

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KONJENİTAL SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU
TANISINDA SİTOMEGALOVİRÜS DNA'SININ FİLTRE
KAĞIDINDA KURUTULMUŞ İDRARDA POLİMERAZ
ZİNCİR REAKSİYONU İLE SAPTANMASI:
YÖNTEM VALİDASYONU

Ayşe Nur ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2025-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU
TANISINDA SİTOMEGALOVİRÜS DNA’SININ FİLTRE
KAĞIDINDA KURUTULMUŞ İDRARDA POLİMERAZ
ZİNCİR REAKSİYONU İLE SAPTANMASI:
YÖNTEM VALİDASYONU**

Ayşe Nur ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Dilek ÇOLAK

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2025-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıbbi Mikrobiyoloji Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.
.../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Dilek ÇOLAK

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Derya MUTLU

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Aylin Erman DALOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrencinin

Ayşe Nur ŞAHİN

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Dilek ÇOLAK

İmza

TEŞEKKÜR

Öncelikle, yüksek lisans eğitimimin başından itibaren derin akademik bilgisiyle yoluma ışık olan, sabır ve şefkatle bana yol gösteren, her alanda başarısıyla örnek aldığım, çok saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Dilek ÇOLAK'a yürekten teşekkür ederim. Bu süreçte bana yalnızca akademik olarak değil, insani olarak da kim olmak istediğimi gösterdi; varlığıyla yoluma ışık tuttu. Engin bilgisi, anlayışı, desteği ve hayata karşı duruşuyla bana ilham kaynağı oldu. İyi ki varsınız hocam.

Tez yazım sürecimde desteğini ve rehberliğini esirgemeyen Prof. Dr. Akın YEŞİLKAYA hocama, çalışmamızın başlangıcında bize yön göstererek çalışmamızın temelini atmamıza katkı sunan Prof. Dr. Aykut ÖZKUL'a ve bana kattıkları her şeyle ufkuma açan Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma içten teşekkür ederim.

Laboratuvar süreçlerinde desteğini her zaman hissettiren Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkezi Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü Moleküler Testler Laboratuvarı çalışanlarına ve yardımını esirgemeyip bana destek olan Ayşe Nur ÇÜREK'e gönülden teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimimi iş hayatımla birlikte sürdürebilmemde büyük payı olan sevgili ekip arkadaşlarım İdil Lara USLU ve Sude Naz AKDAĞ'a ve süreç boyunca desteğini esirgemeyen Betül USLU'ya da gönülden teşekkür ederim.

Beni bin bir emekle bugünlere getiren, her daim arkamda duran varlıklarına çok şükrettiğim canım aileme ve özellikle "muhteşem üçlüm" olan büyük destekçilerim; canım sevgili annem Elif ŞAHİN'e, benim için her zaman bir teyzeden daha fazlası olan biricğim Eda KABATAŞ'a ve pamuk anneannem Güler KABATAŞ'a minnettarlığımı sunarım. Sizlerin sevgisi, inancı ve desteği olmasaydı bu başarı mümkün olmazdı.

Her zaman yanımda olduğunu hissettiren, uzakta olsa da dostluğu ve sevgisiyle bana destek olan canım arkadaşım Hazal Naz Türkmen'e teşekkür ederim.

Ve son olarak, bu yolculukta sevgisi, sabrı ve bana olan inancıyla her daim yanımda olan sevgili yol arkadaşım Ahmet Koç'a yürekten teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı ulusal tarama programına olanak sağlamak için; filtre kağıtlarına emdirilerek kurutulmuş idrar örneklerinden CMV DNA'sının saptanmasında gerçek zamanlı PZR yönteminin valide edilmesidir.

Yöntem: CMV DNA pozitif örnek olarak konjenital CMV enfeksiyonu olan bir bebeğin idrarı, filtre kâğıdı olarak da Guthrie kartları kullanılmıştır. 10^5 IU/mL CMV DNA'ya sahip idrar örneğinden yapılan seri dilüsyonlar (10^4 , 10^3 , 10^2 IU/mL) filtre kağıtlarına damlatılarak kurutulmuş ve standart laboratuvar koşullarında saklanmıştır. DNA ekstraksiyonu kurutmanın ardından belirlenen belirli günlerde (1., 2., 4., 8. ve 16. gün) yapılmış, ardından PZR analizi gerçekleştirilmiştir. Veriler karışıklık matrisi üzerinden değerlendirilmiş; doğruluk, duyarlılık, özgüllük, kesinlik ve ROC analizi hesaplanmıştır.

Bulgular: Yöntem yüksek analitik performans göstermiştir. 10^3 , 10^4 ve 10^5 IU/mL konsantrasyonlarında %100 pozitiflik saptanırken, 10^2 IU/mL düzeyinde pozitiflik oranı düşük saptanmıştır. Testin doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve kesinlik değerleri %100 bulunmuştur. ROC analizi (Receiver Operating Characteristic – Alıcı İşlem Karakteristik Eğrisi) sonucunda AUC değeri (Area Under the Curve – Eğri Altındaki Alan) 1.0 olup, pozitif ve negatif grupların mükemmel şekilde ayrıldığını göstermektedir. Optimal eşik değeri 10^3 IU/mL olarak belirlenmiş, farklı günlerde yapılan analizlerde sonuçların değişmemesi örneklerin yüksek stabilitesini doğrulamıştır.

Sonuç: Filtre kağıtlarında kurutulmuş idrar örneklerinin PZR yöntemiyle analiz edilmesinin konjenital CMV enfeksiyonunun tanısında yüksek doğruluk ve pratiklik sunduğunu göstermektedir. Yöntem, örnek toplama, stabilite ve taşınabilirlik açısından avantaj sağlamakta olup hem laboratuvar hem saha koşullarında uygulanabilir. Ayrıca yenidoğan tarama programlarına entegre edilerek CMV'ye bağlı komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: sitomegalovirüs (cmv), konjenital cmv tanısı, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), filtre kağıdında kurutulmuş idrar örneği, validasyon

ABSTRACT

Objective: This study aimed to contribute to national screening programs by developing a standardized and validated method based on the evaluation of dried urine samples on filter paper using the polymerase chain reaction (PCR) technique for the diagnosis of congenital cytomegalovirus (cCMV) infection.

Method: The urine of a newborn diagnosed with congenital CMV infection was used as the CMV DNA-positive sample, and Guthrie cards were used as the filter paper. Serial dilutions (10^4 , 10^3 , 10^2 copies/mL) were prepared from urine containing 10^5 copies/mL CMV DNA, spotted onto filter papers, dried, and stored under standard laboratory conditions. DNA extraction was performed on predetermined days (1st, 2nd, 4th, 8th, and 16th days) following drying, and subsequently, PCR analysis was conducted. Data were evaluated through a confusion matrix, and diagnostic performance parameters such as accuracy, sensitivity, specificity, precision, and ROC analysis were calculated.

Results: The method demonstrated high analytical performance. A 100% positivity rate was obtained at 10^3 , 10^4 , and 10^5 copies/mL concentrations, whereas a lower positivity rate was observed at 10^2 copies/mL. The test achieved 100% accuracy, sensitivity, specificity, and precision. ROC analysis revealed an AUC value of 1.0, indicating perfect discrimination between positive and negative groups. The optimal cut-off value was determined as 10^3 copies/mL. Consistent results across different test days confirmed the high stability of the dried urine samples.

Conclusion: The analysis of dried urine samples on filter paper using the PCR method demonstrated high accuracy and practicality in the diagnosis of congenital CMV infection. The method provides advantages in terms of sample collection, stability, and portability, making it applicable under both laboratory and field conditions. Furthermore, it may contribute to the prevention of CMV-related complications when integrated into neonatal screening programs.

Key words: Cytomegalovirus (CMV), congenital CMV diagnosis, polymerase chain reaction (PCR), dried urine on filter paper, validation

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. CMV 3	
2.1.1. CMV Tarihçesi 3	
2.1.2. CMV Virolojisi 4	
2.1.3. CMV Epidemiyolojisi 5	
2.1.4. Bulaş Yolları ve Patogenez 7	
2.2. Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonu 9	
2.2.1. Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonu Tanısı 11	
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	12
3.1. Etik Kurul Onayı.....	12
3.2. Örneklerin Toplanması	12
3.3. Dilüsyonların Hazırlanması	12
3.4. Nükleik Asit Ekstraksiyonu	13
3.5. PZR Analizi	14
4. BULGULAR.....	15
4.1. İstatistiksel Değerlendirme 16	

4.2. ROC Analizi	17
4.3. Eşik (Cut-off) Değer Analizi	18
5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	22
ÖZGEÇMİŞ	33



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Ülkemizde görülen CMV seropozitifliğinin yaş aralığına göre yüzdelik dağılımı	6
Tablo 2.2	EKMUD tarafından 2020 yılında yayımlanan CMV Tanı, Tedavi ve Uzlaş Raporu'nda belirtilen bilgiler doğrultusunda hazırlanan KCMV hastalığının klinik bulgularının tablo gösterimi (EKMUD, 2020)	10
Tablo 4.1.	Filtre kağıtlarında kurutulmuş idrar örneklerinde dört farklı dilüsyonda beş farklı günde elde edilen sonuçlar	15
Tablo 4.2.	PZR sonuçlarının gruplara göre pozitiflik yüzdeleri	16
Tablo 4.3.	Testin karmaşıklık matrisinin sonuçları	17

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Protozoon benzeri hücreler	3
Şekil 2.2.	CMV'nin yapısı	5
Şekil 2.3.	Dünya genelinde üreme çağına gelmiş kadınlar arasında yapılan çalışmalarda belirtilen CMV seroprevalans oranları	7
Şekil 4.1.	Testin ROC Eğrisi	18

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
KCMV	: Konjenital Sitomegalovirüs
CID	: Jeneralize İnklüzyon Hastalığı
CMV	: Sitomegalovirüs
CPE	: Sitopatik Etki
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
dNTP	: Deoksiribonükleosid Trifosfat
EIA	: Enzim Immunoassay
HHV-5	: İnsan Herpesvirüsü 5
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IgG	: İmmunoglobülin G
IgM	: İmmunoglobülin M
MHC I	: Major Doku Uygunluk Kompleks
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
ORF	: Açık Okuma Çerçevesi
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşlem Karakteristik Eğrisi)

SNİK : Sensörinal İşitme Kaybı



1. GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV), konjenital enfeksiyona sebep olan virüslerin başında gelmektedir (Kimberlin ve ark., 2018-2021). CMV enfeksiyonları dünya genelinde çok yaygın olmakla birlikte özellikle sosyoekonomik koşulların iyi olmadığı gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Ülkemizdeki seroprevalans oranının %93,6 ila %100 arasında olduğu bildirilmiştir (Ataman ve ark., 2007; Satılmış ve ark., 2007; Uysal ve ark., 2012, Parlak ve ark., 2015). İntrauterin enfeksiyon riski primer maternal enfeksiyon sırasında yüksek olmakla birlikte, reaktivasyon veya reenfeksiyon şeklindeki primer olmayan maternal enfeksiyon sırasında da fetusa intrauterin CMV bulaşı olduğu kanıtlanmış ve semptomatik konjenital CMV enfeksiyonunun şiddeti ve prognozu açısından, primer ve primer olmayan maternal CMV enfeksiyonları arasında fark bulunmamıştır (Mussi-Pinhata ve ark., 2009). Maternal seroprevalansın düşük olduğu endüstriyelmiş ülkelerde konjenital CMV (KCMV) enfeksiyonu prevalansı %0,6-0.7 dolaylarındadır (Manicklal ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KCMV enfeksiyonu görülme sıklığı toplumun epidemiyolojik özellikleri ile ilişkili bulunmuş ve yüksek seroprevalanslı toplumlarda KCMV enfeksiyonu oranlarının daha yüksek (%0,6-6.0) olduğu bildirilmiştir (Kenneson ve Cannon, 2007). Ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %0,2- 1.91 arasındadır (Şahiner ve ark., 2015; Zeytinoğlu ve ark., 2019; Sarıtaş ve ark., 2023). Antalya’da Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde yapılan çalışmada 1150 yenidoğan incelenmiş ve KCMV oranı %0,87 olarak bulunmuştur (Sarıtaş ve ark., 2023). Sarıtaş ve arkadaşlarının çalışmasında KCMV enfeksiyonu olan 10 bebekten birinde mikrosefali tespit edilmiş, bebeklerin tümü işitme testini geçmişlerdir. Ancak iki yıl sonra kontrole çağırıldıklarında bebeklerden birinde tek taraflı ileri derecede sensörinöral tipte işitme azlığı tespit edilmiş, mikrosefalisi olan bebekte ise serebral palsi, mental-motor gelişme geriliği saptanmıştır (Sarıtaş ve ark., 2023). KCMV enfeksiyonu genetik faktörlere dayanmayan sensörinal işitme kaybının en önemli nedenlerinden biridir (Koontz ve ark., 2019). KCMV enfeksiyonu tanısı doğumdan sonraki ilk 3 hafta içerisinde konulmalıdır. Daha sonraki dönemde, doğum sırasında veya hemen sonrasında kazanılmış CMV enfeksiyonu söz konusu olabilir. KCMV enfeksiyonunun tanısında referans yöntem idrarda CMV’nin hücre kültürü ya da

polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile gösterilmesidir (Luck ve ark., 2017). Günümüzde en çok CMV DNA PZR yöntemi kullanılmaktadır (Boppana ve ark., 2011). Konjenital CMV tanısında tükürük ve kuru kan örneklerinde CMV DNA gösterilmesinin de tanı koydurucu olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte; tükürükte anne sütünden kaynaklanan yalancı pozitiflik söz konusudur, kuru kanda CMV DNA tayininin de duyarlılığı düşüktür (Sarıtaş ve ark., 2023; Koyano ve ark., 2013; Barbi ve ark., 2009). Bebeklerden idrar toplanması zahmetli bir iş olduğundan bazı araştırmacılar bebek bezi içine filtre kâğıdı koyarak idrar emdirilmiş ve kurutulmuş filtre kâğıdında PZR yöntemi ile CMV DNA araştırmışlardır (Forman ve ark., 2012; Koyano ve ark., 2011; Nozawa ve ark., 2007). Bu yaklaşım ile; tanıda referans yöntem olan idrar toplanmasının kolaylaştırılması ve buna bağlı olarak tarama programları için uygulanabilir olması hedeflenmektedir. Filtre kâğıdı üzerine toplanan kurutulmuş idrar örnekleri, filtre kâğıdına toplanan kurutulmuş kan örnekleri PZR ile çalışılmış, idrardaki viral yükün kandaki viral yüke göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Koyano ve ark., 2011). Tanı için filtre kâğıdında kurutulmuş kan kullanımının minimum numune işlenmesi, gerçek zamanlı PZR işleminden önce herhangi bir aşamanın olmaması sebebiyle oldukça avantajlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Naoki N. ve ark., 2007). Yine aynı çalışmada, CMV DNA'sı içeren idrar örnekleri filtre kağıtlarına uygulandıktan sonra kurutulup tekrar incelendiğinde sonuçların tutarlı olduğu görülmüştür. Ülkemizde KCMV enfeksiyonunun görülme sıklığı ile doğumda ve sonraki yıllardaki sekellerine yönelik olarak geniş çaplı araştırmalara gerek vardır. Tanıda idrar örnekleri gereklidir. Yenidoğanlardan idrar örneği toplamak oldukça zahmetli bir işlemdir. İdrar toplayabilmek için bebeği ve ailesini huzursuz etmeden kolay uygulanabilir bir yöntem geliştirmek gereklidir. Bebek bezlerinin içine filtre kağıtları konarak idrar toplamak bir çözüm olabilir. Bu çalışmada; filtre kağıtlarına emdirilmiş ve kurutulmuş idrar örneklerinde gerçek zamanlı PZR yöntemi ile CMV DNA saptanması ve yöntemin validasyonu amaçlanmıştır. Bu sağlandığında bebeklerin bezleri içerisine bu filtre kağıtları konarak idrar zahmetsiz bir şekilde toplanabilecektir.

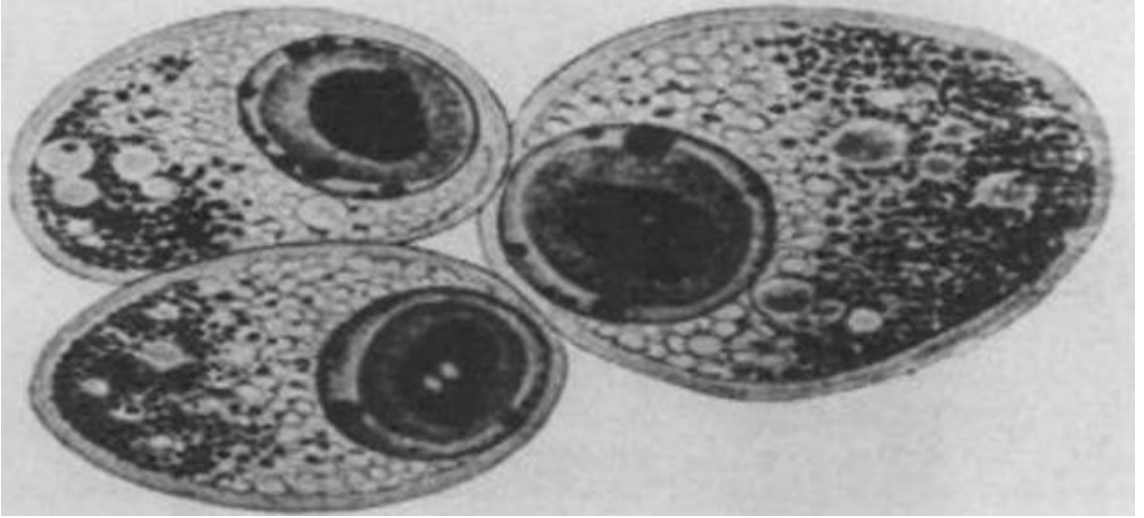
Ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonu görülmektedir, valide edeceğimiz yöntem ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonu taraması için kolaylıkla uygulanabilir olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. CMV

2.1.1. CMV Tarihçesi

CMV'nin tarihçesine bakıldığında ilk olarak Ribbert (1885-1920) bir bebeğin akciğer, böbrek ve karaciğer hücrelerini incelediğinde büyük hücrelerle karşılaşmış ve bu hücreleri protozoon benzeri hücreler olarak tanımlamıştır (Ribbert, 1904; Landolfo ve ark., 2003).



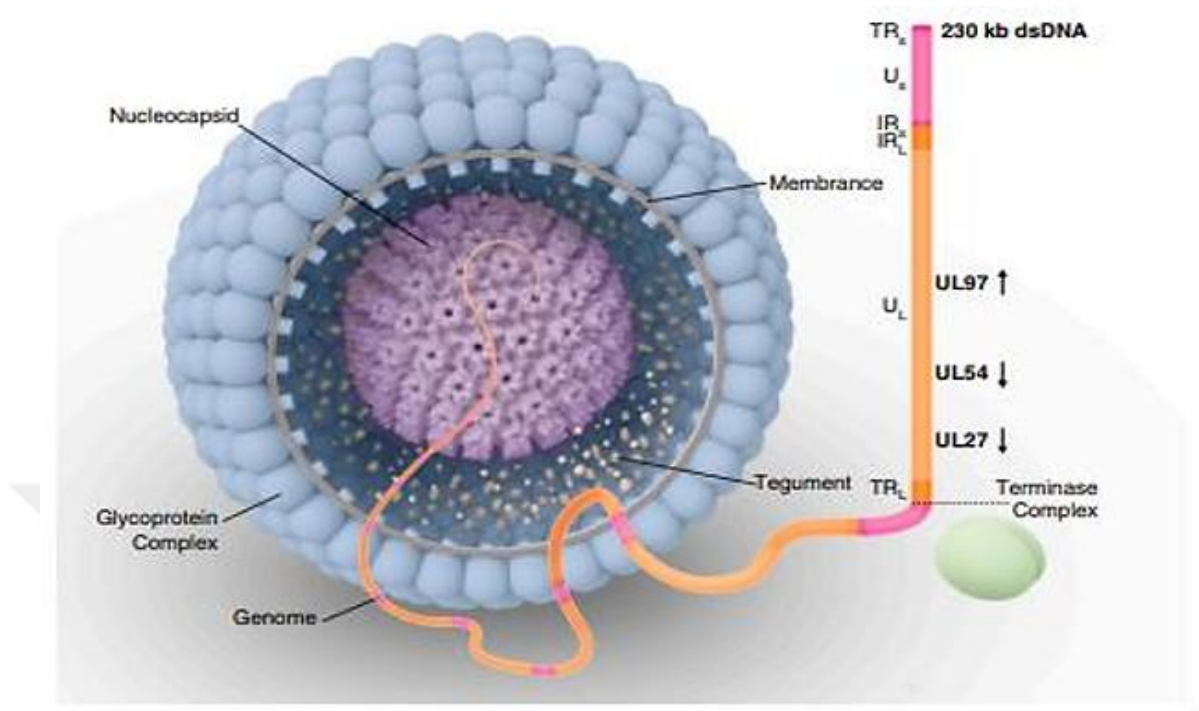
Şekil 2.1. Protozoon benzeri hücreler (Ho M, 1991)

1932 yılına gelindiğinde o dönemde belirlenen 25 nadir ölümcül doğumsal enfeksiyon vakasının hepatosplenomegali, intraserebral kalsifikasyon ve peteşi bulguları ile karakterize olduğu tespit edilmiş ve bu vakalar incelendiğinde hepsinin intranükleer inklüzyonlara sahip olduğu görülmüştür. Bu inklüzyonların sahip olduğu tabloya ise 'jeneralize sitomegalik inklüzyon hastalığı (CID)' ismi verilmiştir. Bununla birlikte bu hastalığın teşhisinin, hastalığa sahip kişiden yaşam sırasında alınan idrar sedimentinde intranükleer inklüzyonlu hücreler aranarak yapılabileceği gösterilmiştir (Wyatt ve ark., 1932). CID olarak isimlendirilen hastalığın ilk teşhisi şüpheli bir vakanın idrar sedimentinden sitolojik bir preparat hazırlanmasıyla Fetterman tarafından

gerçekleştirilmiştir (Fetterman, 1950). 1956 yılına gelindiğinde CMV, Smith isimli bilim insanı tarafından ilk defa farelerden izole edilmiştir (Smith, 1956). 1957-1960 yılları arasında ise üç bağımsız araştırma grubu, Smith, Rowe ve Weller önderliğinde CMV'yi insan tükürük bezlerinden izole etmeyi başarmıştır (Weller ve Hanshaw, 1962a). Weller yaptığı incelemeler sırasında bu virüsün enfekte ettiği hücrelerin aşırı büyümesine sebep olduğunu gözlemlemiş ve bu virüse '*Sitomegalovirüs*' adını vermiştir (Weller ve Hanshaw, 1962b).

2.1.2. CMV Virolojisi

Herpesvirüs ailesine ait zarflı DNA virüsleri arasında yer alan CMV, genom yapısı itibariyle 120-200 nm çapında olduğundan herpesvirüs ailesine ait en büyük virüstür (Mocarski, 1996; Çevik, 2020). Morfolojik olarak ikozahedral simetriye sahip olan CMV, herpesvirüs ailesine ait üç alt aileden beta herpesvirüsler arasında yer alır ve İnsan Herpes Virüsü 5 (HHV-5) olarak da isimlendirilir (Sinclair ve Sissons, 2006). Aynı zamanda CMV ismi virüsün enfekte ettiği hücrede gösterdiği büyüme özelliğine dayanmaktadır. Betaherpesvirüsler özellikle hücre kültüründe yavaş büyümeleri ve replikasyon döngülerindeki uzunluk sebebiyle diğer 2 alt aileden ayrılırlar (Bulut, 2022). CMV'nin morfolojisi ve yapısı her ne kadar diğer herpesvirüslere benzese de antijenik olarak farklılık gösterir. CMV tek bir antijenik tipe sahiptir ve buna rağmen genotip sayısı çok fazladır (Levinson, 2020, s.293). Çift sarmallı lineer DNA'ya sahip olan CMV'nin DNA'sı 235 kb büyüklüğündedir. CMV'nin sahip olduğu ikozahedral simetrili kapsit yapısı, büyük çoğunluğu viral DNA tarafından kodlanan proteinlerden oluşan bir kılıfla çevrelenmiştir. Bu yapı tegument olarak da isimlendirilir. CMV'nin içerdiği bu yapıların en dış kısmında var olan ve kökenini çoğunlukla konak hücrenin golgi cisimciği ve endoplazmik retikulumundan alan bir zarf bulunur. Bu zarfın içerdiği 20'den fazla glikoprotein virüs DNA'sı tarafından şifrelenmiştir (Mocarski ve ark., 2007). En dış tabakada bulunan bu zarf lipid ve glikoprotein yapıdadır. Tegument ise fosfolipit yapıdadır ve kapsit ile zarfın arasında bulunur (Mocarski, 1996; Çevik, 2020).



Şekil 2.2. CMV'nin yapısı (El Chaer, 2016)

CMV'nin viral DNA'sı, uzun (unique long: UL) ve kısa (unique short: US) olmak üzere iki ana bölgeden oluşur, bu bölgeler ters tekrar dizileriyle sınırlandırılmıştır. Virüs DNA'sı 208 tane Okuma Çerçevesi (ORF) içerir. Bu ORF'ler düzenleyici ve yapısal proteinleri ve konakçının bağışıklık sistemini etkileyen genleri kodlar. Ancak bazı ORF'ler tekrar bölgelerinde çift kopya halinde bulunur bu sebeple 178 özgül protein sentezi olduğu düşünülmektedir (Lurain ve Chou, 2010; Jean Beltran ve Cristea, 2014; Çevik, 2020).

2.1.3. CMV Epidemiyolojisi

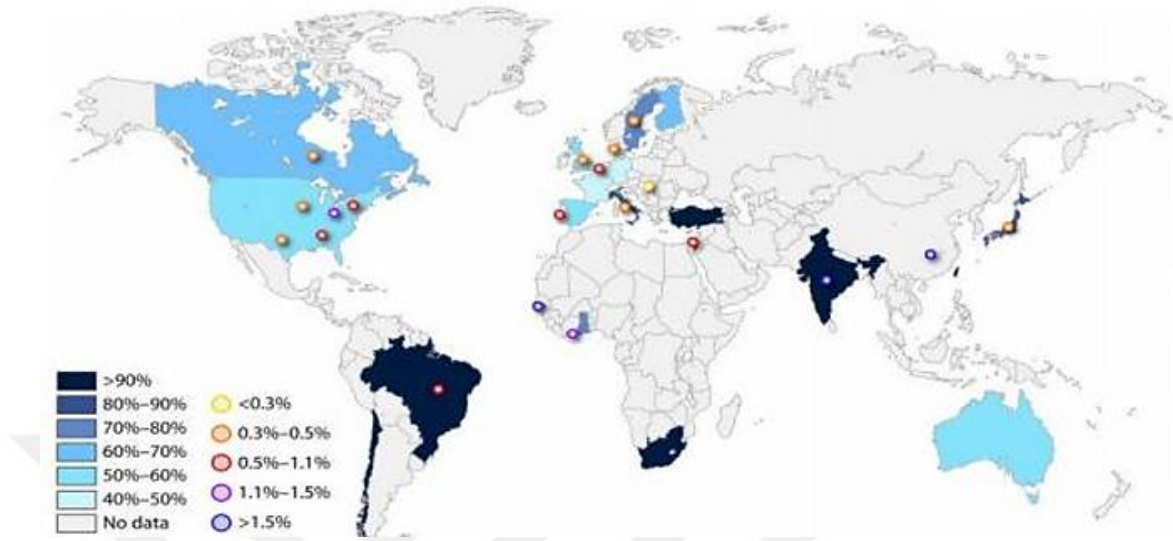
CMV, konjenital enfeksiyona sebep olan virüslerin başında gelmektedir. Dünya genelinde her yaşta insan CMV ile enfekte olabilmektedir. Özellikle sosyoekonomik koşulların iyi olmadığı gelişmekte olan ülkelerde, düşük hijyen şartlarının bulunduğu yerlerde ve kalabalık toplumlarda bununla birlikte yakın temasların sık olduğu bölgelerde bu virüse daha sık rastlanılmaktadır. Seroprevalans çalışmalarına bakıldığında CMV seroprevalans oranı tüm toplumlarda yaşla birlikte artmaktadır bununla birlikte erken çocukluk döneminde ve ilerleyen yaşla birlikte cinsel bulaşın

arttığı dönemlerde pik yaptığı gözlenmiştir (Almeida ve ark., 2001; Revello ve Gerna, 2002). Sosyoekonomik koşulların iyi olduğu gelişmiş toplumlarda seropozitivite oranı toplumdaki bireylerin %50 ile %60'ını, gelişmekte olan ülkelerdeki oranı ise %90 ile %100 arasını kapsamaktadır (Ustaçelebi, 1999). Ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmalarında bu oranının %93,6 ile %100 arasında olduğu bildirilmiştir (Tablo 2.1.) (Ataman ve ark., 2007; Satılmış ve ark., 2007; Uysal ve ark., 2012, Parlak ve ark., 2015).

Tablo 2.1. Ülkemizde görülen CMV seropozitifliğinin yaş aralığına göre yüzdelik dağılımı (Ataman ve ark., 2007)

YAŞ ARALIĞI	CMV SEROPOZİTİFLİĞİ
1-6	%82.1
7-14	%92
15-49	%96.8

Dünya genelinde 2013 yılı baz alınarak yapılan, üreme çağındaki kadınların ve CMV ile enfekte olarak doğmuş yenidoğanların dahil edildiği seroprevalans çalışmasında Güney Afrika'nın büyük bir bölümü, Asya ve Türkiye yaygın bölge olarak bildirilmiştir (Reddehase, 2013; Barlık, 2017). (Şekil2.3)



Şekil 2.3. Dünya genelinde üreme çağına gelmiş kadınlar arasında yapılan çalışmalarda belirtilen CMV seroprevalans oranları (Reddehase, 2013)

KCMV enfeksiyonu prevalansı maternal seroprevalansın düşük olduğu gelişmiş ülkelerde %0,6-0.7 dolaylarındadır (Manicklal ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, KCMV enfeksiyonunun çok yaygın görülmekte olduğu ve sosyoekonomik koşulların iyi olmadığı gelişmekte olan ülkelere yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada prevalansın %0,6-%6.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

Ülkemizde konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %0,2-1.91 arasındadır (Şahiner ve ark., 2015; Zeytinoglu ve ark., 2019; Saritaş ve ark., 2023). Antalya'da Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada KCMV oranının belirlenmesi için 1150 yenidoğan incelenmiş ve KCMV oranı %0,87 olarak bulunmuştur (Saritaş ve ark., 2023).

2.1.4. Bulaş Yolları ve Patogenez

CMV'nin sebep olduğu enfeksiyonların çoğu, virüsle enfekte olmuş bireylerle enfekte olmamış bireylerin doğrudan yakın teması sonucunda oluşur. Bununla birlikte virüs çeşitli vücut sıvılarında (idrara, tükürük, kan, semen, vajinal ve servikal sekresyonlar vb.) saptandığı için yakın temas dışında da mümkün olabilmektedir (Hodinka, 2007).

Yenidoğanlarda bulaş, anneden bebeğe plasental geçiş veya doğum sonrası anne sütüyle beslenme sonrasında gerçekleşebilirken organ nakli hastalarında solid organ tranplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu veya kan transfüzyonu ile de enfeksiyon kazanılabilmektedir (Kıray Baş ve ark., 2016).

CMV, diğer herpesvirüslerde de olduğu gibi virüsle kişinin ilk kez karşılaşması ve enfekte olması durumunda yaşanan primer enfeksiyon sonrasında kişinin çeşitli bölgelerinde herhangi bir semptoma sebep olmadan ömür boyu latent olarak kalabilmektedir. Bu bölgeler böbrek epitel hücreleri, tükürük bezleri, lenfositler, nötrofiller, monositler ve makrofajlar olabilmektedir (Kıray Baş ve ark., 2016). İmmün sistemi baskılanmış kişilerde hücresel bağışıklığın azalması virüsün tekrar aktive olmasına sebep olabilmektedir. Bu durum reaktivasyon olarak adlandırılmakta ve ciddi hastalıklara sebep olabilmektedir. Bununla birlikte bu durum sağlıklı kişilerde asemptomatik seyreder (Gamadia ve ark., 2001).

CMV ile enfekte olmuş bireylerde virüse karşı oluşan immün yanıt hem hücresel hem de humoral yanıtları içerdiğinden oldukça komplekstir (Schleiss, 2005). Konjenital veya perinatal dönemde CMV ile enfekte olmuş çocuklarda, erişkin veya ileri çocukluk yaşlarında enfekte olan kişiler karşılaştırıldığında CMV'ye karşı oluşan spesifik immün yanıt bozukluğuna daha sık rastlanılmaktadır (Rola Pleszczyński ve ark., 1977; Gehrz ve ark., 1982; Okabe ve ark., 1983).

CMV'nin vücutta uzun süre latent olarak kalabilmesinin temel sebebi ise kendine özgü bir immün sistemden kaçış mekanizmasına sahip olmasıyla ilişkilidir. CMV ile enfekte olmuş hücrelerde MHC sınıf I viral peptid kompleksinin stabil olmaması nedeniyle enfekte olan bireyde bulunan viral antijen hücre yüzeyinde ihtiva edilemez ve böylece sitotoksik T hücreleri ile virüs yok edilemez. Buna ek olarak, virüsün kodladığı birçok mikroRNA bulunur. Bunlardan biri enfekte olmuş konak hücresinin mRNA'sına bağlanarak MHC sınıf I proteini için gerekli olan translasyonu önleyerek virüsün konak immün sisteminden kaçmasına olanak sağlar (Levinson, 2020, s.294).

Gebelik oluştuktan itibaren ilk trimesterde fetüsün organları gelişmeye başlar bu sebeple fetüsün bu dönemde enfekte olması konjenital anomalilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Gebeliğin bu döneminde defekt riski de bulunmaktadır (Levinson, 2020, s.294). Virüsün en çok çoğaldığı yer böbrek tubulus epitel hücreleri olduğundan amniyotik sıvıda 20 ila 21. haftalarda virüsün varlığı tespit edilebilmektedir. Doğum sonrası görülen anomalilerin yaşanmasına tedbir olması açısından bu tespit önemlidir (Mocarski, 2002; Britt, 2011; Harrison, 2014; Mandell ve ark., 2015). KCMV enfeksiyonu olan yenidoğanlar bu virüsü aylarca idrar ve oral sekresyonları ile etrafa saçarlardı (Hodinka, 2007).

2.2. Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

Konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonunun klinik seyri bir çok farklı şekilde gözlemlenebilmektedir. Bu seyir asemptomatik olabileceği gibi çok ağır klinik belirtilere sebep olabilecek şekillerde de görülebilmektedir. KCMV enfeksiyonunun tanı ve tedavisi gözlemlenen bu klinik seyre göre değişebileceğinden sınıflandırma yapmak oldukça önemlidir. KCMV enfeksiyonu kliniğinin sınıflandırılması Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) tarafından 2020 yılında yayımlanan Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşısı Raporu'nda belirtilen bilgiler doğrultusunda Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. EKMUD tarafından 2020 yılında yayımlanan CMV Tanı, Tedavi ve Uzlaş Raporu'nda belirtilen bilgiler doğrultusunda hazırlanan KCMV hastalığının klinik bulgularının tablo gösterimi (EKMUD, 2020)2.2

ASEMPTOMATİK KCMV ENFEKSİYONU	Konjenital CMV hastalığını düşündüren hiçbir anormallik olmaması ve işitmenin de normal olması.
ORTA-AĞIR SEMPTOMATİK KCMV HASTALIĞI	- KCMV ile ilişkili çok sayıda bulgunun bir arada bulunması: trombositopeni, peteşi, hepatomegali, splenomegali, intrauterin büyüme kısıtlanması (IUBK), hepatit (transaminaz veya bilirubin yükselmesi). - Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu-mikrosefali. - CMV MSS hastalığı ile uyumlu nörogörüntüleme anomalileri (orta/ağır ventrikülomegali, intraserebral kalsifikasyonlar. - Beyaz cevher değişiklikleri, kortikal/serebral veya serebellar malformasyonlar/hipoplazi). - Yaşa göre anormal BOS ölçütleri, koryoretinit, sensörinal işitme kaybı (SNİK) veya BOS'da CMV DNA'sının saptanması. - Hipokampal displazi, nöronal migrasyon anomalileri). - Kistler, periventriküler ekojenite.
HAFİF SEMPTOMATİK KCMV HASTALIĞI	Hepatomegali, trombositopeni, ALT yüksekliği (Bu bulgular daha ağır bulgularla üst üste binebilir, ama bu tanımlamada tek başına görülmeleri anlamlıdır.)
BERABERİNDE SNİK OLAN ASEMPTOMATİK KCMV ENFEKSİYONU	Konjenital CMV hastalığını düşündüren görünür hiçbir anormalliğin olmadığı sadece (21 desibel ve üzerinde) SNİK.

2.2.1. Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonu Tanısı

KCMV enfeksiyonu tanısı için referans yöntem idrarda virüsün saptanmasıdır. Tanı için yenidoğan idrarından hücre kültürü veya PZR yöntemi ile virüsün varlığının gösterilmesi gereklidir (Luck ve ark., 2017). Günümüzde KCMV enfeksiyonu için hücre kültüründen ziyade PZR yöntemi kullanılmaktadır (Boppana ve ark., 2011). KCMV tanısında bebekten alınan tükürük ve kuru kan örnekleriyle de tanı konulabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır fakat bebeğin tükürüğünde saptanan CMV DNA'nın anne sütünden kaynaklanabileceği ihtimali bulunduğundan tanı için tükürük örneğinin kullanılması yalancı pozitifliğe sebep olabilir. Bebekten alınan kuru kan örneklerinin ise CMV DNA'yı saptamaya yönelik kullanım için duyarlı olmaması söz konusudur (Barbi ve ark., 1996; Koyanov e ark., 2013; Sarıtaş ve ark., 2023). KCMV tanısında idrar örneklerinin kullanılmasının referans yöntem olduğu biliniyor olsa da yenidoğanlardan ve bebeklerden idrar olmak oldukça zahmetlidir. Bu sebeple bebeklerden idrar alınmasını kolaylaştırmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar bebek bezinin içine filtre kağıdı konulması ve bu filtre kağıdının kurutulması sonrasında PZR yöntemi kullanılarak CMV varlığının gösterilmesi esasına dayalıdır (Nozawa ve ark., 2007; Koyanov e ark., 2011; Forman ve ark., 2012).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.05.2024 tarihinde 273 karar numarası ile onaylanmıştır.

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkezi Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü Moleküler Testler Laboratuvarında yapılmıştır.

3.2. Örneklerin Toplanması

Çalışmamızda kullanılan idrar örneği konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu olan bir bebeğin idrarından temin edilmiştir. Hastaya herhangi bir işlem yapılmamıştır. Bebeğin ailesine çalışmayla ilgili bilgi verilmiş ve aileden gerekli onam alınmıştır. Çalışmada ayrıca CMV DNA negatif idrar örneği negatif örnek olarak kullanılmıştır.

3.3. Dilüsyonların Hazırlanması

CMV DNA saptanmasında idrar örneği için validasyonu yapılmış bir ticari kit olan CMV ELITE MGB Kiti ile (ELITechGroup S.p.A, İtalya) ile gerçek zamanlı PZR yapılmış ve içerdiği CMV DNA titresinin 10^5 IU/mL olduğu belirlenen idrardan logaritmik dilüsyonlar yapılmıştır. Yapılan bu logaritmik dilüsyonlar, çalışmamızda kullandığımız yöntemin analitik duyarlılığını ve testin saptama alt sınırını belirlemek için yapılmıştır.

Pozitif kontrol olarak 10^5 IU/mL CMV DNA içeren idrar örneği referans kabul edilmiştir. Negatif idrar ile logaritmik seri dilüsyonlar aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır:

- **10^4 IU/mL dilüsyon:** 300 μ L 10^5 IU/mL pozitif idrar, 2 700 μ L negatif idrar ile karıştırıldı.
- **10^3 IU/mL dilüsyon:** 30 μ L 10^5 IU/mL pozitif idrar, 2 970 μ L negatif idrar ile karıştırıldı.

- **10² IU/mL dilüsyon:** 30 µL 10⁵ IU/mL pozitif idrar, 29 970 µL negatif idrar ile karıştırıldı.

Tüm seyreltmeler steril koşullarda ve tek kullanımlık filtre uçlu pipetler yardımıyla hazırlanmıştır.

Kullanılan Guthrie kartları T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında kullanılan kartlardır. Kartların her biri 5 adet disk içermektedir ve her bir disk 10 mm çapındadır.

Her bir dilüsyon için beş farklı günde test edilmek üzere her dilüsyondan 11'er disk hazırlandı. Çapı 10 mm olan her bir diske ilgili dilüsyondan diskin tümünü ıslatacak şekilde 50 mikrolitre idrar damlatıldı. Diskler oda sıcaklığında kurutularak test gününe dek +4°C'de saklandı. Bu disklerden 1 gün, 2 gün, 4 gün, 8 gün ve 16 gün sonra nükleik asit ekstraksiyonu yapıldı.

3.4. Nükleik Asit Ekstraksiyonu

İdrarın filtre kağıdında kurutulmasının hemen ardından 1. gün, 2. gün, 4. gün, 8. gün ve 16. günde DNA izolasyonu ve PZR çalışması yapılmıştır. Her bir günde her dilüsyon için 11'er ölçüm yapılmış ve her dilüsyon için 55 adet disk kullanılmıştır.

Ekstraksiyon Basamakları:

Çalışma günü gelen her bir diskin nükleik asit ekstraksiyonu aşağıdaki basamaklarla yapılmıştır:

1. Guthrie diskleri steril petri kabı içerisinde steril bistüri ile küçük parçalara ayrıldı.
2. Parçalar 1,5 mL Eppendorf tüplerine aktarıldı ve üzerine 700 µL fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) eklendi.
3. Tüpler vorteksenerek karıştırıldı ve 55 °C'lik ısı bloğunda aralıklarla vorteksenerek 1 saat inkübe edildi.

4. Ardından 100 °C’de 7 dakika bekletildi.
5. Örnekler sırasıyla 4 °C’ye ve -20 °C’ye soğutuldu.
6. 10.000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilerek üst faz süpernatant yeni tüplere aktarıldı.
7. Süpernatantlar -80 °C’de en az 1 saat saklanarak PZR analizine hazırlandı.

Tüm işlemler, çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla steril koşullarda ve tek kullanımlık malzemelerle yürütülmüştür.

3.5. PZR Analizi

Elde edilen DNA örnekleri ELITe BeGenius (ELITechGroup S.p.A., İtalya) cihazında, üretici talimatlarına uygun olarak idrar için valide olan ELITe MGB® CMV Kit kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile analiz edilmiştir. Her çalışma grubuna ait örnekler, pozitif ve negatif kontroller eşliğinde çalışılmıştır. PZR koşulları; 50 °C’de 2 dakika, 95 °C’de 10 dakika ön denatürasyon ve ardından 95 °C’de 15 saniye ile 60 °C’de 1 dakika olmak üzere 45 döngüden oluşmuştur. Sonuçlar cihaz yazılımı aracılığıyla otomatik olarak değerlendirilmiş ve Ct (threshold cycle) değerleri kaydedilmiştir. Testin saptama alt sınırı 151 IU/mL, dinamik ölçüm aralığı 151-100.000.000 IU/mL’dir.

4. BULGULAR

Filtre kağıtlarında (Guthrie kartları) kurutulmuş idrar örneklerinde, ELITE MGB® CMV kiti kullanılarak yapılan PZR testinde elde edilen sonuçlar Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

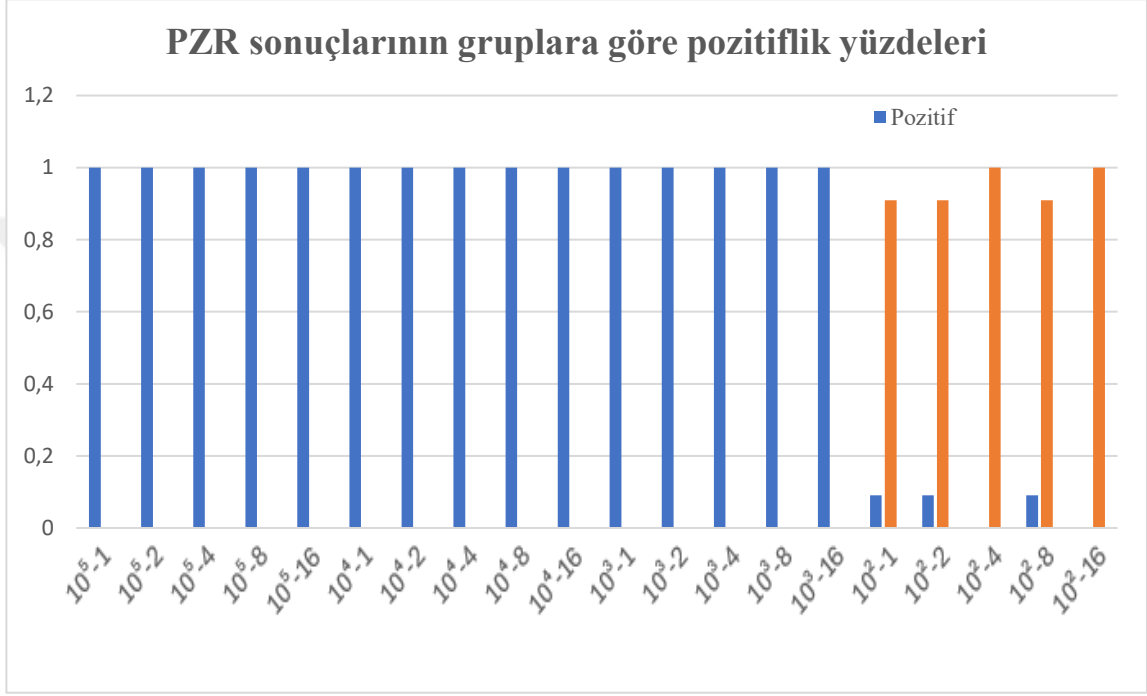
10^3 , 10^4 ve 10^5 IU/mL konsantrasyonlarındaki tüm örneklerde %100 pozitiflik elde edilirken, 10^2 IU/mL konsantrasyonundaki örneklerde %90'dan fazla negatiflik gözlenmiştir. Yoğunluk arttıkça testin pozitifleştiği belirlenmiştir (Tablo 4.2). CMV DNA negatif idrar örneği 20 defa çalışılmış ve tamamı negatif çıkmıştır.

Tablo 4.1. Filtre kağıtlarında kurutulmuş idrar örneklerinde dört farklı dilüsyonda beş farklı günde elde edilen sonuçlar

Dilüsyon- Gün	Diskler											Oran
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	%
10^5 -1	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^5 -2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^5 -4	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^5 -8	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^5 -16	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^4 -1	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^4 -2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^4 -4	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^4 -8	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^4 -16	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^3 -1	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^3 -2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^3 -4	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^3 -8	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^3 -16	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	100
10^2 -1	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N	N	9,09
10^2 -2	N	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	9,09
10^2 -4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0
10^2 -8	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N	N	9,09
10^2 -16	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	0

P: Pozitif, N: Negatif

Tablo 4.2. PZR sonuçlarının gruplara göre pozitiflik yüzdeleri



4.1. İstatistiksel Değerlendirme

Filtre kağıdında kurutulmuş idrar örneklerinde yapılan analizlerde, verilerin tamamına yakınının kesin sonuç vermesi nedeniyle Khi-Kare veya Fisher's Exact testlerinin uygulanması uygun bulunmamıştır. Bunun yerine, test performansını değerlendirmek amacıyla karmaşıklık matrisi (confusion matrix) kullanılmıştır. Buna göre elde edilen sonuçlar Tablo 4.3.'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü üzere, test pozitif ve negatif örneklerin tamamını doğru sınıflandırmıştır. Yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç gözlenmemiştir. Bu durum, testin sınıflandırma doğruluğunun ve güvenilirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.3. Testin karmaşıklık matrisinin sonuçları

	Pozitif	Negatif
Pozitif	15	0
Negatif	0	5

Doğru Negatif (TN)	5
Yanlış Pozitif (FP)	0
Yanlış Negatif (FN)	0
Doğru Pozitif (TP)	15

4.2. ROC Analizi

Modelin sınıflandırma başarısı, ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir.

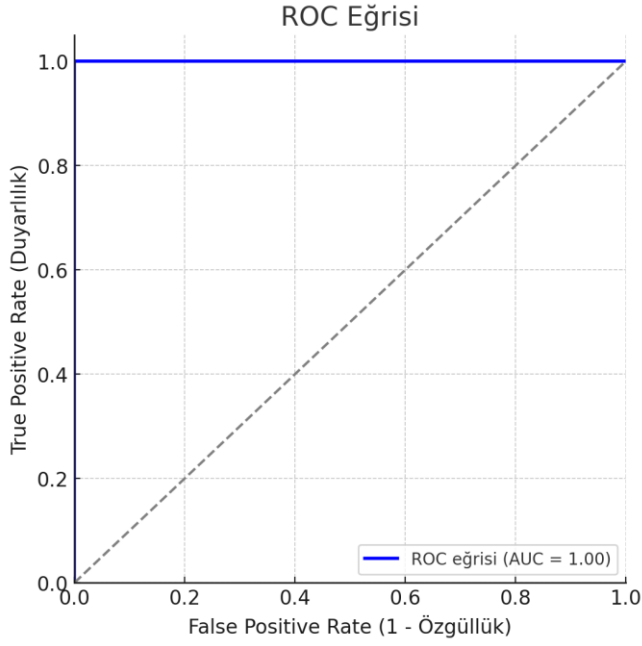
ROC eğrisi, duyarlılık (True Positive Rate) ile 1-özellik (False Positive Rate) arasındaki ilişkiyi göstermekte olup, eğri altındaki alan (AUC) değeri testin ayırım gücünü yansıtmaktadır ve 0 ile 1 arasında değer alır:

AUC = 1.0 → Mükemmel ayırım (pozitif ve negatif gruplar %100 doğru ayrılıyor).

AUC = 0.5 → Rastgele tahmin (hiçbir ayırım gücü yok).

AUC < 0.5 → Ters sınıflandırma (yanlış yönlü ayırım).

Çalışmamızda elde edilen AUC değeri 1.0 olup, bu değer mükemmel ayırım gücüne işaret etmektedir (Şekil 4.2). AUC = 1.0 olması, modelin pozitif ve negatif grupları kusursuz biçimde ayırabildiğini, seçilen eşik değerinden bağımsız olarak sınıflandırma hatası yapmadığını göstermektedir.



Şekil 4.1. Testin ROC Eğrisi

4.3. Eşik (Cut-off) Değer Analizi

Analiz sonuçlarına göre, testin optimal eşik değeri (cut-off) 10^3 IU/mL düzeyindedir. Bu eşik değerinin altında pozitiflik oranı azalmakta, 10^3 IU/mL ve üzeri seviyelerde ise %100 pozitiflik saptanmaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, konjenital sitomegalovirüs (KCMV) enfeksiyonunun tanısında filtre kağıtlarında kurutulmuş idrar örneklerinin PZR yöntemiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar, yöntemin hem tanısal performans hem de uygulama kolaylığı açısından güçlü bir alternatif sunduğunu göstermiştir.

Yenidoğan döneminde idrar örneği toplamanın zorluğu ve örneklerin taşınma sürecinde bozulma riskleri, alternatif örnekleme yöntemlerine olan ilgiyi arttırmaktadır. Bu bağlamda filtre kağıtları; örnekleme kolaylığı, düşük maliyet, kontaminasyon riskinin azalması, taşınabilirlik ve stabilite avantajlarıyla öne çıkmaktadır. Çalışmada kullanılan yöntem, bu avantajların yanı sıra elde edilen yüksek doğruluk oranlarıyla birlikte değerlendirildiğinde, klinik uygulamalarda güvenle kullanılabilecek düzeyde görünmektedir.

Elde edilen bulgulara göre, 10^3 , 10^4 ve 10^5 IU/mL düzeylerinde %100 pozitiflik saptanmış, 10^2 IU/mL seviyesinde pozitiflik oranı belirgin biçimde düşmüştür. Testin duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve kesinlik değerlerinin tamamı %100 bulunmuş; ROC analizinde AUC değeri 1.0 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, yöntemin pozitif ve negatif örnekleri hatasız ayırabildiğini göstermekte ve yöntemin mükemmel sınıflandırma gücüne sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu bulgular, literatürde yer alan çalışmalarla da benzerlik göstermektedir. Mussi-Pinhata ve ark. (2009), PZR tabanlı yöntemlerin konjenital CMV enfeksiyonlarında erken tanı açısından değerli olduğunu vurgulamış; Lazzarotto ve ark. (2011), PZR testlerinin duyarlılığının serolojik yöntemlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir. Boppana ve ark. (2010) ise idrar örneklerinin CMV DNA tespitinde tükürüğe kıyasla daha doğru sonuç verdiğini belirtmiştir. Bu çalışmalar, elde edilen bulguların doğruluğunu destekler niteliktedir.

Türkiye’de yürütülen araştırmalar, toplumda CMV seropozitifliğinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Ataman ve ark. (2007), Satılmış ve ark. (2007) ve Uysal ve

ark. (2012) tarafından bildirilen verilerde seropozitiflik oranlarının %93 ile %100 arasında olduğu gör÷lmektedir. Bu sebeple bu çalışmada kullandığımız y÷ntemin kolaylığı ve g÷venilirliği yenidoğan taramaları için önem arz etmektedir.

Kurutulmuş idrar örneklerinin farklı g÷nlerde test edilmesine rağmen sonuçlarda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. İdrarda en az 10^3 IU/mL konsantrasyonda CMV DNA içeren kurutulmuş filtre kağıtları buzdolabında 16 g÷n boyunca pozitifliğini kaybetmeden saklanabilmiştir. Bu bulgu, y÷ntemin örnek stabilitesinin y÷ksek olduğunu göstermekte, saha koşullarında veya taşınma s÷recinde örneklerin bozulma riskini en aza indirmektedir. Bu yön÷yle y÷ntem, örneklerin uzun mesafelerden laboratuvara ulaştırılmasını kolaylaştırmakta ve pratik açıdan önemli avantajlar sağlamaktadır.

Literat÷rdeki birçok alışma, CMV DNA tespiti için t÷k÷r÷k veya kuru kan örnekleri üzerinde yoğunlaşırken (Barbi ve ark., 2018), bu çalışma idrar örneklerinin filtre kağıtlarında kurutularak analiz edilmesine odaklanmış ve idrar örneklerinin viral y÷k÷ doğrudan yansıtması, y÷ntemin duyarlılığını arttıran önemli bir faktör olmuştur.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular, uyguladığımız y÷ntemin filtre kağıtlarında kurutulmuş idrar örneklerinde PZR y÷ntemi ile CMV DNA tespitinde y÷ksek doğruluk, duyarlılık ve zg÷ll÷k sunduğunu göstermektedir. Bu y÷ntem, özellikle yenidoğan ulusal tarama programlarında KCMV enfeksiyonu tanısı için uygulanabilir, pratik ve maliyet açısından uygun bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Bu araştırma, konjenital sitomegalovir÷s (KCMV) enfeksiyonunun erken tanısında filtre kağıdında kurutulmuş idrar örneklerinden CMV DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile saptanması y÷nteminin T÷rkiye'deki ilk validasyon çalışmasıdır. Filtre kağıtlarında kurutulmuş idrar örneklerinde CMV saptanması için hen÷z ticari bir kit bulunmamaktadır. Bu validasyon çalışması bu nedenle önemlidir, bu y÷ntemi T÷rk pop÷lasyonunda valide ederek, ÷lkemiz için önemli bir altyapı oluştırmakta ve ÷lkemizde geniş çaplı epidemiyolojik araştırmaların n÷n÷ açmaktadır. Bu validasyon çalışması, bilimsel sağamlık, klinik uygulanabilirlik ve halk sağlığı etkisi açısından zg÷n değer sunmaktadır.

Çalışma, konjenital CMV tanısında Türkiye için bir dönüm noktası olma ve gelecekteki universal tarama programlarının bilimsel temeline destek verme potansiyeli taşımaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, konjenital CMV enfeksiyonunun erken tanısında filtre kağıtlarında kurutulmuş idrar örneklerinin gerçek zamanlı PZR yöntemiyle analiz edilmesinin, yüksek tanısal doğruluk ve mükemmel ayırım gücü sunduğunu göstermiştir.

Elde edilen bulgulara göre, 10^3 , 10^4 ve 10^5 IU/mL düzeylerinde %100 pozitiflik saptanırken, 10^2 IU/mL düzeyinde düşük pozitiflik oranı elde edilmiştir. Testin duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve kesinlik değerleri %100 bulunmuş, AUC değeri 1.0 olarak belirlenmiştir. Ayrıca optimal eşik değeri 10^3 IU/mL civarındadır. Bu sonuçlar, yöntemin pozitif ve negatif örnekleri hatasız ayırabildiğini ve laboratuvar ile saha koşullarında güvenle uygulanabileceğini göstermektedir.

Farklı günlerde test edilen örneklerin benzer sonuçlar vermesi, yöntemin örnek stabilitesinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, özellikle örnek taşıma ve depolama süreçlerinde zaman kısıtlaması olmadan çalışabilme imkânı sunmaktadır.

Bu sonuçlar doğrultusunda, filtre kağıdında kurutulmuş idrar örneklerinin kullanımı, yenidoğan tarama programlarında uygulanabilir bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Erken tanı sayesinde, KCMV enfeksiyonuna bağlı işitme kaybı, nörolojik sekeller ve gelişimsel gecikmelerin önlenmesine katkı sağlanabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda;

- Bebek bezlerinin içine filtre kağıtları konarak toplanacak idrar örnekleri ile tüp/torba ile toplanacak idrar örneklerinde karşılaştırmalı çalışma yapılması,
- Filtre kağıtlarının bekletildiği farklı ortam ısılarının viral aktivite üzerinde etkisinin araştırılması planlanabilir.

Ayrıca elde edilen sonuçlara göre yöntemin saptama alt sınırı 10^3 IU/mL olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte 10^3 - 10^2 IU/mL aralığındaki örneklerin de test tarafından saptanabilir olup olmadığının değerlendirilmesi, yöntemin duyarlılık sınırlarının daha ayrıntılı ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile ülkemizde ulusal KCMV enfeksiyonu taramasında uygulanabilir validasyonu yapılmış bir yöntem sunulmaktadır.



KAYNAKLAR

Almeida, L. N. B., Azevedo, R. S., Amaku, M., & Massad, E. (2001). Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brasil. *Revista de Saude P blica*, **35**, 124-129.

American Academy of Pediatrics. (2018). Cytomegalovirus Infection. In Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (Eds.), *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases* (31st ed., s. 310-317).

Ataman, S.,  olak, D., G ng ren, F.,  enol, Y.,  olak, T., Aktekin, M. R., & G ltekin, M. (2007). Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. *Mikrobiyoloji B lteni*, **41**(4), 545-555.

Barbi, M., Binda, S., Primache, V., Luraschi, C., & Corbetta, C. (1996). Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in dried blood spots. *Clinical and Diagnostic Virology*, **6**(1), 27-32.

Barlık, F. (2017). Pediatrik ya  grubunda anti-CMV ELISA testi sonuçlarının de erlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Y z nc  Yıl Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji, Van.

Boppana, S. B., Ross, S. A., Shimamura, M., Palmer, A. L., Ahmed, A., Michaels, M. G., ... & Fowler, K. B. (2011). Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *New England Journal of Medicine*, **364**(22), 2111-2118.

Britt, W. (2011). Cytomegalovirus. In Remington, J. S., Klein, J. O., Wilson, C. B., & Baker, C. J. (Eds.), *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (7th ed., s. 706). Elsevier Saunders, Philadelphia.

Buxmann, H., Hamprecht, K., Meyer-Wittkopf, M., & Friese, K. (2017). Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt International*, **114**, 45-52.

Bulut, Ç. (2022). Konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu tanılı hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi, tanı yöntemlerinin, tedavi yanıtının ve prognozun değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara.

Çevik, Ş. (2020). Hematoloji kliniklerinde takip edilen hastalardan elde edilen cytomegalovirus (CMV) suşlarında antiviral ilaç direncinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Kayseri.

Ehrnst, A. (1996). The clinical relevance of different laboratory tests in CMV diagnosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplement*, **100**, 64-71.

El Chaer, E. (2016). Treating ganciclovir-resistant CMV infection in HCT recipients. *Blood Journal*, **128**(23).

Fetterman, G. H. (1950). Cytomegalic inclusion disease; cytologic diagnosis by examination of the urinary sediment. *Journal of Pediatrics*, **37**(6), 798-803.

Forman, M., Valsamakis, A., & Arav-Boger, R. (2012). Dried urine spots for detection and quantification of cytomegalovirus in newborns. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **73**(4), 326-329.

Fowler, K. B., Boppana, S. B., Pass, R. F., & Britt, W. J. (2017). Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. In *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (pp. 681–746). Elsevier.

Gamadia, L. E., Rentenaar, R. J., Baars, P. A., et al. (2001). Differentiation of cytomegalovirus-specific CD8+ T cells in healthy and immunosuppressed virus carriers. *Blood*, **98**(3), 754-761.

Gehrz, R. C., Linner, K. M., Christianson, W. R., Ohm, A. E., & Balfour, H. H. Jr. (1982). Cytomegalovirus infection in infancy: virological and immunological studies. *Clinical and Experimental Immunology*, **47**, 27-33.

Gerna, G., Revello, M. G., Percivalle, E., Zavattoni, M., Parea, M., & Battaglia, M. (1990). Quantification of human cytomegalovirus viremia by using monoclonal antibodies to different viral proteins. *Journal of Clinical Microbiology*, **28**(12), 2681-2688.

Grosse, S. D., Ross, D. S., & Dollard, S. C. (2008). Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *Journal of Clinical Virology*, **41**(2), 57-62.

Halfo, P., Berger, P., Khiri, H., ve ark. (2011). Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Medical Virology*, **83**, 490-495.

Halwachs-Baumann, G., Wilders-Trusching, M., Enzinger, G., Eibi, M., Linkesch, W., Dornbusch, H. J., ve ark. (2001). CMV diagnosis in renal and bone marrow transplant recipients: The impact of molecular assays. *Journal of Clinical Virology*, **20**, 49-57.

Hanson, K. E., Reller, L. B., Kurtzberg, J., Horwitz, M., Long, G., & Alexander, B. D. (2007). Comparison of the Digene Hybrid Capture System Cytomegalovirus (CMV) DNA (version 2.0), Roche CMV UL54 analyte-specific reagent, and QIAGEN RealArt CMV LightCycler PZR reagent tests using AcroMetrix OptiQuant CMV DNA quantification panels and specimens from allogeneic-stem-cell transplant recipients. *Journal of Clinical Microbiology*, **45**(6), 1972-1973.

Hantz, S., Garnier-Geoffroy, F., Mazon, M. C., ve ark. (2010). Drug resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **65**(12), 2628-2640.

Harrison, G. J. (2014). Cytomegalovirus. In: Cherry, J. D., Harrison, G. J., Kaplan, S. L., et al. (Eds.), *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (7th ed., s. 1969). Elsevier Saunders, Philadelphia.

Ho, M. (1991). *Cytomegalovirus Biology and Infection* (2. basım). Plenum Publishing Corporation, New York, ss. 1-321.

Hodinka, R. L. (2007). Human Cytomegalovirus. In: Murray, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, J. H., Landy, M. L., Pfaller, M. A. (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (9th ed., pp. 1549-1563). ASM Press, Washington, D.C.

Jean Beltran, P. M., ve Cristea, I. M. (2014). The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert Review of Proteomics*, **11**(6), 697-711.

Kettering, J. D., Schmidt, N. J., Gallo, D., ve Lennette, E. H. (1977). Anti-complement immunofluorescence test for antibodies to human cytomegalovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, **6**(6), 627-632.

Kenneson, A., ve Cannon, M. J. (2007). Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in Medical Virology*, **17**(4), 253-276.

Kıray Baş, E., Uslu, S., ve Bülbül, A. (2016). Konjenital Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, **8**(6), 5-9.

Koç, D. (2018). *Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda cytomegalovirus (CMV) antijeni ve CMV DNA'nın araştırılması* (Yüksek lisans tezi). Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

Koontz, D., Dollard, S., ve Cordovado, S. (2019). Evaluation of rapid and sensitive DNA extraction methods for detection of cytomegalovirus in dried blood spots. *Journal of Virological Methods*, **265**, 117-120.

Koyano, S., Inoue, N., Nagamori, T., Moriuchi, H., ve Azuma, H. (2013). Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, **98**(2), F182.

Koyano, S., Inoue, N., Oka, A., Moriuchi, H., Asano, K., Ito, Y., ... ve Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. (2011). Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open*, **1**(1), e000118.

Landolfo, S., Gariglio, M., Gribaudo, G., ve Lembo, D. (2003). The human cytomegalovirus. *Pharmacology & Therapeutics*, **98**(3), 269–297.

Lazarotto, T., Galli, C., Pulvirenti, R., Rescaldani, R., Vezzo, R., La Gioia, A., ve 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. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, **8**(1), 196–198.

Levinson, W. (2020). *Levinson Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji* (16. baskı, B. Esen & B. Şener, çev.). Lange Tıp Kitapları.

Ljungman, P., De La Camara, R., Cordonnier, C., ve ark. (2008). Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplantation*, **42**(4), 227–240.

Luck, S. E., Wieringa, J. W., Blázquez-Gamero, D., Henneke, P., Schuster, K., Butler, K., ... ve Vossen, A. C. (2017). Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **36**(12), 1205–1213.

Lurain, N. S., ve Chou, S. (2010). Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, **23**(4), 689–712.

Mandell, G. L., Bennett, J. E., ve Dolin, R. (2015). *Principles and practice of infectious diseases* (8. baskı, ss. 1738–1753). Philadelphia: Churchill Livingstone.

Manicklal, S., Emery, V. C., Lazzarotto, T., Boppana, S. B., ve Gupta, R. K. (2013). The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, **26**(1), 86–102.

Mayo, D. R., Brennan, T., Sirpenski, S. P., ve Seymour, C. (1985). Cytomegalovirus antibody detection by three commercially available assays and complement fixation. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **3**(5), 455–459.

McHugh, T. M., Casavant, C. H., Wilber, J. C., ve Stites, D. P. (1985). Comparison of six methods for the detection of antibody to cytomegalovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, **22**(6), 1014–1019.

Mocarski, E. S. (1996). Cytomegaloviruses and their replication. In B. N. Fields, D. M. Knipe, & P. M. Howley (Eds.), *Fields Virology* (3. baskı, Cilt 2, ss. 2447–2481). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Mocarski, E. S. Jr. (2002). Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends in Microbiology*, **10**, 332–339.

Mocarski, E. S. Jr., Shenk, T., ve Pass, R. F. (2007). Cytomegaloviruses. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.), *Fields Virology* (5. baskı, ss. 2701–2772). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Mohamed, Z. (2019). Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, **29**(3), e2034.

Mussi-Pinhata, M. M., Yamamoto, A. Y., Brito, R. M. M., Isaac, M. D. L., de Carvalho Oliveira, P. F., Boppana, S., ve Britt, W. J. (2009). Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clinical Infectious Diseases*, **49**(4), 522–528.

Nozawa, N., Koyano, S., Yamamoto, Y., Inami, Y., Kurane, I., ve Inoue, N. (2007). Real-time PZR assay using specimens on filter disks as a template for detection of cytomegalovirus in urine. *Journal of Clinical Microbiology*, **45**(4), 1305–1307.

Okabe, M., Chiba, S., Tamura, T., Chiba, Y., ve Nakao, T. (1983). Longitudinal studies of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in congenitally infected infants. *Infection and Immunity*, **41**, 128–131.

Parlak, M., Çim, N., Erdin, B. N., Güven, A., Bayram, Y., ve Yıldızhan, R. (2015). Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, **12**(2), 79–83.

Phipps, P. H., Gregoire, L., Rossier, E., ve Perry, E. (1983). Comparison of five methods of cytomegalovirus antibody screening of blood donors. *Journal of Clinical Microbiology*, **18**(6), 1296–1300.

Prince, H. E., ve Leber, A. L. (2002). Validation of an in-house assay for cytomegalovirus immunoglobulin G (CMV IgG) avidity and relationship of avidity to CMV IgM levels. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, **9**(4), 824–827.

Rao, N., Waruszewski, D. T., Armstrong, J. A., Atchison, R. W., ve Ho, M. (1977). Evaluation of anti-complement immunofluorescence test in cytomegalovirus infection. *Journal of Clinical Microbiology*, **6**(6), 633–638.

Reddehase, M. J. (2013). Synopsis of clinical aspects of human cytomegalovirus disease. İçinde S. B. Boppana ve W. J. Britt (Ed.), *Cytomegaloviruses: From Molecular Pathogenesis to Intervention* (Cilt 2, s. 2–27). Norfolk, UK: Caister Academic Press.

Revello, M. G., ve Gerna, G. (2002). Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clinical Microbiology Reviews*, **15**, 680–715.

Rola-Pleszczynski, M., Frenkel, L. D., Fuccillo, D. A., ve ark. (1977). Specific impairment of cell-mediated immunity in mothers of infants with congenital infection due to cytomegalovirus. *Journal of Infectious Diseases*, **135**, 386–391.

Sarıtaş, Z. E., Peker, B. O., Çolak, D., Sağlık, İ., Sarınoğlu, R. C., Turhan, M., ... ve Erman, M. (2023). Congenital cytomegalovirus infection cases and follow-up findings in Antalya, Turkey. *Marmara Medical Journal*, **36**(3), 290–296.

Satılmış, A., Gura, A., Ongun, H., Mendilcioğlu, İ., Çolak, D., ve Oygur, N. (2007). CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. *Turkish Journal of Pediatrics*, **49**(1), 30–36.

Schirm, J., Kooistra, A., van Son, W. J., ve ark. (1999). Comparison of the Murex Hybrid Capture CMV DNA (v2.0) assay and the pp65 CMV antigenemia test for the detection and quantitation of CMV in blood samples from immunocompromised patients. *Journal of Clinical Virology*, **14**, 153–165.

Schleiss, M. R. (2005). Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, **16**, 50–59.

Sinclair, J., ve Sissons, P. (2006). Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *The Journal of General Virology*, **87**(7), 1763–1779.

Smith, M. G. (1956). Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **92**(2), 424–430.

Şahiner, F., Cekmez, F., Çetinkaya, M., Kaya, G., Kalaycı, T., Güneş, O., ... ve Kubar, A. (2015). Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: A prevalence study in Turkey. *Infectious Diseases*, **47**(7), 465–471.

Tezer, H., ve Seçmeer, G. (2007). Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **38**, 1–7.

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD). (2020). *Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu*. Nisan 2020.

Ustaçelebi, Ş. (1999). İnsan Sitomegalovirusu. İçinde A. Bilgiç ve T. Özacar (Ed.), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (s. 835–841). Ankara: Güneş Kitabevi.

Uysal, A., Taner, C. E., Cüce, M., Atalay, S., Göl, B., Köse, S., ve Uysal, F. (2012). Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: Follow-up and results of pregnancy outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **286**, 605–608.

Van der Bij, W., Schirm, J., Torensma, R., ve ark. (1988). Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. *Journal of Clinical Microbiology*, **26**(12), 2531–2535.

Wyatt, G. P., Hadley, G. G., & Morgulis, S. (1932). Cytomegalic inclusion disease. *American Journal of Pathology*, **8**(6), 541–560.

Weller, T. H., ve Hanshaw, J. B. (1962a). Cytomegalovirus: Virologic and clinical observations. *Journal of the American Medical Association*, **182**(3), 275–281.

Weller, T. H., ve Hanshaw, J. B. (1962b). Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease. *The New England Journal of Medicine*, **266**, 1233–1244.

Yan, S. S., ve Fedorko, D. P. (2002). Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Clinical and Applied Immunology Reviews*, **2**, 155–167.

Zeytinoğlu, A., Terek, D., Arslan, A., Erensoy, S., Bozdemir, T., Yalaz, M., ve Kültürsay, N. (2019). Investigation of congenital CMV infection with the presence of CMV DNA in saliva samples of new born babies. *Mikrobiyoloji Bülteni*, **53**(1), 53-60.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşe Nur	Uyruğu	
Soyadı	ŞAHİN	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	
Lisans	
Yüksek Lisans	
Doktora	

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: