıtı açar. CMV konağı infekte ettiğinde olgun CMV pp65 proteini virionla taşınır. Böylelikle viral proteinler sentez edilmeden konağın bağışıklık sisteminde tanınır. pp65 en çok yapılan proteindir. CMV ile infekte hücrelerin sitoplazmasında biriken bulaşıcılık özelliği olmayan cisimciklerin önemli bir bölümü pp65'dir. (3)

CMV tipik nükleer ve sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşturur. CMV infeksiyonunda sitomegalik inklüzyon cisimcikleri çok önemli göstergelerdir. Bunlar genişlemiş hücreler olup baykuş gözüne benzerler. Ancak aktif infeksiyon sırasında bu hücrelere rastlanmayabilir. (3)

## EPİDEMİYOLOJİ (1,2)

- CMV'nin tek rezervuarı insandır.
- İnfekte kişilerde virus orofarinks salgıları, idrar, servikal ve vaginal salgılar, semen, anne sütü, gözyaşı, dışkı ve kanda bulunur.
- Primer infeksiyondan sonra uzun süreli ve aralıklı virus ekskresyonu, duyarlı toplum içinde yayılmaya neden olur.
- CMV infeksiyonu endemiktir, kötü sosyoekonomik koşullar yüksek infeksiyon oranlarına sebep olur.
- Kötü hijyen koşulları yanında toplum içi yakın temas da infeksiyon için yüksek risk oluşturmaktadır.
- Ülkemizde CMV infeksiyonu yaygın olarak bulunmaktadır.

## CMV'NİN OLUŞTURDUĞU HASTALIKLAR VE KLİNİK BULGULAR (1,2)

CMV infeksiyonu: Klinik belirti ya da organ hasarı olmaksızın dokuda veya vücut sıvısında CMV'nin aktif replikasyonunun gösterilmesi (3).

CMV viremisi: İnfeksiyöz virüsün çevre kanında lökositler içinde taşınması (3).

CMV hastalığı: CMV infeksiyonu ile birlikte klinik belirti ve/veya organ hasarı olması (3).

Klinik belirtiler: Kırıklık, ateş, lökopeni, atipik lenfositoz, trombositopeni, hafif-orta derecede serum aminotransferaz düzeyinde artış (1,2,3).

Organ hasarı: En sık gelişen CMV hastalığı pnömonidir. %30-50 oranında ölüm riski vardır. Daha nadiren yaygın olarak sindirim kanalında ülserler ve retinit görülebilir (1,2,3).

## NORMAL KONAKTA

- Genellikle klinik belirti vermez.
- Nadiren ateş, kas ağrıları, nonspesifik şikayetler ve servikal lenfadenopatiyle seyreden mononükleozis sendromuna yol açabilir.
- Mononükleozis sendromu görülen olguların %8'inden CMV sorumludur.
- Olguların çok az bir kısmında hepatit, Guillain-Barre Sendromu, aseptik menenjit ve otoantikorlarla ilişkili bazı immünolojik bozukluklar görülebilir.
- Hastalık kısa sürede kendiliğinden iyileşir, fakat vücut sıvılarından (idrar, kan, tükürük, semen, servikal sekresyon ve süt) virus salgılanması uzun süre devam eder.
- CMV, infekte vücut sıvılarından bulaşır (aynı ortamda yaşayanlar ya da çocuk yuvalarında infekte sıvılara temas eden ellerden ağıza bulaşması ile).
- CMV infeksiyonu kişi asemptomatik olsa da CMV bulaştırabilir.

- Primer infeksiyon sonrası virus vücutta latent olarak kalmakta ve viral replikasyon immün sistem tarafından kontrol altında tutulmaktadır.
- Vücutta bir hasar ya da hastalığa yol açmadan latent kalan virus, immün sistemde zayıflama halinde replike olmaya başlamaktadır.

## KONJENİTAL İNFEKSİYON

CMV en sık görülen konjenital infeksiyon nedenidir. İntrauterin infeksiyonda en önemli risk annenin primer veya rekürren (tekrarlayan) infeksiyonudur. Gebelik esnasında geçirilen primer CMV infeksiyonu % 35-50 oranında fetusun infeksiyonu ile sonlanır. Bu annelerden %8-10 oranında klinik olarak belirti veren bebek doğmaktadır. Rekürren infeksiyonda fetal infeksiyon riski %0.2-2 oranındadır. Bu bebeklerde hepatosplenomegali, trombositopeni, peteşiler, mikrosefali, koryoretinit ve hepatit ile karakterize tablolar görülmektedir. Klinik tablonun ağırlığı bebeği infekte eden virusun miktarı, virulansı ve gebeliğin dönemi ile ilişkilidir. İlk trimesterdeki infeksiyonlar fetusu daha yüksek oranda etkilemektedir, buna karşın son trimesterdeki infeksiyonlarda bebekte daha fazla harabiyet oluşmaktadır. Nörolojik harabiyet kalıcıdır ve yaşamın ileri dönemlerinde sekellerle ortaya çıkar. En sık çeşitli derecelerde işitme kaybı görülmektedir. Koryoretinit de bir diğer geç nörolojik sekeldir. Konjenital infeksiyonda mortalite %11-20 arasındadır. CMV ile konjenital infekte bebeklerde virusun replikasyonu, klinik tablodan bağımsız olarak devam eder. Doğum sırasında veya neonatal dönemde infekte olan bebeklerin vücut sıvılarında yıllarca çok miktarda virus bulunur. Bu da infeksiyonun yayılması açısından önemlidir.

## ORGAN ALICILARINDAKİ İNFEKSİYONLAR

Bu grup olgularda transplantasyon sonrası dönemde CMV infeksiyonunu etkileyen faktörler; hastanın ve vericinin serolojik durumu, uygulanan immunosupresyonun derecesi ve tipi, allograft kaynağı, alıcı ve vericinin HLA uyumu ile kullanılan kan ürünü miktarı ve cinsidir. CMV infeksiyonu transplantasyon sonrası dönemde en sık sorun olan infeksiyondur. Hastalığın belirtileri uygulanan immunosupresyonun derecesi ile ilişkilidir. Sero-

pozitif donörden organ alan seronegatif olgular primer infeksiyon riski taşırlar ve yüksek viremi düzeyleri ile seyreden ağır hastalık tablosu oluştururlar. Bu olgularda infeksiyon kaynağı sıklıkla nakledilen organdır. Seropozitif alıcılarda transplantasyon sonrasında immün sistemin baskılanması CMV replikasyonunun artmasına ve aktif infeksiyona yol açmaktadır. (Reaktivasyon veya reinfeksiyon) Virus kan yolu ile (viremi) yayılarak çeşitli organlara ulaşmakta ve bu organlarda direkt invazyon yaparak hasara neden olmaktadır. (pnömoni, ensefalit, enterokolit, retinit gibi) Virusun immunosupresif etkisine bağlı olarak CMV ile birlikte diğer fırsatçı infeksiyonların gelişme olasılığı da fazladır. Seronegatif vericiden organ alan seronegatif alıcılarda %0-20 oranında primer CMV infeksiyonu bildirilmiştir. Bu grup olgularda kullanılan kan ürünlerindeki lökositler infeksiyon kaynağını oluşturmaktadır. Lökosit içermeyen veya lökosit içeriği azaltılmış kan ürünleri kullanımı ile infeksiyon riski azaltılabilmektedir. Böbrek transplantlı olgularda CMV infeksiyonu glomerulopati yapması nedeniyle greft ömrünü kısaltmaktadır. Karaciğer transplantasyonunda ise CMV infeksiyonu safra kanalı stenozuna neden olmaktadır. Solid organ transplantasyonundan sonra gelişen CMV infeksiyonunda klinik tablo; üç günden fazla süren nedeni saptanamayan ateş, lökopeni, trombositopeni, atipik lenfositoz, transaminazlarda yükselme ile karakterizedir. Perfore olan ağır gastrointestinal infeksiyonlar, hepatit ve pnömoni yaşamı tehdit edebilir.

## KEMİK İLİĞİ (Kİ) ALICILARINDAKİ İNFEKSİYONLAR

CMV'nin allojenik Kİ alıcılarındaki infeksiyonları hem yüksek mortalitesi, hem de graft versus host hastalığı (GVHH) ile ilişkisi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Otolog Kİ transplantasyonu yapılan olgular ise solid organ transplantasyonu olguları kadar risk taşırlar. Allojenik Kİ alıcılarında CMV infeksiyonu %30-70 oranında görülür ve bu hastalarda en çok ölüme neden olan infeksiyondur. Seronegatif vericiden seronegatif alıcıya yapılan Kİ transplantasyonlarında CMV infeksiyonunun kaynağı kullanılan kan ürünleridir. Bu grup hastalarda taranmış ve lökosit içeriği azaltılmış ürünlerin kullanılması gerekmektedir. GVHH ile birlikte en sık görülen infeksiyon CMV pnömonisidir. Kİ transplantasyonundan sonra CMV'ye bağlı en sık görülen infeksiyon CMV pnömonisidir. Sinsi ilerleyen interstisyel pnömoni şeklinde-

# CMV İNFEKSİYONLARININ TANISI

dir, sıklıkla ikinci ayda görülür. Tedavi uygulanmazsa mortalitesi %80 kadardır. Kİ alıcılarında CMV ile gastro-intestinal tutulum da sıklıkla görülür.

## HIV İLE İNFEKTE HASTALARDAKİ İNFEKSİYONLAR

CMV, HIV ile infekte kişilerde fırsatçı bir infeksiyon etkeni olmasının yanı sıra, HIV infeksiyonunun doğal seyirini bozmakta ve AIDS'e geçişi hızlandıran bir faktör olmaktadır.

CD4+ hücre sayısı  $50/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda CMV insidansı artmaktadır.

HIV ile infekte olgularda CMV her sistemi tutabilir. En sık gastrointestinal sistem, akciğer ve merkezi sinir sistemi tutulumu görülür. Retina tutulumu sonucu bilateral retinit hemoraji ve dekolman komplikasyonları ile tam görme kaybına yol açar.

HIV ile enfekte olgularda CMV ensefaliti de görülebilir.

## CMV İNFEKSİYONLARININ LABORATUVAR TANISI (1,2,4,5)

### 1- Serolojik yöntemlerle özgül antikorların saptanması

Esas olarak ELISA temelli testlerle serumda IgM ve IgG türü özgül antikorlar saptanabilir. CMV IgM antikorları aktif infeksiyonun gösterilmesinde önemlidir. Ancak primer infeksiyondan sonra uzun bir dönem IgM pozitifliği saptanabilir. Bunun yanında IgM sınıfı antikorlar primer infeksiyon ve reaktivasyonlarda pozitif saptanabilmektedir. Virusun gB, pp150 ve pp52 proteinleri ile HSV, EBV ve HHV-6'nın homolog proteinleri arasında çapraz reaksiyonlar gösterilmiştir.

### 2- Virusun izolasyonu (Hücre Kültürü)

Primer insan ve şempanze embriyonik fibroblast (deri ve akciğer) hücrelerinde üreyebilir. Viral replikasyon sitopatik etkinin gözlenmesi ile değerlendirilir.

Kültür, altın standart yöntem olarak değerini korumaktadır. Kültürün negatif olarak değerlendirilebilmesi için 28. güne kadar beklenmesi gerektiğinden erken tanıda



faydalı olamamaktadır. Viral kültürün hızlı formu olan Shell vial yöntemi ile 24 saat içinde viral replikasyon saptanabilmektedir.

### **3- Viral nükleik asitlerin saptanması (Kalitatif ve kantitatif PCR ile DNA tayini)**

CMV infeksiyonlarının tanısında viral nükleik asit saptamaya yönelik moleküler testler son yıllarda daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler testler CMV infeksiyonunu saptamada antijenemi testi ve hücre kültürlerinden daha duyarlıdır ve CMV infeksiyonunu daha erken dönemde saptayabilmektedir. Viral nükleik asidin amplifiye edildiği PCR yöntemiyle klinik örneklerde (kan, idrar, BOS, BAL, amniyon sıvısı ve oküler sıvılar gibi) viral DNA veya virusa ait mRNA dizileri çoğaltılarak saptanabilmektedir.

PCR yönteminin yüksek duyarlılığı nedeniyle seropozitif kişilerde latent virusun saptanmasına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle kantitatif PCR ile viral yük izleminin daha doğru bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir. Kantitatif PCR ile ayrıca tedaviye yanıt da takip edilebilmektedir. CMV hastalığı gelişenlerde gelişmeyenlere göre viral yük artışının daha fazla olduğu, tedavi başlananlarda viral yükün azalarak belirli bir süre sonunda negatifleştiği belirtilmektedir.

### **4- Viral proteinlerin saptanması (CMV antijenemi testi)**

Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, periferik kan polimorfonükleer lökositler (PMNL) gibi örneklerde monoklonal antikorlar kullanılarak virusun pp65 proteinini araştıran testlerdir. PMNL'lerde pp65'in gösterilmesi, 'CMV antijenemi testi' olarak adlandırılır ve viral yükü göstermesi nedeniyle özellikle organ transplantasyonu olgularında invaziv hastalık göstergesi olarak kullanılmaktadır. CMV antijenemi testi solid organ ve kemik iliği transplant alıcıları ve HIV ile infekte hastaların kan lökositlerinde CMV'nin saptanması ve kantite edilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hastalarda antiviral tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve preemtif tedavi başlanmasında da yardımcıdır. CMV antijenemi testi; PMNL'lerde CMV'nin alt matriks proteini olan fosfoprotein (pp) 65'i saptamaya yönelik hızlı ve kantitatif sonuç veren bir testtir. Sonuçlar pozitif hücre sayısının incelenen toplam PMNL sayısına oranı şeklinde verilmektedir. Antijenemi testinin duyarlılığı hücre kültürlerinden daha yüksektir

ve CMV infeksiyonunu daha erken dönemde saptayabilmektedir. Yüksek antijenemi düzeyleri hastalık gelişimi göstergesidir. Düşük antijenemi düzeyleri genellikle asemptomatik infeksiyon ile ilişkilidir.

## **ÖZEL GRUPLARDA CMV İNFEKSİYONLARININ TANISI (1,2,4,5)**

### **1- İmmünokompetan erişkinler**

Primer infeksiyonun tanısı özgül IgM yanıtı veya serokonversiyonun gösterilmesine dayanmaktadır. Primer infeksiyon sonrası IgM pozitifliği 16-20 hafta sürebilir. Nadir olarak reaktivasyonlarda da IgM pozitifliği saptanabilir.

### **2- Konjenital infeksiyon**

Tanı için yaşamın ilk iki haftasında alınan örneklerde virus ekskresyonunun veya viral nükleik asitlerin gösterilmesi intrauterin infeksiyon tanısında önemlidir. Perinatal infeksiyon tanısı için 4. haftadan sonra başlayan virus ekskresyonunun gösterilmesi gerekir. Virus kültürü için idrar veya tükürük kullanılır. Kordon kanında IgM türü antikorların saptanması da oldukça duyarlıdır. Fakat kordon kanında romatoid faktörün fazla miktarda bulunması yalancı pozitifliklere yol açtığından sonuçların değerlendirilmesinde güçlük yaratabilir. Konjenital infeksiyon tanısı için idrarda sitomegalik hücrelerin gösterilmesinden de yararlanılmaktadır. CMV IgM antikorları plasentadan geçmediğinden aktif infeksiyonun gösterilmesinde önemlidir.

CMV IgG Avidite Testi: Özellikle gebelik sırasında serokonversiyon net bir biçimde gösterilemiyorsa (CMV IgG ve / veya IgM pozitif bulunan gebelerde) infeksiyon başlangıç tarihini daha net olarak belirleyebilmek için CMV IgG avidite testi yapılır. Avidite, infeksiyon süresi boyunca progresif olarak artar. Yüksek avidite tesbiti 3 aydan daha uzun bir süre önceye dayanan primer infeksiyonu gösterir.

### **3- Organ transplantasyonu alıcıları**

Bu hasta grubunda serolojik testlerin kullanımı transplantasyon öncesi donör ve alıcının serolojik durumlarının belirlenmesi ile sınırlıdır. Serolojik testler invaziv hastalık ve infeksiyonu ayırmada yetersiz kalmaktadır. IgM türü antikorların saptanması aktif infeksiyonu göstermede

## CMV İNFEKSİYONLARININ TANISI

yetersiz kalmaktadır; çünkü birçok hastada transplantasyon sonrası invaziv hastalık olmadan da IgM pozitifliği görülebilmektedir. Hatta ağır immünosupresyon nedeniyle invaziv hastalık varlığında IgM yanıtı görülmeyebilir. Transplantasyon sonrası birçok hastada virus ekskresyonu görüldüğünden idrar veya tükürükte virusun gösterilmesi anlamsızdır. Fakat klinik örneklerde (BAL, biyopsi örnekleri, kan) virusun gösterilmesi invaziv hastalığı işaret eder. Transplantasyon sonrası klinik açıdan önemli CMV enfeksiyonu, viremi ve/veya organ tutulumu ile karakterizedir. Bu nedenle aktif CMV enfeksiyonu tanısı en iyi olarak kanda veya ilgili organda hızlı, duyarlı ve özgül testlerle gösterilmesi ile konur. Kantitatif sonuç

veren testlerin kullanılması önerilmektedir. Böylelikle tedaviye yanıt ve direncin izlenmesi de mümkün olabilmektedir. Antijenemi testi viral yük artışını da gösterdiği için hastalık riskinin belirlenmesinde çok yardımcıdır. Ayrıca kantitatif uygulanan PCR yöntemi tanıda ve tedavinin takibinde değer taşımaktadır.

### 4-HIV pozitif olgular

İnvaziv hastalık tanısı için biyopsi örneklerinde virusun gösterilmesi gereklidir. Antijenemi testi hastalık riskini belirlemede yardımcıdır.



## KAYNAKLAR

1. Bilgiç Altınay, Özacar Tijen. İnsan Sitomegalovirusu. Ustaçelebi Şemsettin Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabında. sf. 835
2. Hodinka Richard L. İnsan Sitomegalovirusu. In Murray PR, Baron ES, Jorgensen JH, Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı, Cilt 2. sf. 1549-1563
3. Erkan Arpacı, Sevgi Kalayoğlu Beşışık. Hemapoetik kök hücre nakli ve Sitomegalovirus İnfeksiyonu:Değişen klinik, tanı ve tedavi; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 70, Sayı 2, sf. 051-055 2007
4. Çolak D, Cytomegalovirus. Ağaçfidan A, Badur S, Türkoğlu S. İnfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısında Moleküler Yöntemler Kitabında.İstanbul: MGG As Matbaası 2002:161-171
5. Dilek Çolak. CMV İnfeksiyonlarının Klinik Mikrobiyolojik Tanısı,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi AD, Antalya, KLİMİK 2003 XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, [www.klimikdergisi.org/sayilar/69/257-260.pdf](http://www.klimikdergisi.org/sayilar/69/257-260.pdf)